



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026003388

Datum 12 februari 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine & oxaliplatine (GemOx) voor 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)20-7978227

Contactpersoon
A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026003388

Geachte heer Bruijn,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over de beoordeling van glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT). in aanmerking komen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van glofitamab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) voor deze indicatie niet op te nemen in het basispakket tenzij prijsonderhandelingen resulteren in een lagere prijs. De prijs van glofitamab zou met tenminste 28% moeten dalen om kosteneffectief te zijn.

Aandoening

DLBCL is de meest voorkomende vorm van lymfeklierkanker. Dit wordt ook wel non-Hodgkinlymfoom genoemd. Deze ziekte wordt in Nederland jaarlijks vastgesteld bij ongeveer 1700 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'. Bij 20 tot 30% van de patiënten keert de ziekte na genezing terug. 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 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 indicaties

Glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (R/R) diffuus grootcellig B-cellymfoom niet anders gespecificeerd (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT)¹.

¹ Bij autologe stamceltransplantatie worden de eigen stamcellen van een patiënt geoogst en later weer teruggegeven

Daarnaast is glofitamab als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen. Deze indicatie valt buiten deze beoordeling.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Claim registratiehouder

Glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine heeft voor patiënten *die voorbehandeld zijn met obinutuzumab* bij de geregistreerde indicatie een meerwaarde ten opzichte van rituximab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine.

Datum

12 februari 2026

Onze referentie

2026003388

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat Glofit-GemOx bij de voorliggende indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De farmaco-economische analyse is na aanpassingen door het Zorginstituut van voldoende kwaliteit en de uitkomsten zijn bruikbaar voor besluitvorming. Het Zorginstituut u om Glofit-GemOx niet voor de voorliggende indicatie op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met tenminste 28% gereduceerd kan worden. Er bestaat in de farmaco-economische analyse met name onzekerheid over respectievelijk grootte en duur(zaamheid) van het behandelingseffect, ziektegerelateerde kosten en mogelijke inzet van vervolgbehandelingen bij Nederlandse patiënten alsmede hun gemiddelde leeftijd. Als over 3 tot 4 jaar daarover aanvullend wetenschappelijk bewijs beschikbaar is, zouden de aannames die dat betreffen heroverwogen kunnen worden. De kosteneffectiviteitsanalyse zou dan tot een ander kortingspercentage kunnen leiden.

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 basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria²: effectiviteit³, kosteneffectiviteit⁴, noodzakelijkheid⁵ en uitvoerbaarheid⁶. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de

² Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁶ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Glofit-GemOx is onderzocht in een gerandomiseerde, open-label fase-III-studie (STARGLO) bij volwassen patiënten met R/R DLBCL na minimaal één systemische behandeling die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Hierbij was R-GemOx de vergelijkende behandeling, omdat deze vorm van CIT bij deze indicatie wereldwijd het meest gebruikt wordt. In Nederland wordt met zowel R-PECC als R-Gemox behandeld⁷. Volgens de beroepsgroep zijn R-GemOx en R-PECC beide vormen van CIT en therapeutisch gelijkwaardig. Het Zorginstituut accepteert de STARGLO-studie daarom als passend bewijs.

Datum

12 februari 2026

Onze referentie

2026003388

In de studie resulteerde behandeling met Glofit-GemOx in een klinisch relevant effect op overleving (OS). De kwaliteit van het bewijs is echter van zeer lage kwaliteit door onzekerheden over de vergelijkbaarheid van de studiepopulatie met de patiënten in de Nederlandse praktijk. Hierdoor is het werkelijke effect op OS bij Nederlandse patiënten zeer onzeker. Het verschil in mediane OS tussen Glofit-GemOx en R-GemOx in de studie is 25,5 maanden versus 12,9 maanden. Dit verschil is zo groot dat ook als er sprake zou zijn van een overschatting, het Zorginstituut het voldoende aannemelijk acht dat het effect in de praktijk klinisch relevant zal zijn. Dit wordt gesterkt door de resultaten van een Europese studie (NIVEAU-studie; 2018 – 2021), waarbij bij vergelijkbare Europese patiënten de OS voor R-GemOx overeenkwam met de OS voor R-GemOx in de gehele populatie van de STARGLO-studie.

Het effect op de kwaliteit van leven is niet beoordeeld omdat de registratiehouder bewijs voor deze uitkomst alleen in ongepubliceerde vorm heeft aangeleverd. Het veiligheidsprofiel van Glofit-GemOx komt overeen met de bekende risico's van de afzonderlijke geneesmiddelen en wordt gezien als beheersbaar in de klinische praktijk. Het meest bekende en belangrijkste risico bij behandeling met glofitamab betreft het optreden van het cytokine release syndroom.⁸ Om de gevolgen daarvan te beheersen moet voorafgaand aan deze behandeling iedere patiënt standaard eenmalig voorbehandeld worden met obinutuzumab.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat, alles tezamen genomen, Glofit-GemOx bij de geregistreerde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met chemo-immunotherapie (CIT).

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft, daarin gesteund door de WAR, in verband met de onzekerheden over de extrapolatie van de resultaten van de STARGLO studie naar de Nederlandse populatie de farmaco-economische analyse van de registratiehouder aangepast. Het Zorginstituut vindt de analyse van de

⁷ R-PECC: rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon

⁸ Het cytokine release syndroom (CRS) is een overreactie van het immuunsysteem op het vrijkomen van kankercellen, wat kan leiden tot griepachtige verschijnselen maar ook tot levensbedreigend orgaanfalen.

registratiehouder te optimistisch voor de Nederlandse populatie en heeft daarom conservatievere aannames gedaan voor respectievelijk leeftijd, grootte en duur(zaamheid) van het behandelingseffect, ziektegerelateerde kosten en mogelijke inzet van vervolgbehandelingen. De aangepaste farmaco-economische analyse is daardoor realistischer en naar het oordeel van het Zorginstituut van voldoende methodologische kwaliteit en bruikbaar voor besluitvorming.

De kosteneffectiviteitsschatting ligt bij de vraagprijs van de registratiehouder boven de voor deze ziekte relevant geachte referentiewaarde van €80.000/QALY. De ICER bedraagt €94.584/QALY. Glofit-GemOx is daarom geen kosteneffectieve interventie. De prijs van glofitamab zou met tenminste 28% moeten dalen om kosteneffectief te zijn. Als over 3 tot 4 jaar aanvullend wetenschappelijk bewijs beschikbaar is over onder andere de duur(zaamheid) van het behandelingseffect op OS, kunnen de bovengenoemde aannames heroverwogen worden en zou de fabrikant een nieuw dossier ter herbeoordeling kunnen indienen. Het is tenslotte belangrijk te vermelden dat in de kosteneffectiviteitsanalyse ook de kosten van de eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab zijn meegenomen. Obinutuzumab wordt nog niet voor deze indicatie vergoed. De conclusie over kosteneffectiviteit betreft dus ook de eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab, die dus ook voor vergoeding in aanmerking moet te komen.⁹

Uitvoerbaarheid

Passende Zorg

De beroepsgroep heeft het voornemen om landelijke afspraken te maken over gepast gebruik van Glofit-GemOx in de context van een reeds bestaand landelijk register. Daarin kunnen met bispecifieke antilichamen – *glofitamab is een bispecifiek antilichaam* – behandelde patiënten in kaart worden gebracht én gevolgd met als doel op grond van data over de behandelresultaten doelmatig voorschrijven te bevorderen.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat er 131 patiënten met R/R DLBCL gebruik zullen maken van Glofit-GemOx in het derde jaar na marktintroductie. De gemiddelde kosten van behandeling met Glofit-GemOx (incl. kosten van eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab¹⁰) bedragen in totaal € 91.977 per patiënt. Er vindt substitutie plaats met chemo-immunotherapieën in de tweede-, derde-, en vierde lijn: R-PECC (40%), R-lenalidomide (25%), R-GemOx (25%) en bendamustine-rituximab (BR) (10%). De gewogen gemiddelde kosten van deze vergelijkende behandelingen bedragen € 10.356 per patiënt. In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van Glofit-GemOx € 12,0 miljoen. De budgetimpact bedraagt dan € 10,7 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over de invloed van CAR-T celtherapie op het behandelingsregime en de gemiddelde duur per behandelingsregime. Ook moet opgemerkt worden dat er is gerekend met lijstprijzen. Van lenalidomide is bekend dat de nettoprijs bovengemiddeld sterk gedaald is sinds in 2022 generieken beschikbaar zijn gekomen. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid hoger kunnen uitvallen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

⁹ De registratiehouder van glofitamab is ook de registratiehouder van obinutuzumab.

¹⁰ Obinutuzumab maakt standaard deel uit van het behandelingsregime van Glofit-GemOx.

Datum

12 februari 2026

Onze referentie

2026003388

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

12 februari 2026

Onze referentie

2026003388

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (GemOx) bij de behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom

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

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 16 januari 2026 gesproken over de vraag of glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (GemOx) (verder: Glofit-GemOx) bij de behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL, vorm van lymfeklierkanker) opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Het gaat hierbij om patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) en die eerst eenmalig met obinutuzumab zijn behandeld.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de gezamenlijke patiëntenorganisaties Hematon en de Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), de beroepsgroepen HOVON (lymfoomwerkgroep) en Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH), en de fabrikant (Roche) gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van de insprekers en een samenvatting van hun antwoorden op belangrijkste vragen van commissieleden beschreven.

Patiëntenorganisaties Hematon en NFK:

De insprekerster licht toe dat het een kleine patiëntenpopulatie betreft, waarvoor weinig tot geen effectieve behandelopties beschikbaar meer zijn. Glofit-GemOx biedt patiënten een grote vooruitgang, namelijk ongeveer twee jaar overleving in plaats van zes maanden. Ondanks dat het veelal om 70-plussers gaat, hebben zij genoeg om nog voor te leven. Het betekent dat ze weer mee kunnen doen in de maatschappij, bijvoorbeeld als vrijwilliger bij de patiëntenvereniging. Voordeel is ook dat de behandeling maar één jaar duurt. De insprekerster geeft aan dat ze zich realiseert dat er bijwerkingen zijn, maar dat hebben alle behandelingen voor deze patiëntenpopulatie. Met betrekking tot de kosteneffectiviteit merkt de insprekerster op dat de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY nog nooit is geïndexeerd. De patiëntenorganisaties hopen dat deze behandeling snel ter beschikking komt voor deze groep patiënten.

Beroepsgroep HOVON/NVvH:

De insprekerster licht toe dat de beroepsgroep verheugd is dat het Zorginstituut tot de conclusie is gekomen dat Glofit-GemOx voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Specifiek deze patiëntengroep komt niet in aanmerking voor potentieel curatieve behandelingen met autologe stamceltransplantatie en CAR-T. De huidige progressievrije overleving bij Nederlandse patiënten is met drie tot zes maanden beperkt. Glofit-GemOx laat goede resultaten zien op progressievrije overleving en overall survival (OS). Recent is op een congres bevestigd dat deze resultaten ook op de langere termijn aanhouden en zijn er

recentere data beschikbaar voor de Nederlandse populatie. Het lijkt erop dat ongeveer 59% van de patiënten complete remissie bereikt, wat mogelijk wijst op genezing. Glofit-GemOx kent enkele voordelen. Zo is deze behandeling direct beschikbaar, duurt de behandeling één jaar en zijn de bijwerkingen goed beheersbaar. De beroepsgroep voelt zich verantwoordelijk voor het opstellen van gepast gebruik afspraken. Zij zullen kritisch zijn bij welke patiënten de behandeling te starten, en niet onnodig lang doorbehandelen. Ze zijn voornemens data te gaan verzamelen in een bestaand register.

Naar aanleiding vragen van commissieleden zijn de volgende aspecten nader toegelicht:

- Met betrekking tot de plaats van de behandeling licht de beroepsgroep toe dat zij Glofit-GemOx niet als een overbruggingstherapie voor CAR-T ziet.
- De behandeling met Glofit-GemOx kent bijwerkingen, zoals neuropathie. De ernst van de mogelijke bijwerkingen zullen besproken worden met de patiënt en kunnen reden zijn om af te zien van behandeling. In de Nederlandse praktijk ziet ongeveer 30% van de patiënten af van behandeling.

Fabrikant Roche:

De fabrikant geeft aan dat er bij deze patiënten sprake is van een grote medische noodzaak. Het is de eerste behandeling met een bispecifiek monoklonaal antilichaam. Dit is een tijdelijke behandeling, dat is prettig voor de patiënt. Deze patiënten worden op dit moment palliatief behandeld waarbij hun kwaliteit van leven daalt. Dit middel kan dat voorkomen. De fabrikant begrijpt een aantal keuzes van het Zorginstituut in de berekening van de kosteneffectiviteit, waaronder dat zij nog niet overtuigd is van een mogelijk curatief effect, ook al zijn de tekenen daarvoor gunstig. In sommige andere gevallen kan de fabrikant zich niet vinden in de aannames die het Zorginstituut heeft gedaan in de kosteneffectiviteitsanalyse. De fabrikant benadrukt dat het gaat om een innovatief middel met een beperkte behandelduur die de fabrikant voor in hun ogen een kosteneffectieve prijs aanbiedt. Door de aannames van het Zorginstituut is de behandeling niet meer kosteneffectief. De fabrikant hoopt te komen tot een middenweg.

Naar aanleiding vragen van commissieleden zijn de volgende aspecten nader toegelicht:

- In 2026 wordt de studie afgerond. Op de vraag op welke termijn de resultaten gepubliceerd gaan worden, is de verwachting dat dit één tot twee jaar na afronding van de studie is.
- Een mogelijke indicatie-uitbreiding naar mantelcellymfoom wordt rond 2029 verwacht.
- De verschuiving van de behandeling met Glofit-GemOx wordt later verwacht.
- Kwaliteit van leven data is verzameld en de fabrikant geeft aan voornemens te zijn om die binnen afzienbare tijd te publiceren.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- Het betreft een ernstige aandoening met een hoge ziektelast van 0,87 (proportional shortfall). Het absoluut QALY verlies ten gevolge van de aandoening is 11,34.
- Glofit-GemOx is een palliatieve behandeling bij een patiëntengroep met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor autologe stamceltransplantatie en de meeste patiënten zijn ook niet fit genoeg voor een CAR-T behandeling.
- De mediane algehele overleving op Glofit-GemOx was 25,5 maanden tegen 12,9 maanden op R-GemOx. Het Zorginstituut verwacht dat het effect van Glofit-GemOx in de studie overschat is vergeleken met het werkelijke effect in de praktijk. Er bestaat onzekerheid over de duur van het effect van Glofit-GemOx op OS en de representativiteit van het beschikbare bewijs en daarmee de kosteneffectiviteit. De fabrikant heeft de kwaliteit van leven-gegevens wel verzameld, maar deze zijn niet gepubliceerd.
- Het Zorginstituut geeft aan dat er net voldoende onderbouwing is voor een positieve eindconclusie over stand van wetenschap en praktijk.
- De gemiddelde levenslange kosten vanuit het maatschappelijk perspectief zijn €318.147 voor behandeling met Glofit-GemOx en €187.293 voor de vergelijkende behandeling met R-GemOx.
- De verwachting is dat 131 patiënten in aanmerking komen voor deze behandeling, die per patiënt €91.977 kost. Het macrokostenbeslag in het derde jaar komt dan uit op 12 miljoen

euro en de budgetimpact bedraagt 10,7 miljoen.

- Gezien de ziektelast van 0,87 hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit. Op basis van de basecase van het Zorginstituut bedraagt de ICER van €94.584 per QALY. Hierbij resulteert Glofit-GemOx in een winst van 1,58 QALYs ten opzichte van de standaardbehandeling. De prijs van Glofit-GemOx moet dan tenminste 28% dalen om tot een kosteneffectieve prijs te komen.
- Dit is de eerste indicatie van Glofit-GemOx in Nederland.
- Glofitamab is in verschillende landen wel als monotherapie beschikbaar voor patiënten vanaf de derde lijn. De registratiehouder genereert daarmee omzet. In 2024 bedroeg de wereldwijde omzet van glofitamab €185 miljoen. In Nederland wordt glofitamab monotherapie niet vergoed.
- In de komende twee jaar worden geen nieuwe indicaties verwacht. Wel wordt glofitamab onderzocht als monotherapie bij patiënten met mantelcellymfoom en als combinatietherapie voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met DLBCL.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming heeft de commissie de volgende argumenten voor en tegen vergoeding naar voren gebracht en gewogen:

- Het betreft een effectief geneesmiddel voor een patiëntengroep met een hoge ziektelast. Het is de eerste behandeling met een bispecifiek monoklonaal antilichaam voor deze indicatie.
- Er is discussie over de kosteneffectiviteitsanalyse. Er zijn zowel onzekerheden die kunnen leiden tot een gunstigere kosteneffectiviteitsratio, als onzekerheden die kunnen leiden tot een ongunstigere kosteneffectiviteitsratio dan de ratio die het Zorginstituut het meest realistisch acht. Uitgangspunt voor het advies is het scenario dat het Zorginstituut, na advies door de Wetenschappelijke Adviesraad, het meest realistisch acht.
- Gezien de onzekerheden en de potentiële ernstige bijwerkingen zijn gepast gebruik afspraken belangrijk. De commissie is dan ook verheugd te vernemen dat de beroepsgroep al bezig is met het opstellen van gepast gebruik afspraken, waaronder een indicatieprotocol, en het voornemen om data te gaan verzamelen via een bestaand register.
- De commissie vindt het belangrijk, gezien de vele onzekerheden, om een herbeoordeling te overwegen na drie tot vier jaar. Tegen die tijd is een indicatie-uitbreiding te verwachten, zijn langere termijn resultaten beschikbaar en is de verwachting dat de kwaliteit van leven data zijn gepubliceerd. Ook is de verwachting dat het behandelingslandschap er tegen die tijd anders uitziet, doordat CAR-T minder toxisch aan het worden is en daardoor bij meer patiënten inzetbaar zal zijn en wellicht ook in eerdere behandelingslijnen.
- De commissie merkt op dat het vaker voorkomt dat de kwaliteit van leven-gegevens wel onderzocht zijn door de fabrikant maar (nog) niet zijn gepubliceerd. De commissie vindt het teleurstellend dat deze gegevens ook voor dit middel nog niet gepubliceerd zijn, want het is essentiële informatie.
- De commissie stelt daarnaast vast dat een terugkomend probleem van algemene aard is dat de standaardbehandeling waarmee wordt vergeleken niet kosteneffectief is. Dit accepteren heeft een prijsopdrijvend effect. Niet alleen voor dit middel, maar het werkt ook door in de toekomst. De hoge vraagprijs wordt dan een richtpunt voor nieuwe middelen en indicaties. De commissie concludeert dat dat een zeer ongewenste ontwikkeling is.

Advies

De commissie ziet het belang dat Glofit-GemOx voor deze patiëntenpopulatie met een hoge ziektelast beschikbaar komt, maar alleen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

De commissie concludeert dat het een effectieve behandeling is, maar ook dat er nog veel onzekerheden zijn over de effectiviteit en kosteneffectiviteit. Alles afwegende komt de commissie daarom tot het advies Glofit-GemOx voor de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met ten

minste 28%, waardoor de kosteneffectiviteit van de behandeling onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY komt te liggen.

Gezien de onzekerheden, het dynamische veld en het feit dat er een indicatie-uitbreiding te verwachten is, adviseert de commissie een herbeoordeling te overwegen na 3-4 jaar.

De commissie spreekt tot slot haar complimenten uit naar de beroepsgroep die voornemens is om gepast gebruik afspraken op te stellen.



Farmacotherapeutisch rapport glofitamab (Columvi®) i.c.m. gemcitabine en oxaliplatine (GemOx) na eenmalige behandeling met obinutuzumab bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Colofon

Zaaknummer	2024042967
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Leeswijzer	5
	Afkortingen	6
	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	16
2.1	Vraagstelling	16
2.1.1	PICO	16
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	16
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	16
2.2	Zoekstrategie	17
2.3	Selectiecriteria	18
3	Resultaten	19
3.1	Resultaten literatuursearch	19
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	19
3.3	Gunstige effecten interventie	20
3.3.1	Overleving	20
3.3.2	Kwaliteit van leven	21
3.3.3	Overige overwegingen	21
3.4	Ongunstige effecten	23
3.4.1	Incidentie ernstige ongunstige effecten	24
3.4.2	Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten	24
3.4.3	Overige overwegingen	24
3.5	Ervaring	24
3.6	Toepasbaarheid	25
3.7	Gebruiksgemak	25
4	Eindbeoordeling	26
4.1	Bespreking relevante aspecten	26
4.1.1	Aandoening en vergelijkende behandeling	26
4.1.2	STARGLO-studie en passend bewijs	26
4.1.3	Gunstige effecten	27
4.1.4	Ongunstige effecten	27
4.1.5	Subgroepanalyses	27
4.1.6	Weging van bewijs	27
4.2	Eindconclusie	28
5	Farmacotherapeutisch Kompas	29

5.1	Oud advies	29
5.2	Nieuw advies	29
	Bijlage 1: Zoekstrategie	30
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	31
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	32
	Bijlage 4: Baselinetabel	33
	Bijlage 5: Beoordeling risico op bias	34
	Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel	35
	Literatuur	37

Leeswijzer

In juni 2024 adviseerde het Zorginstituut de minister van VWS om glofitamab monotherapie niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De effectiviteit en veiligheid van **glofitamab monotherapie** waren onderzocht in een enkelarmige fase-I/II-studie. Gezien de zeer lage kwaliteit van het zeer beperkte beschikbare bewijs was het wetenschappelijk niet voldoende aannemelijk dat glofitamab monotherapie bij deze indicatie een gelijke waarde had met polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR).

Tijdens deze beoordeling liep reeds een gerandomiseerde fase-III-studie (STARGLO) waarin glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) direct vergeleken werd met rituximab in combinatie met GemOx (R-GemOx). Deze studie beperkte zich niet tot patiënten **vanaf de derde behandellijn**. Evenals het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) was het Zorginstituut echter van mening dat de resultaten van de STARGLO-studie toch bewijs van hoogstwaarschijnlijk hogere kwaliteit zou opleveren voor de effectiviteit en veiligheid van glofitamab monotherapie vanaf deze behandellijn. Met dat aanvullende bewijs zou alsnog met meer zekerheid kunnen worden vastgesteld dat **glofitamab monotherapie** bij toepassing in deze behandellijn voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP). In afwachting van dit aanvullende bewijs uit STARGLO-studie concludeerde het Zorginstituut dat alleen het beschikbare bewijs van de enkelarmige fase-I/II-studie niet voldoende was om betrouwbaar te kunnen vaststellen dat glofitamab monotherapie daarbij voldeed aan SWP.

Op grond van de gepubliceerde resultaten van de STARGLO-studie heeft de EMA de conditionele marktautorisatie van **glofitamab monotherapie** voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen (→ *dus vanaf de derde behandellijn*) inderdaad omgezet in een standaard marktautorisatie. De registratiehouder vraagt nu echter bij het Zorginstituut vergoeding aan voor de **combinatie Glofit-GemOx** voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (→ *dus vanaf de tweede behandellijn*).

Afkortingen

aaIPI	<i>age-adjusted International Prognostic Index</i>
Auto-SCT	autologe stamceltransplantatie
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAR	Chimere antigeenreceptor
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIT	Chemo-immunotherapie
CRR	<i>Complete response rate</i>
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
DORC	<i>Duration of complete response</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EFS	Ziektevrije overleving (letterlijk: <i>event free survival</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ C30	<i>European Organisation for the Research of Cancer quality of life questionnaire core 30</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EQ-5D-3L	<i>3-level EuroQoL 5-dimension questionnaire</i>
EQ-VAS	<i>EuroQoL visual analog scale</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FACT-Lym	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i>
FACT-LymS	<i>FACT-Lym-subschaal</i>
FACT-Lym-TS	<i>FACT-Lym-totaalscore</i>
FACT-TOI	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GemOx	gemcitabine en oxaliplatine
Glofit	glofitamab
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICANS	Immuun-effectorcelgeassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
IPI	<i>International Prognostic Index</i>
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie (<i>independent review committee</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
LDH	Serumlactaatdehydrogenase
MCBS:H	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NOS	Niet anders gespecificeerd
ODAC	<i>Oncologic Drugs Advisory Committee</i>
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PICO	<i>Patiënt intervention comparison outcome</i>
PFS	Progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>)
Pola-BR	Polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab

R-CHOP	Rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine [Oncovin®], prednis(ol)on
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (<i>randomised controlled trial</i>)
R-DHAP	Rituximab, dexamethason, hoge dosis cytarabine, cisplatine
R-GDP	rituximab, gemcitabine, dexamethason, cisplatine
R-GemOx	Rituximab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine
RoW	Rest van de wereld (<i>rest of the world</i>)
R-PECC	Rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon
RR	Relatief risico
R/R	Recidiverend/refractair
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (<i>standardised mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de Productkenmerken (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TAFAL-LEN	Tafasitamab, lenalidomide
WHO	<i>World Health Organization</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) na eenmalige behandeling met obinutuzumab bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT). Glofit-GemOx is daarbij vergeleken met rituximab in combinatie met GemOx (R-GemOx) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

DLBCL is de meest voorkomende vorm van non-Hodgkinlymfoom, een vorm van agressieve lymfeklierkanker. Bij 20-30% van de patiënten komt de kanker terug na eerst gedeeltelijk of geheel te zijn verdwenen (recidief). Bij 10-15% van de DLBCL-patiënten reageert de tumor niet op een eerdere behandeling (refractair). Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT (of recidiveren na auto-SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden en de kwaliteit van leven laag. Er is sprake van een grote *unmet medical need*.

De effectiviteit en veiligheid van Glofit-GemOx zijn onderzocht in de gerandomiseerde, open-label fase-III studie (STARGLO) bij volwassen patiënten met R/R DLBCL na minimaal één systemische behandeling die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Alle patiënten in de Glofit-GemOx-arm van STARGLO werden voorbehandeld met een eenmalige dosis van 1000 mg obinutuzumab om het risico op *cytokine release syndrome* (CRS) te verminderen.

Glofit-GemOx laat in STARGLO een effect zien op de algehele overleving (*overall survival*, OS). Het bewijs is echter van zeer lage kwaliteit wegens risico op bias, indirectheid, en imprecisie. Hierdoor is het effect in de studie mogelijk groter dan het werkelijke effect in de praktijk. Gezien het grote verschil in mediane algehele overleving tussen Glofit-GemOx en R-GemOx is het ook bij een overschatting van het effect echter aannemelijk dat het effect in de praktijk voldoet aan de PASKWIL-criteria. Er zijn geen resultaten over de kwaliteit van leven gepubliceerd. Omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomst, is het effect van Glofit-GemOx op de kwaliteit van leven onbekend.

Patiënten die behandeld werden met Glofit-GemOx ervoeren meer ernstige ongunstige effecten en staakten vaker de behandeling als gevolg van ongunstige effecten dan patiënten die behandeld werden met R-GemOx. Het veiligheidsprofiel van Glofit-GemOx komt echter overeen met de bekende risico's van de afzonderlijke geneesmiddelen. Deze risico's worden gezien als beheersbaar in de klinische praktijk.

Een exploratieve subgroepanalyse van STARGLO laat zien dat het grootste gedeelte van het effectiviteitsvoordeel in de ITT werd gedragen door de regio *rest van de wereld* (*rest of the world*, RoW), terwijl de regio's Europa en Noord-Amerika minder goed presteerden. De studie had niet voldoende power om betrouwbare conclusies te kunnen verbinden aan uitkomsten van (regionale) subgroepanalyses. De activiteit van de Glofit-GemOx-arm verschilde niet tussen de regio's. De R-GemOx-controle-arm presteerde echter (veel) slechter in de RoW. De in de gehele populatie van STARGLO voor R-GemOx waargenomen OS kwam echter overeen met die van de R-GemOx arm bij vergelijkbare Europese patiënten met R/R DLBCL in de fase III NIVEAU-studie (2018 - 2021). Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen dat de resultaten van STARGLO representatief zijn voor Europa.

Glofit-GemOx laat ten opzichte van R-GemOx een effect zien op de OS. Gezien het risico op bias, de indirectheid, de imprecisie, en de regionaal verschillende resultaten verwacht het

Zorginstituut wel dat het effect in de studie een overschatting vergeleken met het werkelijk effect in de praktijk. Het veiligheidsprofiel van Glofit-GemOx is bekend en de bekende risico's zijn goed beheersbaar in de klinische praktijk. Gezien de grote *unmet medical need* in deze patiëntenpopulatie kan Glofit-GemOx klinisch van toegevoegde waarde zijn.

Glofit-GemOx na eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. Het Zorginstituut concludeert dat Glofit-GemOx een meerwaarde heeft ten opzichte van chemo-immunotherapie (CIT).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 november 2025

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) na eenmalige behandeling met obinutuzumab bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Glofitamab (Columvi®)

Toedieningsvorm¹

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

Geregistreerde indicatie¹

In combinatie met GemOx voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL niet anders gespecificeerd (NOS) die niet in aanmerking komen voor auto-SCT

- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen

Claim van de registratiehouder

Glofit-GemOx heeft bij patiënten met R/R DLBCL die voorbehandeld zijn met obinutuzumab en die niet in aanmerking komen voor auto-SCT, een meerwaarde ten opzichte van rituximab in combinatie met GemOx (R-GemOx).

Doseringsadvies¹

Premedicatie en profylaxe

Alle patiënten ontvangen een enkelvoudige dosis van 1000 mg obinutuzumab als voorbehandeling op dag 1 van cyclus 1 (7 dagen vóór de start van de behandeling met glofitamab) om het aantal circulerende en lymfoïde B-cellen te verlagen en zo het risico op *cytokine release syndrome* (CRS) te verminderen. CRS is een overreactie van het immuunsysteem waarbij grote hoeveelheden cytokines in het bloed vrijkomen. Voorafgaand aan de glofitamab-infusie worden zij daarnaast ook behandeld met een intraveneus glucocorticoïd, een oraal analgeticum/antipyreticum (bijvoorbeeld paracetamol), en een antihistaminicum (bijvoorbeeld difenhydramine) als profylaxe tegen CRS.

Dosering

Om het risico op CRS te verminderen moet glofitamab worden toegediend volgens een dosis-opbouwschema tot de aanbevolen dosis van 30 mg, nadat de voorbehandeling met obinutuzumab op dag 1 van cyclus 1 is voltooid (**Tabel 1**). Behandeling met glofitamab wordt aanbevolen gedurende maximaal 12 cycli of tot ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit. Elke cyclus duurt 21 dagen. GemOx (intraveneus gemcitabine 1000 mg/m² en oxaliplatine 100 mg/m²) wordt gegeven op dag 2 van cyclus 1 en dag 1 van cyclus 2-8.

Tabel 1. Doseringsschema Glofit-GemOx bij patiënten met R/R DLBCL

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

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

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

Samenstelling¹

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

Columvi® 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie

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

Columvi® 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie

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

Werkingsmechanisme

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

Bijzonderheden:

Op 15 oktober 2021 kreeg glofitamab weesgeneesmiddelstatus toegekend voor de behandeling van R/R DLBCL. De weesgeneesmiddelstatus is op verzoek van de registratiehouder ingetrokken in maart 2025.²

Op 23 juni 2023 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport glofitamab in de 'sluis' geplaatst³.

Op 7 juli 2023 verleende de Europese Commissie glofitamab conditionele marktautorisatie onder de volgende voorwaarden:

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

Nadat de registratiehouder aan de voorwaarden had voldaan, heeft de European Medicines Agency (EMA) de conditionele marktautorisatie op 12 mei 2025 omgezet naar een standaard marktautorisatie.

Leden van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van de EMA uit 3 van de 27 lidstaten (Nederland, Duitsland, en Denemarken) en het gecoöpteerde lid met expertise in gen-, cel-, en weefseltherapieën waren het niet eens met de positieve CHMP-opinie over Glofit-GemOx en zijn van mening dat er

voor Glofit-GemOx in de Europese context voor deze indicatie geen positieve baten-risicoverhouding kon worden vastgesteld. De overige CHMP-leden onderschreven de positieve opinie wel. In §3.3.3 gaat het Zorginstituut hier verder op in.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

DLBCL is een vorm van lymfeklierkanker, en 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 het meest voorkomt.^{4, 5} De oorzaak van het ontstaan van DLBCL is meestal onbekend. Mogelijke risicofactoren daarvoor 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.^{6, 7}

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. Hun lokalisatie bepaalt de symptomen, 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.⁸ 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.⁹ Ziektegerelateerde B-symptomen betreffen een gewichtsreductie van >10% binnen 6 maanden, koorts boven de 38°C, en nachtelijk zweten.¹⁰

Ernst

De 5-jaarsoverleving van patiënten met DLBCL varieert van ruim 40% tot bijna 80%, afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiering. Hoewel het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van alle DLBCL-patiënten primair refractair en zal 20-30% recidiveren.⁷ 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 auto-SCT (of recidiveren na auto-SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden.⁴ De kwaliteit van leven bij deze patiënten is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.¹¹

De stadiëring van DLBCL is gebaseerd op de Ann Arbor-classificatie en/of de Lugano-classificatie^{7, 12}. De stadia zijn gebaseerd op de graad van verspreiding van de ziekte door het lichaam, waaronder in de lymfeklieren en aangetaste organen, waarbij de ziekte zich 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.⁴

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**.⁴

Tabel 2. Prognostische risicofactoren en risicoclassificaties DLBCL⁴

Prognostische risicofactoren	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd >60 jaar • LDH >1x normaal • <i>Performance status</i> ≥2 • Stadium III of IV • >1 extranodale lokalisatie
------------------------------	--

IPI	
Laag risico	0-1 risicofactor
Laag intermediair risico	2 risicofactoren
Hoog intermediair risico	3 risicofactoren
Hoog risico	4-5 risicofactoren
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 het dagelijks functioneren van een patiënt met kanker aan te geven¹³:

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

DLBCL NOS komt 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 de 65 en 79 jaar.¹⁴

Volgens de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) is de 5-jaars prevalentie gestegen van 4.828 (in 2020) naar 5.273 (in 2024).¹⁵ In 2021 was het aantal incidentie patiënten met DLBCL 1.676. Hoewel dit aantal sindsdien iets afneemt, is er geen sprake van een structurele daling.¹⁶

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 2021⁴. De standaard eerstelijnsbehandeling bestaat uit chemo-immunotherapie (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 auto-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 auto-SCT.⁴

Er zijn geen curatieve mogelijkheden voor behandeling van patiënten die recidiveren na R-CHOP en niet in aanmerking komen voor re-inductie-CIT gevolgd door auto-SCT vanwege hoge leeftijd, ziekteprogressie en co-morbiditeiten. De behandeling is dan gericht 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-Lymfoomwerkgroep (hierna: de beroepsgroep) is dan ook van mening dat behandeling in studieverband de voorkeur geniet.⁴

De meest gebruikte CIT-regimes voor palliatieve behandeling van R/R DLBCL zijn R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon), R-lenalidomide, en R-GemOx, gevolgd door R-bendamustine. Deze behandelingen zijn niet geregistreerd voor deze toepassing (off-label). De beroepsgroep beschouwt CIT als een behandeling zonder curatieve intentie. Dat betekent dat er een zeer grote kans is op terugkeer van de ziekte; ook voor de patiënten die goed reageren op de behandeling. In de richtlijn wordt voor CIT in deze populatie een progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) gegeven van ~3-9 maanden. In Nederland is veel ervaring met het R-PECC-regime, omdat het een grotendeels oraal schema is met een relatief gunstig toxiciteitsprofiel. In Duitsland en Frankrijk wordt vaak R-GemOx toegepast. Daarnaast kan ook palliatieve radiotherapie overwogen worden. De keuze van behandeling is afhankelijk van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen, en potentiële toxiciteit. In 2021 is vergoeding verkregen voor polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine-rituximab (Pola-BR) bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT¹⁷. In een gerandomiseerde fase-2-studie gaf dit in vergelijking met BR een mediane overlevingswinst van 7,7 maanden¹⁷. Volgens de beroepsgroep is de overleving bij Pola-BR in de praktijk slechter dan in deze studie. Daardoor wordt het nu nog amper toegepast¹⁸. Volgens gebruikersgegevens van de GIP-databank zijn in Nederland in 2021 26 patiënten, in 2022 38 patiënten, en in 2023 23 patiënten vanaf de tweede lijn met Pola-BR behandeld¹⁹. Tafasitamab in combinatie met lenalidomide (TAFAL-LEN) is geregistreerd voor volwassenen met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT, maar wordt hiervoor niet vergoed²⁰.

Er bestaat geen standaard derdelijnsbehandeling voor patiënten die niet reageren op tweedelijnschemotherapie of die een recidief krijgen na auto-SCT. Een gedeelte van deze patiënten is voldoende fit en kan uiteindelijk nog chemotherapie ontvangen gevolgd door een allogene SCT of chimere antigeenreceptor (CAR)-T-celtherapie. Allogene SCT en CAR-T-celtherapie zijn de enige behandelingen die bij R/R DLBCL uitzicht kunnen bieden op curatie. De beroepsgroep geeft 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 bestaan momenteel na twee of meer lijnen systemische therapie drie geregistreerde en vergoede CAR-T-celtherapieën: tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, en lisocabtagene maraleucel.

De minder fitte patiënten krijgen vanaf de derde lijn een chemotherapieschema dat sterk individueel bepaald is. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie is Pola-BR niet (langer) de behandeloptie van voorkeur gezien de tegenvallende effectiviteit en de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten. Monotherapie glocitumab, loncastuximab tesirine, en epcoritumab zijn voorwaardelijk geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen en zijn hiervoor beoordeeld door het Zorginstituut. Gezien de zeer lage kwaliteit van het beperkte beschikbare bewijs concludeerde het Zorginstituut dat deze middelen (nog) niet voldeden aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daardoor worden ze tot op heden niet vergoed^{21, 22, 18}.

De beroepsgroep bracht in januari 2024 een *position statement* uit over de plaats van de bispecifieke antilichamen glocitumab en epcoritumab bij de behandeling van R/R DLBCL²³. De

beroepsgroep is van mening dat zij 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.

1.2.5 *Vergelijkende behandeling*

Glofit-GemOx is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. Zoals beschreven in §1.2.4 zijn de huidige behandel mogelijkheden voor deze patiënten R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx, en (Pola-)BR. Pola-BR wordt volgens de beroepsgroep (nog) amper ingezet in de praktijk en is daardoor geen geschikte vergelijkende behandeling. In Nederland is veel ervaring met het R-PECC-regime, maar in de richtlijn en volgens de beroepsgroep is er geen voorkeur voor een specifieke CIT-behandeling. De keuze is namelijk afhankelijk van comorbiditeiten, restverschijnselen van eerdere behandelingen, en potentiële toxiciteit. In deze beoordeling voor inzet van Glofit-GemOX in de tweedelij (2L) wordt daarom CIT in het algemeen als vergelijkende behandeling gebruikt.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet Glofit-GemOx na eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab bij de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 3. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT
Interventie	Glofit-GemOx na eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab
Controle-interventie	CIT
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten <ul style="list-style-type: none">• Overleving• Kwaliteit van leven Ongunstige effecten <ul style="list-style-type: none">• Ernstige ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ernstige 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.

Glofit, glofitamab; GemOx, gemcitabine oxaliplatine; PICO, *patiënt intervention comparison outcome*; R, rituximab

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (*randomised controlled trial*, RCT) wenselijk en uitvoerbaar is.

2.1.3 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Overleving

De overlevingsduur is een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (*overall survival*, OS). 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 OS bij R/R DLBCL. Bij eerdere beoordelingen van enkelarmige studies in de hemato-oncologie door het Zorginstituut heeft de beroepsgroep zijn voorkeur uitgesproken voor de *Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies* (MCBS:H) van de *European Society for Medical Oncology* (ESMO). De ESMO-MCBS:H-criteria zijn echter 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 minimaliseren²⁴.

Daarnaast is er sprake van afkapwaarden 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.

Conform de voorgaande beoordelingen van hemato-oncologische geneesmiddelen wordt daarom gekozen voor een klinische relevantiegrens volgens de PASKWIL-criteria voor solide tumoren²⁵. De klinische relevantiegrens voor palliatieve behandeling is daarbij een *hazard ratio* (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-LymS), de *FACT-General* (FACT-G), de *FACT-Trial Outcome Index* (FACT-TOI), en de FACT-Lym totaalscore (FACT-Lym TS).²⁶

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 scores²⁷. Voor EQ-VAS is de MCID 7,0²⁸. 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 functioneren²⁹. 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 TS³⁰. Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events*) wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie van stakers als gevolg van 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 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over Glofit-GemOx bij R/R DLBCL. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de Productkenmerken (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) van het registratiedossier en de *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *European Medicines Agency* (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

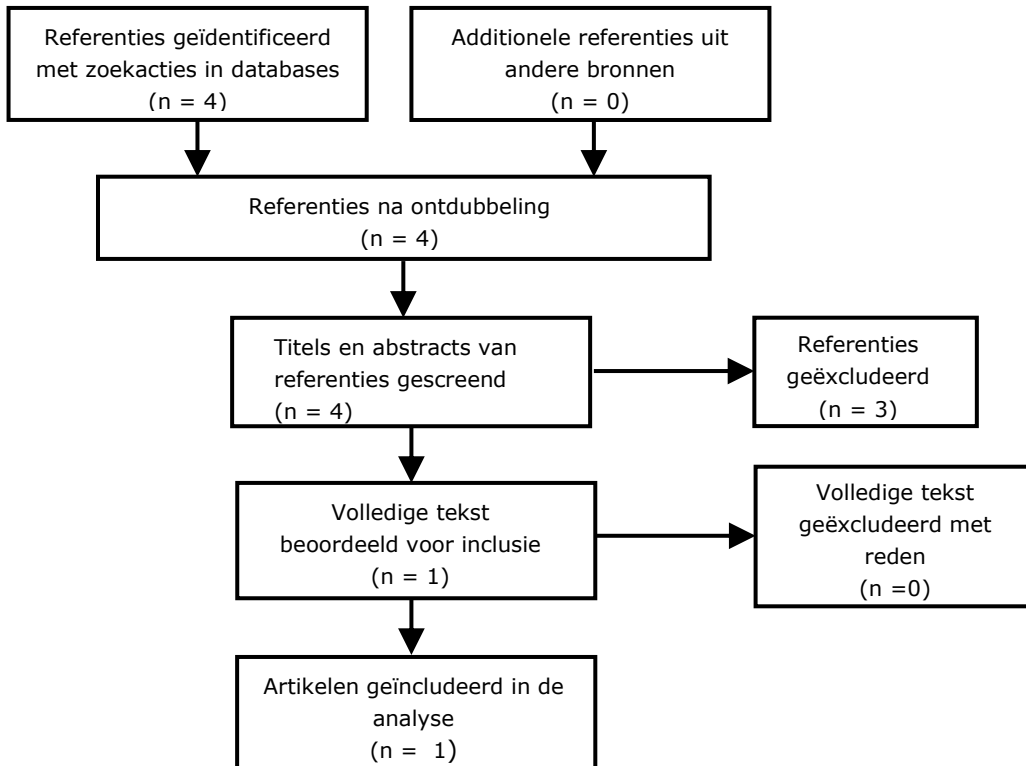
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 4 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De geïncludeerde studie betreft de STARGLO-studie waarin Glofit-GemOx wordt vergeleken met R-GemOx bij R/R DLBCL³¹. De kenmerken van de geselecteerde studie zijn weergegeven in Bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

STARGLO (GO41944)³¹

De STARGLO-studie is een gerandomiseerde, open-label fase-III-studie, uitgevoerd in 13 landen in Azië, Australië, Europa, en Noord-Amerika. De effectiviteit en veiligheid van Glofit-GemOx werden vergeleken met R-GemOx bij volwassen patiënten met R/R DLBCL NOS na minimaal één systemische behandeling als zij niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Hieronder konden ook patiënten vallen die auto-SCT weigerden. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar Glofit-GemOx (n=183) en R-GemOx (n=91). Glofit-GemOx werd gedoseerd volgens de dosering in §1.1. Alle patiënten in de Glofit-GemOx-arm werden voorbehandeld met een eenmalige dosis van 1000 mg obinutuzumab. In de R-GemOx-arm werd rituximab 375 mg/m² intraveneus gegeven op dag 1 van elke cyclus tot een maximum van 8 cycli. Het doseringsschema van R-GemOx week af van de gebruikelijke toedieningswijze in de internationale en Nederlandse klinische praktijk. De duur van elke cyclus was verlengd van 2 naar 3 weken, terwijl de toegediende doses hetzelfde bleven³². Aangezien de geïncludeerde patiënten in de studie mogelijk fitter waren dan gemiddeld, was er geen duidelijke reden voor een minder intensief schema. Er is, gezien de internationaal gebruikelijke dosering, sprake van een onderbehandeling in de controle-arm.

De primaire uitkomstmaat van STARGLO was OS, vastgesteld door de onderzoekers ter plaatse. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren PFS, percentage met complete respons, en duur van complete respons. Deze secundaire uitkomstmaten werden beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC). Door de patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven werd gemeten met de EORTC-QLQ C30, de FACT-Lym S, en de EQ-5D.

Bij de interim-analyse met 29 maart 2023 als datum voor de datacut-off was het primaire eindpunt gehaald. Dit wordt daarom gezien als de primaire analyse. Zowel de primaire analyse als een update met 16 februari 2024 als datum voor datacut-off zijn gepubliceerd door Abramson et al. Noch in deze publicatie noch in de EPAR zijn de resultaten over de kwaliteit van leven gepubliceerd. Data uit een latere cut-off van 1 mei 2025 zijn nog alleen als poster gepresenteerd en worden dus niet meegenomen in dit rapport³³.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de STARGLO-studie. Patiënten die auto-SCT weigerden werden ook gezien als patiënten die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT; zie § 3.3.3. Deze patiënten zijn mogelijk fitter dan de patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met auto-SCT. In beide behandelarmen kwam een vergelijkbaar percentage patiënten niet in aanmerking voor auto-SCT vanwege weigering door de patiënt. Het grootste gedeelte van de patiënten (59%) kwam uit Azië of Australië, 32% uit Europa, en 9% uit Noord Amerika. In de controle-arm zaten meer patiënten van Aziatische afkomst (56%) dan in de Glofit-GemOx-arm (47%). In de Glofit-GemOx-arm zaten meer witte patiënten (45%) dan in de controle-arm (36%). De ECOG-PS bij baseline van patiënten in de Glofit-GemOx-arm was lager dan die van patiënten in de controle-arm. Wat betreft de ernst van de ziekte hadden meer patiënten in de controle-arm 3-5 IPI-risicofactoren dan in de Glofit-GemOx-arm. Deze disbalans is ook terug te zien in het percentage patiënten met Ann Arborstadium III-IV. Er waren ook numeriek hogere percentages patiënten in de controle-arm met ongunstige ziektekenmerken gerelateerd aan tumorgrootte. Over het algemeen lijken de baselinekarakteristieken in de Glofit-GemOx-arm gunstiger te zijn dan die in de controle-arm.

In de R-GemOx-arm ontving een groter deel van de patiënten laterelijnsbehandeling na het beëindigen of staken van de studiebehandeling dan in de Glofit-GemOx-arm. Een groter deel ontving laterelijnsbehandeling voordat de IRC formeel vaststelde dat er sprake was van ziekteprogressie. Deze patiënten werden gecensureerd in de PFS-analyses met onevenwichtigheden in censuur tussen de twee armen als gevolg. Dit kan leiden tot *informative censoring* en bias.

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* gebruikt.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE-bewijsprofiel (Bijlage 6). 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 risico op 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 Overleving

Algehele overleving

Bij de primaire analyse (datacut-off 29 maart 2023) was na een mediane follow-upduur van 11,3 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 9,6-12,7) de mediane OS in de Glofit-

GemOx-arm significant hoger (niet schatbaar, 95% BI; 13,8-niet schatbaar) dan in de R-Gemox-arm (9,0 maanden, 95% BI; 7,3-14,4). Dit geeft een HR van 0,59 (95% BI; 0,40-0,89).³¹

Na een mediane follow-upduur van 20,7 maanden (datacut-off 16 februari 2024, 95% BI; 19,9-23,2) was de mediane OS 25,5 maanden (95% BI; 18,3-niet schatbaar) in de Glofit-GemOx-arm en 12,9 maanden (95% BI; 7,9-18,5) in de R-GemOx-arm. Er waren respectievelijk 80/183 patiënten (43,7%) en 52/91 patiënten (57,1%) overleden in de Glofit-GemOx-arm en de R-GemOx-arm. Dit geeft een HR van 0,62 (95% BI; 0,43-0,88).³¹

GRADE-conclusie: Het effect van Glofit-GemOx op de OS ten opzichte van R-GemOx is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege het risico op bias, het indirecte bewijs, en het doorkruisen van de klinische relevantiegrens door het BI van de HR.

3.3.2 *Kwaliteit van leven*

De resultaten van de EORTC-QLQ C30, de FACT-Lym S, en de EQ-5D zijn niet gepubliceerd. De registratiehouder van glofitamab heeft de resultaten van de EQ-5D uit het *clinical study report* (CSR) van STARGLO aangeleverd. Deze resultaten worden daarom niet beoordeeld aan de hand van GRADE en alleen besproken in §3.3.3 (Overige overwegingen).

GRADE-conclusie: Het effect van Glofit-GemOx op de kwaliteit van leven is onbekend. Dit komt omdat bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

3.3.3 *Overige overwegingen*

Genezing

De beroepsgroep heeft in correspondentie met het Zorginstituut over de resultaten bij de data-cutoff van 16 februari 2024 aangegeven dat patiënten die twee jaar na behandeling met Glofit-GemOx ziektevrij zijn als genezen kunnen worden beschouwd, met een nagenoeg gelijk overlijdensrisico ten opzichte van de gehele populatie. Hij ziet de 2-jaars ziektevrije overleving (EFS) daarbij als een surrogaatuitkomst voor algehele overleving. Hoewel EFS als valide surrogaat voor OS is aangetoond in 1L DLBCL, geldt dit niet voor de palliatieve tweedelijns setting³⁴. In STARGLO wordt bij deze data-cutoff een 2-jaars PFS geobserveerd van 25% voor de patiënten in de R-GemOx-arm. Hoewel dit mogelijk zou kunnen wijzen op genezing, beschouwt de beroepsgroep R-GemOx niet als een behandeling met curatieve intentie. Dit betekent volgens de beroepsgroep dat er 'voor patiënten op R-GemOx een zeer grote kans is op terugkeer van de ziekte; ook voor patiënten die 'goed reageren op de behandeling'. In de Nederlandse richtlijn wordt voor R-GemOx een 1-jaars PFS van 29% en een 5-jaars PFS van 13% gegeven⁴. Voor Glofit-GemOx geeft de beroepsgroep aan dat hoewel glofitamab anders werkt dan klassieke CIT (zoals rituximab), op dit moment geen empirisch betrouwbare uitspraak te kunnen doen over langdurige genezing en het risico op terugkeer van de ziekte. Hierbij moet in acht worden genomen dat het gaat om een populatie met een relatief hoge leeftijd en suboptimale fysieke conditie. Hoewel STARGLO een afvlakking laat zien in de overlevingscurves van beide behandelarmen is de mediane follow-up van 20,7 maanden beperkt.

Kwaliteit van leven

De resultaten over de kwaliteit van leven zijn niet gepubliceerd. De registratiehouder van glofitamab beschrijft een gemiddelde EQ-5D-5L-utiliteiten-indexscore voor Glofit-GemOx van 0,78 (95% BI; 0,76-0,80) en voor R-GemOx van 0,76 (95% BI; 0,72-0,80). Dit geeft een verschil tussen de behandelarmen van 0,02. Dit verschil is niet groter dan de klinische relevantiegrens van 0,08.

Op de EQ-VAS zijn door de registratiehouder vergelijkbare resultaten gerapporteerd. De EQ-VAS-waarden voor Glofit-GemOx en R-GemOx waren respectievelijk 75,54 (standaardfout 1,65) en 68,73 (standaardfout 2,50) met een verschil van 6,81 in het voordeel van Glofit-GemOx

(95% BI; 0,87-12,75). Dit verschil benadert maar is niet groter dan de klinische relevantiegrens van 7,0.

Studie-opzet en -verloop³⁵

In de STARGLO-studie zijn patiënten geïnccludeerd die ofwel één eerdere behandeling hebben gekregen en niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT, ofwel twee of meerdere eerdere behandelingen hebben gekregen. Sommige patiënten in de laatste groep konden mogelijk wel auto-SCT verdragen. Daarover is echter geen data gepubliceerd. Auto-SCT wordt echter niet aangeraden bij patiënten waarbij meer dan één behandelingslijn faalt. De kans op succes is dan beperkt, terwijl de bijbehorende toxiciteitslast hoog is.

Patiënten uit Duitsland en Frankrijk moesten gefaald zijn op of niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie om geïnccludeerd te worden in de studie. Additionele analyses laten zien dat dit selectiecriteria geen invloed had op de resultaten.

De OS van patiënten die auto-SCT weigerden lijkt beter te zijn dan de OS van patiënten die dat niet deden. Dat suggereert dat deze patiënten in een betere conditie waren. In de ITT was er een gelijke verdeling van het aantal patiënten dat niet in aanmerking kwam voor auto-SCT wegens weigering in de beide behandelarmen.

Subgroepanalyses³⁵

De meeste subgroepanalyses kwamen overeen met de *intention-to-treat* (ITT)-analyse. Toch hadden de subgroepen wit ras, geografische regio Europa en Noord-Amerika, en ECOG-score 2 allen een HR > 1 (**Tabel 4**). Hierbij moet de kanttekening gemaakt worden dat de STARGLO-studie niet gepowerd is om de subgroepen te analyseren.

Tabel 4. Algehele overleving in pregespecificeerde subgroepen op geografische regio

	ITT		Europa		Noord-Amerika		RoW	
	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx	R-GemOx	Glofit-GemOx
n	91	183	26	62	10	15	55	106
Mediane OS, maanden (95% BI)	12,9 (7,9-18,5)	25,5 (18,3-NS)	13,8 (11,1-NS)	21,2 (10,5-NS)	NS (7,5-NS)	13,3 (5,2-NS)	8,3 (5,5-14,5)	NS (20,4-NS)
Niet-gestratificeerde HR (95% BI)	0,62 (0,43-0,88)		1,09 (0,54-2,18)		2,62 (0,56-12,34)		0,41 (0,27-0,64)	

GemOx, gemcitabine oxaliplatine; Glofit, glofitamab; HR, hazard ratio; ITT, *intention-to-treat*; NS, niet-schatbaar; OS, algehele overleving; RoW, *rest of world*

Gezien het werkingsmechanisme van glofitamab en de vergelijkbare farmacologie van glofitamab over verschillende raciale groepen is het niet waarschijnlijk dat ras op zichzelf een duidelijke bepalende factor is voor de effectiviteit van glofitamab. Wel zijn ras en regio nauw met elkaar verbonden. Het grootste gedeelte van het effectiviteitsvoordeel in de ITT wordt namelijk gedragen door de rest van de wereld (*rest of the world*, RoW), terwijl de regio's Europa en Noord-Amerika minder goed presteerden. Hoewel de activiteit van de Glofit-GemOx-arm niet verschilde tussen de regio's, presteerde de qua dosering suboptimale R-GemOx-controle-arm (veel) slechter in de RoW. Dit kan komen door (1) verschillen in regionale baselinekenmerken en/of (2) regionaal gebruik van effectieve laterelijnsbehandeling.

(1) Regionale baselinekenmerken

Volgens de baselinekenmerken waren Europese patiënten ouder (mediane leeftijd Glofit-GemOx 71,5 jaar; R-GemOx 69,5 jaar) dan de RoW-populatie (respectievelijk 65,0 en 68,0 jaar). Ook hadden zij vaker CAR-T-celtherapie gehad. Mogelijk is dit te verklaren aan de hand van het eerdergenoemde inclusiecriteria in Duitsland en Frankrijk. De hogere leeftijd en eerdere CAR-T-celtherapie – of het niet in aanmerking komen hiervoor – zouden kunnen betekenen dat Europese patiënten als groep kwetsbaarder waren dan de RoW. Bovendien waren er regionale verschillen in de definitie van ongeschiktheid voor auto-SCT. In Europa was leeftijd de meest voorkomende reden. Dit was goed in balans tussen de beide armen. In de RoW was de meest voorkomende reden weigering door de patiënt. Hierbij werden mogelijk fittere patiënten geselecteerd. Bovendien werden er meer patiënten die niet in aanmerking kwamen wegens weigering gerandomiseerd naar Glofit-GemOx. Dat zou kunnen resulteren in fittere patiënten in deze arm.

Het Ann Arborstadium en het aantal IPI-risicofactoren waren eveneens niet evenredig verdeeld over de armen in de RoW-groep. Zo hadden meer patiënten in de R-GemOx-arm van de RoW een Ann Arborstadium van IV (74,5%) dan in de Glofit-GemOx-arm (50,9%). In de Europese subgroep was dit wel goed verdeeld over de armen. Bij de IPI-risicofactoren zijn de armen in de Europese patiënten iets beter gebalanceerd dan in de RoW.

(2) Regionale beschikbaarheid effectieve laterelijnsbehandeling

In Europa zijn meer effectieve laterelijnsbehandelingen, zoals CAR-T, beschikbaar dan in de RoW. Dit verschil in beschikbaarheid en gebruik van behandelingen na falen in de STARGLO-studie kan van invloed zijn geweest op de OS.

NIVEAU-studie³⁶

In de open-label fase III NIVEAU-studie werden de effectiviteit en veiligheid van R-GemOx al dan niet in combinatie met nivolumab onderzocht bij Europese patiënten met R/R DLBCL vanaf de 2^e lijn die niet in aanmerking kwamen voor SCT. De 2-jaars OS bij R-GemOx was 34% (95% BI; 22-46). Dit komt overeen met de ITT-resultaten van de R-GemOx-arm in STARGLO, waar de 2-jaars OS 33,5% was (95% BI; 22,3-44,9). De NIVEAU-studie is na een mediane follow-upduur van 21 maanden bij de interimanalyse stopgezet.

Divergente opinie

CHMP-leden uit Nederland, Duitsland, en Denemarken, en het gecoöpteerde lid met expertise in gen-, cel-, en weefseltherapieën zijn het oneens met de positieve CHMP-opinie over Glofit-GemOx en zijn van mening dat er voor Glofit-GemOx in de Europese context voor deze indicatie geen positieve baten-risicoverhouding is vastgesteld. De leden met afwijkende mening geven hier meerdere redenen voor. Zo noemen ze de regionale verschillen in werkzaamheid, waarbij het effect voornamelijk werd gedreven door de suboptimale controle-arm in de RoW, terwijl de patiënten in Europa en Noord-Amerika geen voordeel lieten zien. Ook wordt het minder intensieve behandelingschema in de controle-arm genoemd, wat mogelijk tot onderbehandeling heeft geleid. Ook deze leden benoemen dat de 2:1-randomisatie en het gebrek aan stratificatie per regio het moeilijk maken om de resultaten per subgroep te interpreteren. Extrapolatie van de ITT-populatie naar de Europese populatie zou niet mogelijk zijn vanwege regionale verschillen in het klinische behandelingslandschap en de betrokken onderzoekspopulaties. De verschillen in regionale werkzaamheid kunnen te wijten zijn aan reële verschillen in de behandeling van lymfomen, bijvoorbeeld de beschikbaarheid van CAR-T. Ten slotte vonden de divergente leden de verhoogde toxiciteitslast bij Glofit-GemOx vergeleken met de controle-arm zorgwekkend gezien het genoemde gebrek aan voordeel bij Europese patiënten.³⁵

3.4 Ongunstige effecten

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van Glofit-GemOx zoals verwacht in lijn met de bekende ongunstige effecten van de individuele therapieën. Net als bij monotherapie glofitamab was CRS de meest voorkomende bijwerking. Daarnaast kwamen onder andere neutropenie,

polyneuropathie, anemie, diarree, verhoogde leverfunctiewaarden, uitslag, lymfopenie, en pyrexie vaker (>5% verschil) voor in de Glofit-GemOx- dan in de R-GemOx-arm. Misselijkheid, trombocytopenie, verminderde eetlust, braken, en vermoeidheid kwamen frequent en in dezelfde mate voor in beide armen en waren dus waarschijnlijk vooral gerelateerd aan behandeling met GemOx, waarvoor dit bekende bijwerkingen zijn.^{35, 31}

In de SmPC van glofitamab staat een overzicht van alle bijwerkingen die optraden bij patiënten met R/R DLBCL die werden behandeld met Glofit-GemOx¹.

3.4.1 Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de Glofit-GemOx-arm van STARGLO hadden 98/180 (54,4%) van de patiënten ten minste één ernstig ongunstig effect, tegenover 15/88 (17,0%) van de patiënten in de R-GemOx-arm³¹. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 3,2 (95% BI; 2,0-5,2).

In de Glofit-GemOx-arm hadden 15/180 (8,3%) van de patiënten een bijwerking die leidde tot overlijden. In de R-GemOx arm kwam dit voor bij 4/88 (4,5%) van de patiënten. Interventiegerelateerde sterfgevallen kwamen voor bij 5/180 (2,8%) van de patiënten in de Glofit-GemOx-arm en bij 1/88 (1,1%) in de R-GemOx-arm.³¹

GRADE-conclusie: Glofit-GemOx resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie van ernstige ongunstige effecten ten opzichte van R-GemOx. Het bewijs is van redelijke kwaliteit vanwege het risico op bias en het indirecte bewijs.

3.4.2 Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de Glofit-GemOx-arm van STARGLO staakten 48/180 (26,7%) van de patiënten ten minste één onderzoeksgeneesmiddel door een ongunstig effect, ten opzichte van 11/88 (12,5%) van de patiënten in de R-GemOx-arm³¹. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 2,1 (95% BI; 1,2-3,9).

GRADE-conclusie: Het effect van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van redelijke kwaliteit vanwege het risico op bias, het indirecte bewijs, en het doorkruisen van de klinische relevantiegrens door het BI van de HR.

3.4.3 Overige overwegingen

Het mediane aantal ontvangen cycli in STARGLO was hoger (11,0) in de Glofit-GemOx-arm dan in de R-GemOx-arm (4,0). Dit correspondeert met een mediane behandelduur van 218 dagen bij Glofit-GemOx, en 64 dagen bij R-GemOx. Patiënten in de Glofit-GemOx-arm hadden dus een langere mediane blootstelling aan de behandeling vergeleken met de R-GemOx-arm. Dit was voornamelijk te wijten aan het staken van de behandeling wegens progressieve ziekte in de R-GemOx-arm (54/91; 59,3% vergeleken met 90/183; 49,2% in de Glofit-GemOx-arm), hoewel er meer stakers waren door ongunstige effecten in de Glofit-GemOx-arm dan in de R-GemOx-arm.³⁵

3.5 Ervaring

De ervaring met glofitamab, rituximab, gemcitabine, en oxaliplatine is weergegeven in **Tabel 5**. Glofitamab werd op 7 juli 2023 geregistreerd in de Europese Unie. De ervaring met glofitamab is daarom nog beperkt. Rituximab is op 2 juni 1998 geregistreerd en daarmee geruime tijd op de Nederlandse markt. Hetzelfde geldt voor de al lang bestaande chemotherapieën gemcitabine en oxaliplatine.^{1, 37-39}

Tabel 5. Ervaring met glofitamab vergeleken met rituximab, gemcitabine, en oxaliplatine

	glofitamab	rituximab	gemcitabine	oxaliplatine
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2023)			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>				
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (1998)	X (1995)	X (1996)

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van glofitamab en rituximab. Er is geen verschil in toepasbaarheid tussen de middelen op het gebied van contra-indicaties, interacties, en gebruik bij specifieke patiëntenpopulaties.^{1, 37}

In STARGLO zijn CRS en immuun-effectorcelgeassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) alleen gemeld bij patiënten die glofitamab kregen. De meeste gevallen van CRS traden op na de eerste dosis van glofitamab. De beroepsgroep geeft aan dat CRS van lage graad een gebruikelijke en te verwachten complicatie is die met alle huidige kennis en ter zake specifieke werkervaring goed te behandelen is. Alle ICANS-events in STARGLO werden gelijktijdig met CRS gemeld en waren opgelost wanneer CRS opgelost was.³¹

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Glofit-GemOx en R-GemOx is weergegeven in **Tabel 6**. Zowel Glofit-GemOx als R-GemOx worden toegediend als intraveneuze infusie. Glofit-Gemox wordt 4 cycli langer gegeven dan R-GemOx (12 vs. 8). Bij Glofit-Gemox is voorbehandeling met obinutuzumab nodig.

Tabel 6. Gebruiksgemak van Glofit-GemOx vergeleken met R-GemOx

	Glofit-GemOx	R-GemOx
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	12 cycli van 21 dagen Cyclus 1: <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab op dag 1 • GemOx op dag 2 • Glofitamab op dag 8 en 15 Cyclus 2-8: <ul style="list-style-type: none"> • GemOx op dag 1 van de cyclus • Glofitamab op dag 1 van de cyclus Cyclus 9-12: <ul style="list-style-type: none"> • Glofitamab op dag 1 van de cyclus 	8 cycli van 21 dagen Cyclus 1: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab op dag 1 • GemOx op dag 2 Cyclus 2-8: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab en GemOx op dag 1 van de cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Aandoening en vergelijkende behandeling*

DLBCL is de meest voorkomende vorm (30–40%) van non-Hodgkinlymfoom, een vorm van lymfeklierkanker. Hoewel het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten refractair en zal 20-30% recidiveren. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT (of recidiveren na auto-SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden en de kwaliteit van leven laag. Deze patiënten worden in Nederland momenteel behandeld met CIT, bijvoorbeeld R-PECC of R-GemOx. De beroepsgroep beschouwt CIT als een behandeling zonder curatieve intentie. Dat betekent dat er een zeer grote kans is op terugkeer van de ziekte (PFS 3-9 maanden); ook voor de patiënten die goed reageren op de behandeling. Er is hier sprake van een grote *unmet medical need*.

De registratiehouder claimt voor Glofit-GemOx na eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab bij patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT een meerwaarde ten opzichte van R-GemOx.

4.1.2 *STARGLO-studie en passend bewijs*

De effectiviteit en veiligheid van Glofit-GemOx zijn onderzocht in een gerandomiseerde, open-label fase-III-studie (STARGLO) bij volwassen patiënten met R/R DLBCL na minimaal één systemische behandeling die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Alle patiënten in de Glofit-GemOx-arm van STARGLO werden voorbehandeld met een eenmalige dosis van 1000 mg obinutuzumab om het risico op CRS te verminderen. Obinutuzumab wordt voor deze indicatie nog niet vergoed en is daarom als eenmalige voorbehandeling onderdeel van deze vergoedingsaanvraag.

Hoewel R-PECC de meest gebruikte CIT is in 2L+ in Nederland, is er wereldwijd meer ervaring met R-GemOx. Het is daarom niet waarschijnlijk dat er nog een studie uitgevoerd gaat worden met R-PECC als vergelijkende arm. Ook is er in Nederland geen voorkeur voor een specifieke CIT-behandeling, maar is de keuze afhankelijk van patiëntkarakteristieken. Het vertrouwen van het Zorginstituut in de therapeutische gelijkwaardigheid van R-GemOx en R-PECC berust op het oordeel van de beroepsgroep. Om deze redenen wordt de direct vergelijkende studie met R-GemOx gezien als passend bewijs.

STARGLO heeft een risico op bias. Over het algemeen lijken de baselinekarakteristieken in de Glofit-GemOx-arm gunstiger te zijn dan die in de controle-arm. Ook is er sprake van *informative censoring* in de controle-arm.

Er is daarnaast sprake van indirect bewijs door de vergelijking met R-GemOx en het feit dat de controle-arm in STARGLO een cyclusduur had die afweek van de klinische praktijk. Dit leidde tot onderbehandeling in deze arm. Patiënten die auto-SCT weigerden werden in STARGLO ook gezien als patiënten die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Deze patiënten waren mogelijk fitter dan de patiënten die niet in aanmerking kwamen voor behandeling met auto-SCT. De verdeling van de weigeraars was regionaal verschillend en niet gelijk over de behandelarmen. Een groot deel van de studiepopulatie in STARGLO was Aziatisch. Ten slotte zijn er in Europa meer effectieve laterelijnsbehandelingen, zoals CAR-T, beschikbaar dan in Azië.

Door het risico op bias en de indirectheid kan er een vertekening optreden van het relatieve effect van Glofit-GemOx in de studie t.o.v. het effect in de praktijk. Waarschijnlijk is het effect in de studie een overschatting van het effect in de praktijk.

4.1.3 *Gunstige effecten*

Glofit-GemOx laat in STARGLO een effect op de OS zien. Het bewijs is echter van zeer lage kwaliteit wegens risico op bias, indirectheid, en imprecisie. Hierdoor is het effect op de OS zeer onzeker. Het effect in de studie is mogelijk groter dan het werkelijke effect in de praktijk. Gezien het grote verschil in mediane algehele overleving tussen Glofit-GemOx (25,5 maanden) en R-GemOx (12,9 maanden) is het echter ook bij een overschatting van het effect aannemelijk dat het effect in de praktijk voldoet aan de PASKWIL-criteria (levensverlenging van 3 maanden). Het effect van Glofit-GemOx op de kwaliteit van leven is niet bekend. Dit komt omdat bewijs voor deze uitkomst niet is gepubliceerd.

4.1.4 *Ongunstige effecten*

Er werden geen aanwijzingen voor nieuwe veiligheidsrisico's waargenomen. Glofit-GemOx resulteert vergeleken met R-GemOx mogelijk in een klinisch relevante verhoging van ernstige ongunstige effecten. In de Glofit-GemOx-arm stakten meer patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten dan in de R-GemOx-arm. Dit effect is zeer onzeker. De verhoging van de ernstige ongunstige effecten en de stakers is deels te verklaren door de langere mediane blootstelling aan de behandeling met Glofit-GemOx vergeleken met behandeling met R-GemOx. Het veiligheidsprofiel van Glofit-GemOx komt overeen met de bekende risico's van de afzonderlijke geneesmiddelen en wordt gezien als beheersbaar in de klinische praktijk.

4.1.5 *Subgroepanalyses*

Een exploratieve subgroepanalyse van STARGLO laat zien dat het grootste gedeelte van het effectiviteitsvoordeel in de ITT gedragen werd door de RoW, terwijl de regio's Europa en Noord-Amerika minder goed presteerden. Hoewel STARGLO niet voldoende power had om conclusies te verbinden aan de uitkomsten van regionale subgroepanalyses, neemt het Zorginstituut de resultaten wel mee in de weging. De activiteit van de Glofit-GemOx-arm verschilde niet tussen de regio's. De R-GemOx-controle-arm presteerde echter (veel) slechter in de RoW.

De regionale verschillen kunnen mogelijk verklaard worden door verschillen in regionale baselijnkenmerken en/of regionaal gebruik van effectieve laterelijnsbehandeling. Gezien de beperkte omvang van STARGLO en de 2:1 randomisatie was de totale omvang van de controlegroep echter minder dan 100 patiënten. Ook ontbreekt er een farmacologische of biologische rationale waarom het effect kleiner zou zijn in de Europese populatie. De in de ITT van STARGLO gevonden OS bij R-GemOx komt overeen met die van Europese patiënten in de NIVEAU-studie. Om deze reden heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat de resultaten van de ITT van STARGLO representatief zijn voor Europa.

De beroepsgroep meent dat de selectiecriteria in STARGLO overeenkomen met de voorgenomen toepassing van Glofit-GemOx in Nederland. Ondanks verschillen tussen de studiebevolking en de Nederlandse bevolking, staat de representativiteit van de studieresultaten voor de beroepsgroep niet ter discussie.

4.1.6 *Weging van bewijs*

Glofit-GemOx laat een effect zien op de OS ten opzichte van R-GemOx. Gezien het risico op bias, de indirectheid, de imprecisie, en de verschillende resultaten in de regio's verwacht het Zorginstituut wel dat het effect in de studie overschat is vergeleken met het werkelijke effect in de praktijk. Het veiligheidsprofiel van Glofit-GemOx komt overeen met de bekende risico's van de afzonderlijke geneesmiddelen en wordt gezien als beheersbaar in de klinische praktijk.

Gezien de grote *unmet medical need* in deze patiëntenpopulatie kan Glofit-GemOx klinisch van toegevoegde waarde zijn. De beroepsgroep geeft aan dat er bij Glofit-GemOx 2 jaar na het einde van de behandeling meer patiënten ziektevrij zijn dan bij R-GemOx. Deze patiënten kunnen volgens de beroepsgroep worden beschouwd als genezen, met een nagenoeg gelijk

overlijdensrisico ten opzichte van de algehele populatie. Het Zorginstituut meent dat er, alles tezamen genomen, net voldoende onderbouwing is voor een positieve eindconclusie.

4.2 Eindconclusie

Glofit-GemOx na eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. Het Zorginstituut concludeert dat Glofit-GemOx een meerwaarde heeft ten opzichte van CIT.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine na eenmalige voorbehandeling met obinutuzumab kan worden toegepast bij de behandeling van volwassenen met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie. De combinatiebehandeling geeft mogelijk een klinisch relevante verhoging van de algehele overleving ten opzichte van de standaardbehandeling.

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) OR (DLBCL)) AND (relapsed OR refractory) AND glofitamab AND ((gemcitabine AND oxaliplatin) OR GemOx)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

STARGLO (GO41944)	Multicenter, gerandomiseerde, open- label, fase-III-studie	274	Patiënten ≥ 18 jaar met histologisch bevestigde R/R DLBCL met ≥ 1 systemische behandelregimes en een ECOG-PS van 0-2.	Interventie: Glofit-GemOx (n=183)	Primair: OS Secundair: PFS, CRR, DOCR
Abramson 2024 ³¹				Controle: R-GemOx (n=91)	

CRR, *complete response rate*; DOCR, *duration of complete response*; ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; GemOx, gemcitabine oxaliplatine; Glofit, glofitamab; OS, *algehele overleving*; PFS, *progressievrije overleving*; R, rituximab; R/R DLBCL, *recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom*

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

EMA ¹	2025	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) glofitamab
EMA ³⁵	2025	European Public Assessment Report (EPAR) glofitamab - Variation
HOVON- Lymfoomwerkgroep ⁴	2021	Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)

Bijlage 4: Baselinetabel

	R-GemOx (n=91)	Glofit-GemOx (n=183)	Total (N=274)
Age, years			
Median (IQR)	68 (55-73)	68 (59-74)	68 (58-74)
<65	35 (39%)	67 (37%)	102 (37%)
≥65	56 (62%)	116 (63%)	172 (63%)
Sex			
Male	53 (58%)	105 (57%)	158 (58%)
Female	38 (42%)	78 (43%)	116 (42%)
Race			
Asian	51 (56%)	86 (47%)	137 (50%)
Black or African American	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
White	33 (36%)	82 (45%)	115 (42%)
Unknown	6 (7%)	13 (7%)	19 (7%)
Geographical region			
Europe	26 (29%)	62 (34%)	88 (32%)
North America	10 (11%)	15 (8%)	25 (9%)
Asia or Australia*	55 (60%)	106 (58%)	161 (59%)
ECOG performance status			
0	44 (48%)	72 (39%)	116 (42%)
1	36 (40%)	89 (49%)	125 (46%)
2	8 (9%)	19 (10%)	27 (10%)
Unknown	3 (3%)	3 (2%)	6 (2%)
Ann Arbor stage†			
I-II	20 (22%)	60 (33%)	80 (29%)
III-IV	70 (77%)	123 (67%)	193 (70%)
Unknown	1 (1%)	0	1 (<1%)
Number of risk factors for IPI‡			
0-1	13 (14%)	48 (26%)	61 (22%)
2	28 (31%)	42 (23%)	70 (26%)
3	30 (33%)	49 (27%)	79 (29%)
4-5	17 (19%)	38 (21%)	55 (20%)
Unknown	3 (3%)	6 (3%)	9 (3%)
Cell of origin			
Germinal centre B cell	29 (32%)	60 (33%)	89 (33%)
Non-germinal centre B cell§	50 (55%)	103 (56%)	153 (56%)
Unknown	12 (13%)	20 (11%)	32 (12%)
Bulky disease¶			
Yes	14 (16%)	23 (13%)	37 (14%)
No	76 (84%)	160 (87%)	236 (86%)
Unknown	1 (1%)	0	1 (<1%)
Number of previous lines of therapy 			
Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
1	57 (63%)	115 (63%)	172 (63%)
≥2	34 (37%)	68 (37%)	102 (37%)

(Table 1 continues in next column)

	R-GemOx (n=91)	Glofit-GemOx (n=183)	Total (N=274)
(Continued from previous column)			
Previous CAR T-cell therapy			
No	83 (91%)	170 (93%)	253 (92%)
Yes	8 (9%)	13 (7%)	21 (8%)
Previous ASCT			
Yes	3 (3%)	8 (4%)	11 (4%)
No	88 (97%)	175 (96%)	263 (96%)
Relapsed or refractory to any previous therapy**			
Refractory	58 (64%)	125 (68%)	183 (67%)
Relapsed	33 (36%)	58 (32%)	91 (33%)
Relapsed or refractory to last line of therapy 			
Refractory	54 (59%)	112 (61%)	166 (61%)
Relapsed	37 (41%)	71 (39%)	108 (39%)
Relapsed or refractory to first line of therapy			
Refractory	47 (52%)	106 (58%)	153 (56%)
Relapsed	44 (48%)	77 (42%)	121 (44%)
Relapsed or refractory to any previous anti-CD20 therapy			
Refractory	55 (60%)	117 (64%)	172 (63%)
Relapsed	34 (37%)	64 (35%)	98 (36%)
Unknown	2 (2%)	2 (1%)	4 (1%)

Data are n (%) unless otherwise stated. ASCT=autologous stem-cell transplant. CAR=chimeric antigen receptor. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. Glofit-GemOx=glofitamab plus gemcitabine-oxaliplatin. IPI=International Prognostic Index. R-GemOx=rituximab plus gemcitabine-oxaliplatin. *Includes: China, Taiwan, South Korea, and Australia. †Stages range from I to IV, with higher stages indicating more extensive disease. ‡IPI risk factors were derived from clinical data provided at screening. IPI score indicates low (0 or 1), low-intermediate (2), high-intermediate (3), or high (4 or 5) risk of a poor outcome on the basis of a scoring system that gives one point for each of the following risk factors: age older than 60 years, one or more extranodal areas of disease, an ECOG performance status of 2 or higher, a blood lactate dehydrogenase concentration above the upper limit of the normal range, and Ann Arbor stage III or IV disease. §Primarily classified by immunohistochemistry (n=147 [54%]; R-GemOx: n=48 [53%]; Glofit-GemOx: n=99 [54%]); also includes six patients classified as activated B-cell subtype via gene expression profiling (R-GemOx: n=2 [2%]; Glofit-GemOx: n=4 [2%]). ¶Defined as the presence of one or more lesions that were 10 cm or larger in greatest dimension. ||Stratification factor. **Patients who had both relapsed and been refractory to previous lines of therapy are shown as refractory.

Table 1: Demographic and clinical characteristics at baseline (intention-to-treat population)

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

STARGLO 2024	+	+	+	+	+	+	-
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Toelichting: Over het algemeen lijken de baselinekarakteristieken in de Glofit-GemOx-arm gunstiger te zijn dan die in de controle-arm. Ook is er sprake van *informative censoring* in de controle-arm.

Bijlage 6: GRADE-bewijsprofiel

Directe vergelijking Glofit-GemOx versus R-GemOx bij R/R DLBCL: GRADE-bewijsprofiel

Zekerheidsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Glofit-Gemox	R-GemOx	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Overleving: gemeten met de algehele overleving (OS); mediane follow-upduur 20,7 maanden (cut-offdatum 16 februari 2024); klinische relevantiegrens: HR<0,70 of levensverlenging van 3 maanden

1	gerandomiseerde studie	ernstig ^a	Niet van toepassing	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	80/183 (43,7%)	52/91 (57,1%)	HR 0,62 (0,43 tot 0,88)	Mediane OS: Glofit-GemOx: 25,5 maanden (18,3-niet schatbaar) R-Gemox: 12,9 maanden (7,9-18,5) 163 minder per 1.000 (van 266 minder tot 46 minder)	⊕○○○ Zeer kaag ^{a,b,c}	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	-------------------------	---	------------------------------------	----------

Kwaliteit van leven: gemeten met de EORTC-QLQ C30, de FACT-Lym S, en de EQ-5D

Niet te beoordelen, deze data zijn niet gepubliceerd											CRUCIAAL
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

Ernstige ongunstige effecten (serious adverse events, SAE's); mediane follow-upduur niet gerapporteerd (cut-offdatum 16 februari 2024); klinische relevantiegrens: default RR 0,75-1,25

1	gerandomiseerde studie	ernstig ^a	Niet van toepassing	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	98/180 (54,4%)	15/88 (17,0%)	RR ^d 3,2 (2,0 tot 5,2)	375 meer per 1.000 (van 170 meer tot 716 meer)	⊕⊕○○ Laag ^{a,b,d}	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------	----------------------	--------------	---------------	----------------	---------------	-----------------------------------	--	-------------------------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten; mediane follow-upduur niet gerapporteerd (cut-offdatum 16 februari 2024); klinische relevantiegrens: default RR 0,75-1,25

1	gerandomiseerde studie	ernstig ^a	Niet van toepassing	ernstig ^b	ernstig ^e	niet gevonden	48/180 (26,7%)	11/88 (12,5%)	RR ^d 2,1 (1,2 tot 3,9)	138 meer per 1.000 (van 25 meer tot 363 meer)	⊕○○○ Zeer kaag ^{a,b,d,e}	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	--------------------------------------	----------

BI, betrouwbaarheidsinterval; **Glofit**, glofitamab; **GemOx**, gemcitabine oxaliplatine; **HR**, hazard ratio; **OS**, algehele overleving; **R**, rituximab; **RR**, relatief risico

a. Zoals beschreven in §3.2, §3.3.3 en in Bijlage 5 is er wegens de gunstigere baselijnkarakteristieken in de Glofit-GemOx-arm dan die in de controle-arm en *informative censoring* in de controle-arm een risico op bias in de studie.

b. Er is sprake van indirect bewijs. In Nederland is R-PECC de meest gebruikte CIT in 2L+, terwijl in de studie R-GemOx de controle-arm is. Patiënten die auto-SCT weigerden werden in STARGLO ook gezien als patiënten die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Zoals beschreven in §3.2 had de controle-arm in STARGLO een cyclusduur die afweek van de klinische praktijk. Dit leidde mogelijk tot onderbehandeling in deze arm. Ook zijn er in Europa meer effectieve laterelijnsbehandelingen, zoals CAR-T, beschikbaar dan in Azië.

c. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.

d. Door het Zorginstituut berekend

e. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 1,25.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Columvi. 2025.
2. European Medicines Agency. EU/3/21/2497 - orphan designation for treatment of diffuse large B-cell lymphoma - Glofitamab. 2025.
3. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 23 juni 2023, kenmerk 3613740-10500320Z, houdende wijziging Regeling zorgverzekering i.v.m. de toepassing van de sluis op glofitamab en bimekizumab. 2023.
4. HOVON Lymfoom werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Hematon. Agressieve non-Hodgkinlymfomen. 2020.
9. Li S, Young KH and Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50: 74-87.
10. IKNL. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. 2018.
11. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1839-45.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
14. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 2020.
15. IKNL. NKR cijfers. 5-jaarsprevalentie (2020-2024), Aantal Grootcellige B-cellymfomen. Accessed on: 18-06-2025. Available at https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/prevalentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=9ff94535-2128-40dc-8f5c-bba7d3ec51f7. 2025.
16. IKNL. NKR cijfers. Incidentie per jaar, Aantal Grootcellige B-cellymfomen. Accessed on: 18-06-2025. Available at: https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=98d20994-6af6-4f16-ba44-d4d2a5109dd7. 2025.
17. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel polatuzumab vedotin (Polivy®) voor de behandeling van r/r DLBCL. 2020.
18. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies epcoritamab (Tepkinly®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2025.
19. GIP/Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep L01FX14 : Polatuzumab vedotine. 2024.
20. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023.
21. Zorginstituut Nederland. Advies - niet vergoeden glofitamab (Columvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024.
22. Zorginstituut Nederland. Advies - niet vergoeden loncastuximab tesirine (Zynlonta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024.
23. HOVON Lymfoomwerkgroep. Bispecifieke antilichamen in DLBCL; Position statement lymfoomwerkgroep. 2024.
24. 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.
25. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. PASKWIL-criteria palliatieve behandeling. 2023.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet* 2024; 404: 1940-54.
32. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). R - Gem/Ox. 2025.
33. Abramson J, Ku M, Fox C, et al. Sustained clinical benefit of glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab plus GemOx (R-GemOx) in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 3-year follow-up of STARGLO. *Blood* 2025; 146: 5519-.
34. Assouline S, Wiesinger A, Spooner C, et al. Validity of event-free survival as a surrogate endpoint in haematological malignancy: Review of the literature and health technology assessments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 175: 103711.
35. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Columvi - Variation. 2025.
36. Held G, Altmann B, Kerkhoff A, et al. R-GemOx Plus Nivolumab Vs R-GemOx As Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Interim Analysis of the Niveau Trial, an International, Randomized Phase 3 Study of the AGMT, GLA, HOVON, Lysa and PLRG. *Blood* 2023; 142: 435-.
37. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) MabThera. 2025.
38. Lilly. Gemzar Combination Therapy Receives European Regulatory Approvals for Treatment of Ovarian Cancer. 2004.
39. CBG-MEB. Public Assessment Report oxaliplatin. 2009.



Budgetimpactanalyse van glofitamab (Columvi®) i.c.m. gemcitabine en oxaliplatine voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B- cellymfoom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van
specialistische geneesmiddelen

30

Colofon

Zaaknummer	2024042967
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	Roche Registration GmbH, in Nederland vertegenwoordigd door Roche Nederland B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	7
2.1	Aantal patiënten	7
2.2	Substitutie	9
2.2.1	Indicatie-uitbreidingen en (risico op) off-label gebruik	10
2.3	Kosten per patiënt	10
2.4	Aannames	13
3	Budgetimpact	14
4	Conclusie	15
5	Referenties	16

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden buiten beschouwing gelaten.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft aangegeven dat de behandeling meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling; zie farmacotherapeutisch rapport.

1.1 Geregistreerde indicatie

Glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom niet anders gespecificeerd (DLBCL NOS) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT).

Glofitamab is ook geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder ten minste twee systemische behandelingen hebben gekregen.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Een versimpelde weergave van het behandelalgoritme en de voorgestelde plaats van Glofit-GemOx is weergegeven in Figuur 1. DLBCL wordt in Nederland behandeld volgens de Nederlandse behandelrichtlijn 'Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin Lymfoom' die in 2023 is opgesteld door de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON).^[1] Patiënten die nieuw gediagnosticeerd zijn met DLBCL worden in de eerste lijn in de meeste gevallen behandeld met een combinatietherapie bestaande uit R-CHOP (rituximab, doxorubicine, vincristine, cyclofosfamide en prednison). Als patiënten daarna recidiveren of refractair zijn, volgt de tweede behandellijn.

Vanaf de tweede lijn hangt de behandeling van R/R DLBCL patiënten af van de fitheid van de patiënt. De HOVON-richtlijn onderscheidt de volgende fitheidscriteria:

- *Fit*: patiënten zonder co-morbiditeit (doorgaans jonger dan 65-70 jaar)
- *Minder fit*: patiënten met enige co-morbiditeit (ECOG score 0-2)
- *Niet fit*: patiënten met ernstige co-morbiditeit (ECOG score 3-4)

Behandelalgoritme voor fitte R/R DLBCL patiënten

In de tweede lijn worden fitte patiënten doorgaans met een intensief chemotherapieregime behandeld dat, indien mogelijk, gevolgd wordt door autologe stamceltransplantatie (auto-SCT). Voor patiënten, die niet reageren op auto-SCT of een recidief krijgen, bestaat geen standaard derdelijns behandeling. Als zij daarvoor fit genoeg zijn, komen patiënten in de derde lijn in aanmerking voor Chimeric Antigeen Receptor (CAR)-T celtherapie of allogene stamceltransplantatie (allo-SCT). 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. Voor volwassen patiënten met R/R DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie bestaan momenteel 2 geregistreerde CAR-T-celtherapieën: tisagenlecleucel (tisa-cel) en axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Patiënten, die niet fit genoeg zijn voor CAR-T celtherapie in de derde lijn, krijgen een palliatieve behandeling. De daarvoor beschikbare opties ('behandelalgoritme voor minder fitte of niet fitte patiënten') worden aansluitend beschreven.

Sinds begin 2025 zijn axi-cel (1 januari 2025) en liso-cel (23 april 2025) tot 1 januari 2028 tijdelijk opgenomen in het verzekerde pakket als tweedelijnsbehandeling voor patiënten die fit

genoeg zijn voor auto-SCT op basis van financiële arrangementen. Deze opname geldt voor de behandeling van fitte volwassenen met DLBCL, die recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie, die in de tweede lijn in aanmerking komen voor auto-SCT.^[2] Aangezien CAR-T celtherapie als tweedelijnsbehandeling alleen wordt ingezet bij *transplant eligible* patiënten in een curatieve setting, gaat de HOVON-Lymfoomwerkgroep (hierna: beroepsgroep) er niet vanuit dat dit van invloed is op het behandelalgoritme in de tweede behandellijn in een palliatieve setting.

Behandelalgoritme voor minder of niet fitte R/R DLBCL patiënten

Tweedelijnsbehandeling

Er zijn geen curatieve mogelijkheden voor behandeling van patiënten die na R-CHOP recidiveren en niet in aanmerking komen voor re-inductie chemo-immunotherapie (CIT) gevolgd door auto-SCT vanwege hoge leeftijd, ziekteprogressie en co-morbiditeiten. De behandeling is dan gericht 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 meest gebruikte CIT-regimes voor palliatieve behandeling zijn R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon) en R-GemOx. Deze behandelingen zijn niet 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. In Duitsland en Frankrijk wordt vaak R-GemOx toegepast. In 2021 is vergoeding verkregen voor polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine-rituximab (Pola-BR) bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT^[3]. In een gerandomiseerde fase-2-studie gaf dit vergeleken met BR een mediane overlevingswinst van 7,7 maanden ^[3]. Volgens de beroepsgroep is de overleving bij Pola-BR in de praktijk slechter dan in deze studie. Daardoor wordt het nog amper toegepast ^[4]. Volgens gebruikersgegevens van de GIP-databank zijn in Nederland in 2021 26 patiënten, in 2022 38 patiënten, en in 2023 23 patiënten vanaf de tweede lijn met Pola-BR behandeld ^[5]. Tafasitamab in combinatie met lenalidomide (TAFAL-LEN) is geregistreerd voor volwassenen met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT, maar wordt hiervoor niet vergoed^[6].

Derdelijnsbehandeling

Patiënten die recidiveren op twee lijnen systemische therapie en aan de fitheidscriteria van CAR-T celtherapie voldoen komen in aanmerking voor CAR-T celtherapie. Afhankelijk van behandeling in eerdere lijnen en respons op eerdere chemo-immunotherapieën kunnen patiënten ook in aanmerking komen voor auto- of allo-SCT (zie figuur 1).

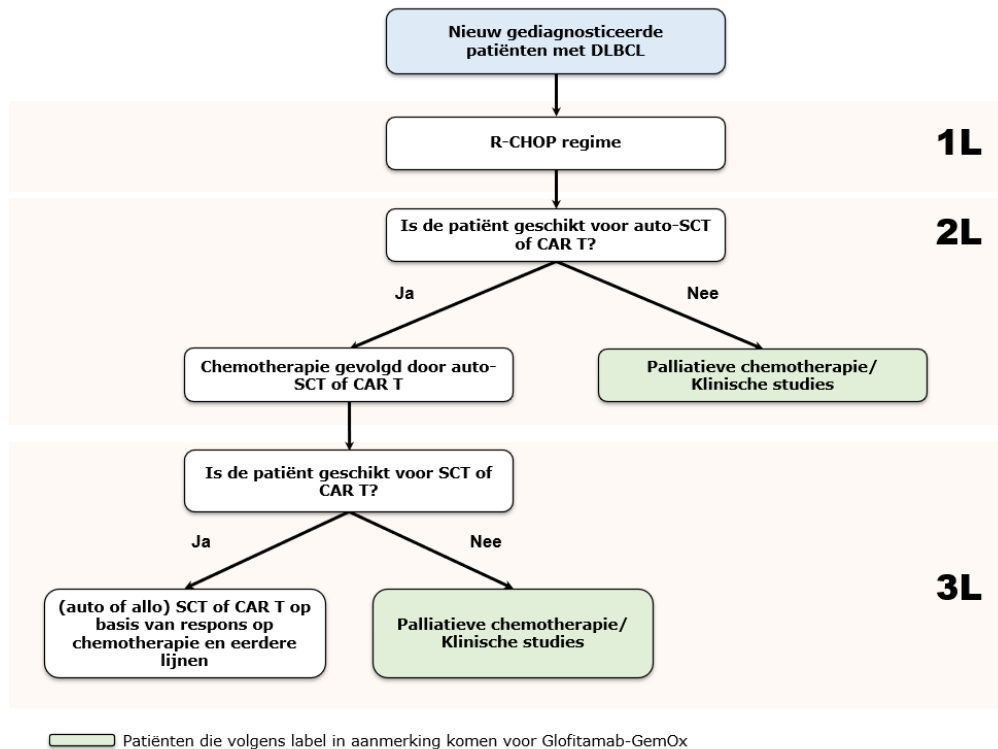
Patiënten die niet fit genoeg zijn voor auto-SCT, allo-SCT of CAR-T celtherapie in de derde behandellijn krijgen vanaf de derde lijn een chemotherapieschema dat sterk individueel bepaald is. Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie is Pola-BR niet (langer) de behandeloptie van voorkeur gezien de tegenvallende effectiviteit en de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten. Monotherapie glofitamab, loncastuximab tesirine, en epcoritamab zijn voorwaardelijk geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen en zijn hiervoor beoordeeld door het Zorginstituut. Gezien de zeer lage kwaliteit van het beperkte beschikbare bewijs concludeerde het Zorginstituut dat deze middelen (nog) niet voldeden aan de stand van de wetenschap en praktijk, waardoor ze tot op heden niet vergoed worden^[7, 8, 4].

Plaats van Glofit-GemOx

De registratiehouder verwacht dat Glofit-GemOx zal worden ingezet als tweedelijnsbehandeling voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor auto-SCT of CAR-T celtherapie en als derdelijnsbehandeling voor patiënten die na intensieve chemotherapie tijdens de tweedelijnsbehandeling niet fit genoeg blijken voor SCT of CAR-T celtherapie. De beroepsgroep bracht in januari 2024 een *position statement* uit over de plaats van de bispecifieke antilichamen glofitamab en epcoritamab bij de behandeling van R/R DLBCL^[9]. De werkgroep is van mening dat zij een plaats hebben in de behandeling van R/R DLBCL bij patiënten die niet

in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie, dan wel bij patiënten met een recidief na CAR-T-celtherapie.

Figuur 1. Behandelalgoritme DLBCL buiten studieverband en de plaats van Glofit-GemOx



2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie & prevalentie

DLBCL NOS komt vaker voor bij mannen (57%) dan bij vrouwen (43%). Bijna 65% van de patiënten is bij diagnose ouder dan 65 jaar. De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar. DLBCL wordt het vaakst gediagnosticeerd bij patiënten tussen 65 en 79 jaar. De Nederlandse Kankerregistratie (NKR) geeft aan dat de 5-jaars prevalentie van 2020-2024 gestegen is van 4.828 naar 5.273.^[10] Het aantal incidentie patiënten met DLBCL steeg naar 1.676 in 2021, maar neemt sindsdien weer iets af.^[11] Een structurele daling van de incidentie is echter niet zichtbaar. Het Zorginstituut gaat daarom uit van de gemiddelde incidentie in dezelfde periode als de 5-jaarsprevalentie (2020-2024). In deze periode bedroeg het gemiddelde aantal jaarlijkse DLBCL diagnoses 1.616.^[11] Gezien de ernst van DLBCL en het vaak agressieve verloop rekent het Zorginstituut in deze budgetimpactanalyse alleen met incidentie patiënten. Daarbij wordt aangenomen dat de incidentie van DLBCL constant blijft over de tijd.

Behandelalgoritme

In januari 2024 publiceerden Pennings et al. (2024) een artikel over de volgorde van de behandeling(en) van patiënten die gediagnosticeerd en behandeld zijn tussen 2014 - 2018. Dit betrof een cohort van 6.899 Nederlandse DLBCL patiënten.^[12] Zij werden in deze periode gediagnosticeerd met DLBCL en zijn gevolgd gedurende een periode van minimaal 3 jaar. Hoewel CAR-T celtherapie toen nog geen behandeloptie was, levert deze data op dit moment de best mogelijke inschatting van de behandelvolgorde per behandellijn voor DLBCL in Nederland. Deze data ligt daarom ten grondslag aan de berekening van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor Glofit-GemOx.

Eerstelijnsbehandeling

Van alle gediagnosticeerde patiënten start ongeveer 79% met een eerstelijnsbehandeling, bestaande uit de combinatietherapie R-CHOP (n=1.277). Van deze patiënten geneest 21% niet. Zij ontvangen een tweedelijnsbehandeling (n=268).

Tweedelijnsbehandeling

Van de patiënten die een tweedelijnsbehandeling ondergaan wordt 71% (n=190) fit genoeg geacht voor auto-SCT. Daarbij dient opgemerkt te worden dat CAR-T celtherapie na de door Pennings et al. onderzochte periode voor de tweede behandellijn is toegelaten tot het verzekerde pakket voor patiënten die voldoen aan de fitheidscriteria voor auto-SCT. Patiënten die minder fit zijn komen op dit moment nog niet in aanmerking voor vergoeding van CAR-T celtherapie in de tweede behandellijn. Vanwege de gelijke fitheidscriteria van auto-SCT en CAR-T celtherapie en het gebrek aan informatie over de invloed van CAR-T celtherapie als tweedelijns optie, neemt het Zorginstituut aan dat het behandelalgoritme door de introductie van CAR-T in de tweede behandellijn ongewijzigd blijft. De beroepsgroep heeft deze aanname bevestigd. De overige 29%, de *minder of niet fitte* patiënten, ontvangt één van de niet-curatieve tweedelijnsbehandelingen (n≈78). De chemotherapieën die voorafgaan aan auto-SCT zijn erg intensief. Niet alle patiënten die daarmee starten halen de uiteindelijke transplantatie. Van de 190 fitte patiënten ondergaat uiteindelijk ongeveer 29% een transplantatie (n≈55). Daarvan ervaart 50% een recidief (n≈28). Deze patiënten komen in de derde lijn terecht. Van de 71% die geen transplantatie ondergaan (n=135), gaat ongeveer 60% door naar de derde lijn (n≈81). Daarnaast komt 29% van de *minder of niet fitte* 2L patiënten in aanmerking voor een derdelijns behandeling vanuit de palliatieve tweedelijnsbehandeling (n≈23).

In totaal komen jaarlijks afgerond 131 DLBCL patiënten in aanmerking voor derdelijnsbehandeling: ±28 patiënten met een recidief op auto-SCT, ±81 patiënten die niet in meer in aanmerking komen voor auto-SCT, en ±23 patiënten vanuit non-curatieve tweedelijns behandelingen.

Derdelijnsbehandeling

In de derde lijn is CAR-T celtherapie de voorkeursbehandeling, omdat dit de enige curatieve optie is. Deze behandeling werd niet meegenomen in de studie van Pennings et al. (2024), omdat CAR-T celtherapie geen verzekerde zorg was tussen 2014 - 2018. Daarom is de GIP databank gebruikt om het aantal patiënten op CAR-T celtherapie te schatten. Niet alle patiënten komen daarvoor in aanmerking. Volgens de GIP databank werden in 2022 (dus vóór vergoeding voor axi-cel in 2L) al 89 patiënten behandeld met axi-cel.^[13] Tisa-cel wordt vanaf 1 juni 2022 vergoed in de derde lijn maar lijkt op basis van GIP-data in Nederland niet of nauwelijks te worden ingezet. Op basis van deze gegevens gaat het Zorginstituut er vanuit dat ongeveer 66% (87/131=66%) CAR-T celtherapie krijgt in de derde lijn. De beroepsgroep geeft bij het Zorginstituut aan dat ook na CAR-T celtherapie 50% van de patiënten recidiveert (50%*87≈43). Deze patiënten komen in aanmerking voor Glofit-GemOx in de vierde lijn.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom niet anders gespecificeerd (R/R DLBCL NOS) dat niet in aanmerking komt voor auto-SCT.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal incidente patiënten DLBCL ^[11]	1.616	1.616	1.616
Aantal patiënten dat start met een 1L behandeling (79%) ^[12]	1.277	1.277	1.277
Aantal patiënten dat doorstroomt naar 2L [R/R DLBCL] (21%) ^[12]	268	268	268
<i>Tweede lijn</i>			
Aantal patiënten fit voor auto-SCT (71%) ^[12]	190	190	190
Waarvan geen transplantatie (71%) en door naar 3L (60%) ^[12]	81	81	81
Waarvan wel transplantatie (29%), maar met recidief (50%) ^[12]	28	28	28
Aantal patiënten niet fit voor auto-SCT (29%) ^[12]	78	78	78
Waarvan door naar 3L (29%) ^[12]	23	23	23
Aantal patiënten door naar de 3L	131	131	131
<i>Derde lijn+</i>			
Aantal patiënten fit voor CAR-T (66%)	87	87	87
Aantal patiënten niet fit voor CAR-T (34%)	45	45	45
Aantal patiënten met recidief op CAR-T in 3L+ (50%)	43	43	43
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor een non-curatieve behandeling in aanmerking komt (2L, 3L+)	166*	166	166

* 78 patiënten niet fit voor auto-SCT in 2L + 45 patiënten niet fit voor CAR-T in 3L + 43 patiënten met recidief op CAR-T in 3L.

Vanwege afronding zullen niet alle patiënten opgeteld overeenkomen.

Marktpenetratie

De beroepsgroep staat positief tegenover de inzet van Glofit-GemOx voor patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T celtherapie of daarna recidiveren. Zij geven aan dat Glofit-GemOx de huidige behandelingen met CIT in de tweede lijn waarschijnlijk met bijna 90% (of zelfs volledig) zal substitueren. Gelet op zowel de resultaten van de STARGLO studie met superieure overleving van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx als het standpunt van de beroepsgroep ten aanzien van substitutie van R-GemOx door Glofit-GemOx gaat het Zorginstituut uit van een snelle en hoge marktpenetratie. Rekening houdend met mogelijk enigszins vertraagde implementatie van het nieuwe behandelregime in de klinische praktijk,

neemt het Zorginstituut aan dat de marktpenetratie van Glofit-GemOx 80% is in jaar 1, 90% in jaar 2 en 90% in jaar 3.

Aangezien patiënten in de tweede-, derde- en vierde behandellijn behandeld kunnen worden met Glofit-GemOx dient bij het inschatten van de marktpenetratie rekening gehouden te worden met het feit dat patiënten niet in meer dan één behandellijn daarmee behandeld zullen worden. Dit is bevestigd door de beroepsgroep. Patiënten die niet-fit zijn voor auto-SCT of CAR-T celtherapie in de tweede behandellijn komen als eerste daarvoor in aanmerking (n=78). Van deze patiënten zal 29% een derdelijnsbehandeling krijgen (n=23). Aangezien deze patiënten in het daaropvolgende jaar deels al zijn behandeld met Glofit-GemOx in de tweede behandellijn neemt het Zorginstituut voor deze patiënten aan dat zij in een latere behandellijn een andere CIT krijgen. Daarnaast zullen patiënten met auto-SCT of CAR-T celtherapie in de tweede behandellijn, patiënten die niet fit zijn voor CAR-T in de derde behandellijn en patiënten met recidief op CAR-T celtherapie in de derde behandellijn in aanmerking komen voor Glofit-GemOx. De marktpenetratie van Glofit-GemOx per behandellijn is weergegeven in tabel 2. In totaal zullen op basis van deze schatting 133 patiënten in jaar 1, 133 patiënten in jaar 2 en 131 patiënten in jaar 3 met Glofit-GemOx behandeld worden.

Tabel 2. Marktpenetratie Glofit-GemOx

Jaar	Markt-aandeel Glofit-GemOx	Patiënten 2L (n=268)	Patiënten in 3L+ (n=131)			Totaal aantal patiënten
		Niet fit voor auto-SCT/CAR-T in 2L (n=78)	Waarvan non-curatieve tweedelijns behandeling (n=23)		Waarvan niet fit voor CAR-T in 3L en recidief op CAR-T in 3L (n=65)	
		Aantal patiënten op Glofit-GemOx	Waarvan 2L behandeling met Glofit-GemOx in jaar voorafgaand (29%)	Aantal patiënt en op Glofit-GemOx	Aantal patiënten op Glofit-GemOx	
1	80%	<u>62</u>	0	<u>18</u>	<u>52</u>	133
2	90%	<u>70</u>	18	<u>4</u>	<u>59</u>	133
3	90%	<u>70</u>	20	<u>2</u>	<u>59</u>	131

* Vanwege afronding zullen niet alle patiënten opgeteld overeenkomen.

Rekenvoorbeeld jaar 1: 78 patiënten zijn niet fit voor auto-SCT of CAR-T behandeling in de tweede behandellijn. Van deze patiënten ontvangen 62 patiënten (80% * 78) Glofit-GemOx in jaar 1. Daarnaast kunnen patiënten in de derde behandellijn, of latere behandellijn Glofit-GemOx ontvangen. Aangezien er bij introductie jaar 1 geen patiënten zijn die in het jaar voorafgaand behandeld zijn met Glofit-GemOx, worden van deze 23 patiënten 80% behandeld (=18 patiënten) met glofit-GemOx. Daarnaast komen patiënten die niet fit zijn voor CAR-T celtherapie of stamceltherapie in de derde behandellijn (= 131-23-(87 - 43)≈65) in aanmerking voor Glofit-GemOx (80%* 65 = 52).

2.2 Substitutie

De beroepsgroep geeft aan dat op dit moment voor patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT of CAR-T celtherapie, de palliatieve behandelingen R-PECC, R-lenalidomide en R-GemOx, gevolgd door BR (zonder polatuzumab vedotin) het meest worden ingezet in Nederland. De keuze voor de behandeling wordt in overleg met de patiënt vastgesteld onder andere op basis van individuele factoren zoals co-morbiditeit en patiëntvoorkeuren. Zoals in het farmacotherapeutisch rapport aangegeven, wordt Pola-BR amper nog toegepast. Deze behandelcombinatie wordt daarom niet meegenomen als substitueerbare behandeling. Op basis van de meest recente input vanuit de beroepsgroep neemt het Zorginstituut in deze BIA aan dat 40% de R-PECC combinatie krijgt, 25% R-lenalidomide, 25% R-GemOx en 10% BR. Zodoende zal Glofit-GemOx R-PECC voor 40% substitueren, R-lenalidomide voor 25%, R-GemOx voor 25% en BR voor 10%.

2.2.1 Indicatie-uitbreidingen en (risico op) off-label gebruik

Glofitamab wordt als monotherapie onderzocht in de indicatie refractair of recidiverend mantelcellymfoom met ten minste één eerdere lijn Bruton's tyrosine kinase inhibitor. Jaarlijks worden er zo'n 200 patiënten gediagnosticeerd met mantelcellymfoom. Volgens het pakketadvies van brexucabtagene autoleucel betreft dit zo'n 33 patiënten per jaar. ^[14] De geassocieerde klinische trial is de GLOBRYTE-studie ([NCT06084936](#)). De primaire data analyse daarvan wordt verwacht in april 2026.^[15] Daarnaast wordt glofitamab in combinatie met polatuzumab vedotin plus rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (Pola-R-CHP) onderzocht in onbehandelde grootcellig B-cellymfoompatiënten. De geassocieerde klinische trial is de SKYGLO-studie ([NCT06047080](#)). De primaire data-analyse wordt verwacht in 2031.^[16]

Daarnaast is glofitamab ook geregistreerd als monotherapie voor R/R DLBCL na twee of meer systemische behandelingen. Op dit moment wordt glofitamab daarvoor niet vergeoed.

2.3 Kosten per patiënt

Gegevens voor de behandelduur zijn afkomstig uit de registratiestudie en van BIA's van vergelijkbare geneesmiddelen voor R/R DLBCL. De registratiehouder gaat uit van de gemiddelde behandelduur per behandeling in de STARGLO studie. Het gemiddeld aantal cycli van behandelingen dat gegeven wordt voor Glofit-GemOx en R-GemOx was respectievelijk 8,5 en 4,4 cycli.^[17] In de STARGLO studie was de periode waarin gemcitabine en oxaliplatine gegeven werd afhankelijk van de behandeling waarmee deze werden gecombineerd (m.a.w. glofitamab of rituximab). Daarom wordt voor deze middelen een gemiddelde behandelduur gerekend van 8 cycli in combinatie met glofitamab, en 4 cycli in combinatie met rituximab. De dosering en behandelduur van BR zijn gebaseerd op het pakketadvies van polatuzumab vedotin bij R/R DLBCL uit 2020. Deze betreft gemiddeld 4,4 cycli. Aangezien R-PECC, R-lenalidomide off-label zijn, is geen informatie bekend over de gemiddelde behandelduur bij deze patiënten. Het Zorginstituut neemt voor deze berekening aan dat de gemiddelde behandelduur gelijk is aan de gemiddelde behandelduur van de andere R-regimes, 4,4 cycli. In de kostenberekening is, gelijk aan het farmaco-economisch model, uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 78,4 kg en een lichaamsoppervlakte van 1,92 per m². Deze gegevens zijn afkomstig van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). ^[11, 18, 19] De doseringsschema's van Glofit-GemOx, R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx en BR worden weergegeven in

Tabel 3.

Tabel 3. Doseringsschema Glofit-GemOx, R-PECC, R-Lenalidomide, R-GemOx en BR

Doseringsschema's per behandelregime						
Doseringsschema Glofit-GemOx naar lichaamsoppervlakte		Glofitamab (mg)	Gemcitabine (mg/m ²)	Oxaliplatine (mg/m ²)	Obinutuzumab	
Cyclus 1	Dag 1	-	-	-	1.000	
	Dag 2	-	1.000	100	-	
	Dag 8	3	-	-	-	
	Dag 15	10	-	-	-	
Cycli 2 tot 8	Dag 1	30	1.000	100	-	
	Dag 1	30	-	-	-	
Doseringsschema R-PECC naar lichaamsoppervlakte		Rituximab (mg/m ²)	Chloorambucil (mg/m ²)	Lomustine (mg/m ²)	Etoposide (mg/m ²)	Prednison (mg/m ²)
Cycli 1 tot 8	Dag 1	375		80		
	Dag 1-5		8		100	40

Doseringschema R-lenalidomide naar lichaamsoppervlakte		Rituximab (mg/m ²)	Lena-lidomide (mg)	
Cycli 1 tot 8	Dag 1 & 21	375		
	Dag 1-21		20	
Doseringschema R-GemOx naar lichaamsoppervlakte		Rituximab (mg/m ²)	Gemcitabine (mg/m ²)	Oxaliplatine (mg/m ²)
Cyclus 1	Dag 1	375	-	-
	Dag 2	-	1000	100
Cycli 2 tot 8	Dag 1	375	1000	100
Doseringschema BR naar lichaamsoppervlakte en gewicht		Bendamustine (mg/m ²)	Rituximab (mg/m ²)	
Cycli 1-6	Dag 1	90	375	
	Dag 2	90		

De apotheekinkoopprijs (AIP) per eenheid van Glofit-GemOx, R-lenalidomide, R-GemOx en BR worden weergegeven in **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden..** Tabel 5 bevat de behandelkosten per behandelregime.

Tabel 4 Lijstprijzen van de relevante producten (G-standaard Juli 2025)

Product	Aantal mg per flacon/tablet	Aantal flacons/tabletten per verpakking	Lijstprijs per verpakking	Lijstprijs per tablet
Glofitamab vial (2,5ml)*	2,5 (2,5ml)	1	€ 905,19	
Rituximab	100 (10mg/ml 10ml)	2	€ 323,16	
Gemcitabine	2000 (40mg/ml 50ml)	1	€ 83,80	
Oxaliplatine	50(5mg/ml 10ml)	1	€ 100,00	
Obinutuzumab	1000 (25mg/ml 40 ml)	1	€ 2.114,38	
Bendamustine	25	5	€ 244,72	
Chloorambucil	2	25	€ 10,99	€ 0,44
Lomustine	40	25	€ 333,05	€ 66,61
Etoposide	100	10	€ 127,78	€12,78
Prednison	40	30	€ 22,70	€ 0,76
Lenalidomide	20	21	€ 2350,00	€111,90

Glofitamab wordt ook in 10 ml flacons verkocht met een verhoudingsgewijze prijs; In de BIA wordt voor het gemak alleen gerekend met de 2,5 ml flacon.

Tabel 5. Behandelkosten per behandelregime

Kosten per behandelregime	Aantal flacons / tabletten	Kosten
Glofit-GemOx kosten per patiënt (gemiddelde behandelduur 8,5 cycli)		
Glofitamab (2,5ml)	95	€ 85.993,05
Gemcitabine (8 cycli)	8	€ 670,40
Oxaliplatine (8 cycli)	32	€ 3.200,00
Obinutuzumab	1	€ 2.114,38
Totale kosten		€ 91.977,83
R-PECC kosten per patiënt (gemiddeld 4,4 cycli)		
Rituximab	18	€ 5.816,88
Chloorambucil	176	€ 77,37
Lomustine	18	€ 1.198,98
Etoposide	44	€ 562,23
Prednison	43	€ 32,54
Totale Kosten R-PECC		€ 7.688,00
R-lenalidomide kosten per patiënt (gemiddeld 4,4 cycli)		
Rituximab	22	€ 6.980,26
Lenalidomide	92	€ 10.340,00
Totale kosten R-lenalidomide		€ 17.320,26
R-GemOx kosten per patiënt (gemiddelde behandelduur 4,4 cycli)		
Rituximab	18	€ 5.816,88
Gemcitabine (4 cycli)	4	€ 335,20
Oxaliplatine (4 cycli)	16	€ 1.600,00
Totale Kosten R-GemOx		€ 7.752,08
BR kosten per patiënt (gemiddelde behandelduur 4,4 cycli)		
Bendamustine	18	€ 4.307,07
Rituximab	18	€ 5.816,88
Totale Kosten BR		€ 10.123,95
40% R-PECC		€ 7.688,00
25% R-lenalidomide		€ 17.320,26
25% R-GemOx		€ 7.752,08
10% BR		€ 10.123,95
Gewogen gemiddelde		€ 10.355,68

De gewogen gemiddelde substitutiekosten bedragen €10.356. Het Zorginstituut rekent in zijn analyses met lijstprijzen, aangezien prijsafspraken vertrouwelijk zijn. Voor lenalidomide is echter algemeen bekend dat de nettoprijs aanzienlijk lager ligt dan de getoonde lijstprijs. De nettoprijs is kort na het in 2022 beschikbaar komen van generieken in 2023 gedaald met 99% ten opzichte van 2020.¹ De daadwerkelijke prijs van het behandelregime R-lenalidomide zal dus waarschijnlijk aanzienlijk lager liggen dan hier getoond. Dit zal ook invloed hebben op de gewogen gemiddelde kosten van substitutie.

2.4 Aannames

De berekeningen berusten op de volgende aannames:

- Jaarlijks zijn er 1.616 incidente patiënten met DLBCL. Enkel incidente patiënten komen in aanmerking voor behandeling met Glofit-GemOx. Het aantal incidente DLBCL patiënten is constant.

- Het behandelalgoritme van DLBCL per behandelijn kent het volgende patroon:

Eerstelijnsbehandeling:

- 79% van de patiënten start met een eerstelijnsbehandeling (R-CHOP);^[12]
- 21% van de 1L patiënten start met een tweedelijnsbehandeling^[12]

Tweedelijnsbehandeling

- 71% is fit genoeg voor een autologe stamceltransplantatie^[12]
 - o Hiervan krijgt 29% daadwerkelijk een transplantatie^[12]
 - o 60% van de patiënten die geen stamceltransplantatie ontvangen gaan door naar de derde lijn^[12]
- 29% is niet fit genoeg en komt op dit moment in aanmerking voor Glofit-GemOx of één van de mogelijke tweedelijnsbehandelingen: R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx of BR.^[12]
- Hiervan komt 29% in de derde lijn terecht. Patiënten die Glofit-GemOx hebben ontvangen in de tweede lijn zullen een andere behandeling in de derde lijn ontvangen.^[12]
- 50% van de patiënten die een auto-SCT krijgen, krijgen een recidief en komen in de derde lijn terecht

Derdelijnsbehandeling

- 66% van de derdelijns patiënten is fit genoeg voor een CAR-T-celtherapie.^[13]
 - o 50% van deze patiënten krijgt een recidief en komt in aanmerking voor non-curatieve behandeling
- 34% van de derdelijns patiënten komt niet in aanmerking voor een curatieve behandeling en zal behandeld worden met een non-curatieve behandeling
- De marktpenetratie van Glofit-GemOx voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling zal 80%, 90% en 90% zijn in respectievelijk jaar 1, 2 en 3. Patiënten die daarbij in een eerdere behandelijn behandeld zijn met Glofit-GemOx zullen in de latere behandelijn een andere CIT behandeling ondergaan.
- Er vindt substitutie plaats met R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx en BR in de tweede- en derde lijn. Er wordt aangenomen dat 40% R-PECC krijgt, 25% R-lenalidomide, 25% R-GemOx en 10% BR.
- Er vindt geen *vial sharing* plaats
- Patiënten zijn 100% therapietrouw
- De lichaamsoppervlakte van patiënten is 1,92 m² en hun lichaamsgewicht is 78,4 kg.
- Voor Glofit-GemOx geldt een gemiddelde behandelduur van 8,5 cycli. Voor R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx, BR geldt een gemiddelde behandelduur van 4,4 cycli.
- De gebruikte doseringen van de geneesmiddelen komen overeen met de aanbevelingen volgens de SmPC's. Er wordt geen rekening gehouden met de relatieve doseringsintensiteit. Daarnaast wordt vanwege het incidente cohort en de behandelduur die korter is dan 1 jaar geen halfjaarlijkse correctie toegepast.

¹ NZa Kerncijfers intramurale dure geneesmiddelen 2018 t/m 2022 en voorlopige cijfers 2023

3 Budgetimpact

In Tabel 6 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer Glofit-GemOx aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassen R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van Glofit-GemOx bedraagt €12.232.945 in jaar 1, €12.232.945 in jaar 2 en €12.048.991 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €10.855.640 in jaar 1, €10.855.640 in jaar 2 en €10.692.397 in jaar 3.

Tabel 6 Budgetimpactanalyse

Jaar	Aantal patiënten	Glofit-GemOx		Vergelijkende behandeling		Budgetimpact
		Kosten per patiënt	Macrokostenbeslag	Kosten per patiënt	Totale kosten	
1	133	€91.977	€12.232.945	€10.356	€1.377.305	€10.855.640
2	133	€91.977	€12.232.945	€10.356	€1.377.305	€10.855.640
3	131	€91.977	€12.048.991	€10.356	€1.356.594	€10.692.397

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in jaar 3 131 patiënten met DLBCL NOS gebruik maken van Glofit-GemOx. Op basis van de mediane behandelduur bedragen de gemiddelde kosten **€ 91.977** per patiënt. Er vindt substitutie plaats van R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx en BR, waarvan de gewogen gemiddelde kosten € 10.356 bedragen.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van Glofit-GemOx **€12,0 miljoen**. In hetzelfde jaar komt de budgetimpact van Glofit-GemOx uit op **€10,7 miljoen**.

Er bestaat met name onzekerheid over de invloed van CAR-T celtherapie op het behandelalgoritme en de gemiddelde duur per behandelregime. Ook dient opgemerkt te worden dat hier wordt gerekend met lijstprijzen, waarbij voor lenalidomide bekend is dat er aanzienlijk lagere nettoprijzen worden bereikt. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid hoger kunnen uitvallen.

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat obinutuzumab momenteel niet vergoed wordt bij DLBCL. Het middel is echter een standaard onderdeel in het behandelingschema van Glofit-GemOx en dient ter mitigatie van het cytokine release syndroom; zie farmacotherapeutisch rapport. De beroepsgroep is van mening dat obinutuzumab daarom in het kader van de vergoedingsaanvraag van Glofit-GemOx meegenomen zou moeten worden in de besluitvorming daaromtrent. Daarnaast dient te worden opgemerkt dat in deze BIA is gerekend met lijstprijzen. Van lenalidomide is bekend dat de nettoprijs bovengemiddeld sterk gedaald is sinds in 2022 generieken beschikbaar zijn gekomen.^[20] Dit levert waarschijnlijk een overschatting op van de kosten van de vergelijkende behandeling.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 November 2025.

5 Referenties

1. HOVON Lymfoom werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021 via <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/diffuus-grootcellig-b-cel-non-hodgkin-lymfoom/>
2. Staatscourant. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 2 december 2024, kenmerk 4010190-1075616-GMT, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de tijdelijke opname van het geneesmiddel axicabtagene ciloleucel in het basispakket. 2024 via
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel polatuzumab vedotin (Polivy®) voor de behandeling van r/r DLBCL. 2020 via
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies epcoritamab (Tepkinly®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2025 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2025/05/27/pakketadvies-epcoritamab-tepkinly-voor-de-behandeling-van-lymfeklierkanker>
5. GIP/Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep L01FX14 : Polatuzumab vedotine. 2024 via
6. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023 via
7. Zorginstituut Nederland. Advies - niet vergoeden glofitamab (Columvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024 via
8. Zorginstituut Nederland. Advies - niet vergoeden loncastuximab tesirine (Zynlonta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024 via
9. HOVON Lymfoomwerkgroep. Bispecifieke antilichamen in DLBCL; Position statement lymfoomwerkgroep. 2024 via
10. IKNL. NKR cijfers. 5-jaarsprevalentie (2020-2024), Aantal Grootcellige B-cellymfomen. Accessed on: 18-06-2025. Available at https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/prevalentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=9ff94535-2128-40dc-8f5c-bba7d3ec51f7. 2025 via
11. IKNL. NKR cijfers. Incidentie per jaar, Aantal Grootcellige B-cellymfomen. Accessed on: 18-06-2025. Available at: https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=98d20994-6af6-4f16-ba44-d4d2a5109dd7. 2025 via
12. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, et al. Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. Blood Cancer J 2024; 14: 3. via 10.1038/s41408-023-00970-z.
13. ZIN (2025). Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep L01XL03 : Axicabtagen ciloleucel. Via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=d&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=L01XL03.
14. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van mantelcellymfoom (MCL). 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/17/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-brexucabtagene-autoleucel-tecartus-bij-mcl>
15. Phillips TJ, Matasar M, Eyre TA, et al. GLOBRYTE: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Trial Evaluating Glofitamab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood 2023; 142: 3052-. via 10.1182/blood-2023-173946.
16. Advani R, Dickinson M, Fox C, et al. SKYGLO: A Global Phase III Randomized Study Evaluating Glofitamab Plus Polatuzumab Vedotin + Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Pola-R-CHP in Previously Untreated Patients with Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Blood 2024; 144: 1718.1-.1. via 10.1182/blood-2024-194000.
17. Roche HL. Update Clinical study report (CSR) exposure STARGLO therapies internal file Hofmann La Roche 2025 via
18. CBS Statline. CBS Statline. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. leeftijdsgroep 65 tot 75 jaar. 2023. Accessed on: 18-12-2024. Available at: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?ts=1734555337608>. 2023 via
19. Gigacalculators. Body surface area calculator. Accessed on: 19-12-2024. Available at: <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa->

[calculator.php#:~:text=To%20estimate%20the%20body%20surface%20area%20of%20a,to%20square%20feet%2C%20inches%20or%20yards%20as%20needed. 2024 via](#)
20. Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). Kerncijfers intramurale dure geneesmiddelen 2018 t/m 2022 en voorlopige cijfers 2023. via https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_775444_22/1/



Farmaco-economisch rapport glofitamab (Columvi®) i.c.m. gemcitabine en oxaliplatine (GemOx) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Colofon

Zaaknummer	2024042967
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Roche Nederland B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Samenvatting	5
	Afkortingen	9
1	Inleiding	10
1.1	Geregistreerde indicatie(s)	10
1.2	Vraagstelling	10
2	Raamwerk van de economische evaluatie	12
2.1	Literatuuronderzoek	12
2.1.1	Klinische studies	12
2.1.2	Economische evaluaties	12
2.2	Uitwerking PICOTS	12
2.2.1	Patiëntenpopulatie	12
2.2.2	Nieuwe behandeling	15
2.2.3	Vergelijkende behandeling	15
2.2.4	Klinische uitkomsten	16
2.2.5	Tijdshorizon	19
2.2.6	Setting	19
3	Methode	20
3.1	Modelsettings	20
3.1.1	Basismodelstructuur	20
3.1.2	Mixture cure	21
3.2	Inputgegevens	23
3.2.1	Transitiekansen	23
3.2.2	Bijwerkingen	35
3.2.3	Kwaliteit van leven van de patiënt	36
3.2.4	Kwaliteit van leven van mantelzorgers	38
3.2.5	Kosten	38
3.3	Overzicht modelaannames	51
3.4	Validatie	53
3.4.1	Validatie van het conceptuele model	54
3.4.2	Validatie van de inputdata	54
3.4.3	Technische validatie	54
3.4.4	Operationele validatie	54
3.5	Analyses	55
3.5.1	Base case analyse	55
3.5.2	Probabilistische analyse	55
3.5.3	Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)	56
3.5.4	Scenarioanalyses	56
3.5.5	Value Of Information (VOI) analyse	58
4	Resultaten	60
4.1	Ziektelast	60
4.2	Totale en incrementele effecten	60
4.3	Totale en incrementele kosten	61
4.4	Kosteneffectiviteit	63
4.5	Benodigde prijskorting	64
4.6	Onzekerheidsanalyses	64
4.6.1	Deterministische gevoeligheidsanalyse	64

4.6.2	Scenarioanalyses	65
4.6.3	Value of Information (VOI) analyse	68
5	Discussie en conclusie	70
6	Referenties	73
	Bijlage 1. Klinische studies	77
	Bijlage 2. Tabellen en figuren survivaalextrapolaties	87
	Bijlage 3. Inputparameters voor deterministische gevoeligheidsanalyse en probabilistische analyse	90
	Bijlage 4. Value of information analyse	103

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van deze nieuwe behandeling. Zorginstituut Nederland stelt een farmaco-economisch rapport vast op basis van de analyses, die de registratiehouder heeft uitgevoerd en aangeleverd.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel hiervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is altijd het maatschappelijk perspectief. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit wordt uitgedrukt in de zogenaamde QALY (*quality adjusted life year*): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALYs, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT). Zorginstituut Nederland heeft in zijn conceptadvies daarvoor een meerwaarde geconcludeerd.

Vergelijkende behandeling

In de farmaco-economische analyse is glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) vergeleken met rituximab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (R-GemOx) als proxy voor de vergelijkende behandeling die bestaat uit chemo-immunotherapie (CIT).

Farmaco-economische analyse

De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een *partitioned survival* model (PSM) met en zonder een genezingsaannname (*mixture cure* of standaard parametrisch model). Bij het *mixture cure* model wordt aangenomen dat een deel van de patiënten 'geneest' en een deel van de patiënten 'niet geneest'. Het Zorginstituut oordeelt dat er onvoldoende klinische en empirische onderbouwing is om een *mixture cure* te kunnen veronderstellen. De onderstaande resultaten zijn daarom gebaseerd op het standaard parametrische model (dus zonder genezingsaanname). De klinische studie die ten grondslag ligt aan het FE-model heeft een mediane follow-up duur van 20,7 maanden. Deze gegevens zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 45 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 3% bij toekomstige kosten en 1,5% bij toekomstige effecten.

Effecten

Inzet van Glofit-GemOx resulteert gemiddeld in 3,92 QALYs per patiënt. Indien er gebruik wordt gemaakt van R-GemOx (als proxy voor CIT), resulteert dat in 1,62 QALYs. De incrementele gezondheidswinst komt daarmee uit op 2,31 QALYs. Deze gezondheidswinst wordt met name gedreven doordat patiënten langer leven.

Kosten

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen. De gemiddelde totale kosten bedragen €318.147 wanneer een patiënt behandeld wordt met Glofit-GemOx en €187.293 wanneer een patiënt behandeld wordt met R-GemOx. De incrementele kosten per patiënt komen daarmee uit op €130.855. Dit verschil wordt met name gedreven door het verschil in behandelkosten.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert een probabilistische ICER van €56.697 per gewonnen QALY. De geldende referentiewaarde bedraagt €80.000/QALY. De incrementele net monetaire waarde van bedraagt €53.783.

Onzekerheid

De probabilistische analyse laat zien dat er spreiding is in de incrementele kosten en effecten. De kans dat Glofit-GemOx kosteneffectief is ten opzichte van R-GemOx bij een referentiewaarde van €80.000 is ongeveer 93%.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat de resultaten van het FE-model vooral gevoelig zijn voor de baselinewaarde voor leeftijd en de utiliteiten van progressievrije patiënten die geen behandeling ontvangen. Parameters die ook relatief veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn indirecte medische kosten en het aandeel van patiënten dat een vervolgbehandeling met CAR-T celtherapie krijgt.

Scenarioanalyses laten zien dat de onzekerheden omtrent respectievelijk de duur van ziektegerelateerde zorgkosten bij patiënten die op lange termijn progressievrij blijven, de inzet van curatieve behandelopties na progressie op behandeling en lange termijn extrapolatie van de behandel-effecten veel invloed hebben op de resultaten.

De EVPI per patiënt bedraagt €1.147 en de populatie-EVPI (tijdshorizon 5 jaar) bedraagt €1.005.919 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslisonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER (€56.697) beperkt is. In deze analyse is de onzekerheid rondom de duur van ziektegerelateerde zorgkosten bij patiënten die lange termijn progressievrij blijven niet meegenomen.

Discussie

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

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- De gemiddelde leeftijd van 70 jaar in het model is niet representatief voor de inzet van Glofit-GemOx in de Nederlandse klinische praktijk. Ook de gemiddelde leeftijd (76 jaar) van tweedelijns DLBCL-patiënten, die *ineligible* zijn voor auto-SCT in de Europese NIVEAU studie, leidt door de inclusiecriteria mogelijk tot vertekening van de verwachte inzet in Nederland. De beroepsgroep geeft aan dat de gemiddelde leeftijd van patiënten in de Nederlandse populatie hoger ligt dan 70, maar mogelijk iets lager dan in de NIVEAU studie. Het Zorginstituut acht daarom een gemiddelde van de leeftijd op moment van diagnose (=70 jaar) en de leeftijd in de NIVEAU studie (76 jaar) representatief voor de inzet van Glofit-GemOx in de Nederlandse klinische praktijk. Aanpassing van het model naar een gemiddelde leeftijd van 73 jaar levert een deterministische ICER op van €67.357 (+19%).
- De achtergrondsterfte in het farmaco-economisch model is niet in lijn gebracht met de leeftijd in het model. Hierdoor ontstaat een onrealistisch lange overleving. De deterministisch ICER van het model verandert hierdoor van €56.364/QALY naar €64.554/QALY (+15%). Dit is eenvoudig te corrigeren in het model.

Er is (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de door de registratiehouder gekozen extrapolaties van het behandelingseffect van Glofit-GemOx en R-GemOx. De gekozen distributie voor de PFS van R-GemOx komt niet overeen met de geobserveerde resultaten uit STARGLO. De *generalised gamma*, met een gemodelleerde 2-jaars PFS van 16,5%, sluit beter aan bij STARGLO (2-jaars PFS 22%) en is klinisch plausibeler dan de gekozen *lognormal* distributie (2-jaars PFS van 9,7%). Naar oordeel van het Zorginstituut moet voor beide behandelarmen de *generalised gamma* distributie gekozen worden voor PFS. Voor OS acht het Zorginstituut op basis van interne- en externe validatie, visuele fit en statistische fit de *lognormal* (Δ levensjaren=2,7 jaar) en *loglogistic* (Δ levensjaren=2,3 jaar) distributies de klinisch meest plausibele OS-curves. Vanwege het ontbreken van klinische validatie en lange termijn OS-data is het Zorginstituut van mening dat van deze curves de meest conservatieve curve gekozen moet worden. Naar oordeel van het Zorginstituut moet daarom voor beide behandelarmen de *loglogistic* OS-curve gekozen worden. Aanpassing van het geëxtrapolerde behandelingseffect levert een deterministische ICER op van €58.153 /QALY (+3%)
- De registratiehouder veronderstelt dat patiënten die 3 jaar na start van de behandeling nog progressievrij zijn geen ziektegerelateerde kosten meer maken. Het Zorginstituut is onzeker over de periode waarin progressievrije patiënten na behandeling met Glofit-GemOx ziektegerelateerde zorgkosten maken. De beroepsgroep geeft aan vanwege het gebrek aan klinische ervaring met en lange termijn data van behandeling met Glofit-GemOx onzeker te zijn over de follow-up bij patiënten op Glofit-GemOx die langdurig progressievrij blijven. Wel geeft de beroepsgroep aan dat indien patiënten langdurig progressievrij blijven, zij enkel nog gemonitord worden. Vanwege het feit dat de follow-up kosten voor deze patiënten daarbij beperkt zullen zijn acht het Zorginstituut, in lijn met de beoordeling van axicabtagene ciloleucel (axi-cel; Yescarta®), een periode van 5 jaar in progressievrije overleving voldoende representatief voor de klinische praktijk. Aanpassing van deze kosten resulteert in een verhoogde deterministische ICER van €64.142 (+13%).
- De aangenomen vervolghandelskosten voor Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx zijn naar oordeel van het Zorginstituut te optimistisch. De beperkte follow-up in STARGLO kan leiden tot een onderschatting van de inzet van vervolghandelingen na progressie op Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx. Met name de inzet van curatieve vervolghandelingen (CAR-T celtherapie, auto-SCT en allo-SCT) heeft vanwege de hoge kosten potentieel grote impact op de resultaten. Afhankelijk van het lange termijn behandelingseffect van Glofit-GemOx zullen mogelijk relatief meer patiënten in de Glofit-GemOx arm na progressie nog een vervolghandeling ondergaan. Vanwege het ontbreken van lange termijn data over het behandelingseffect van Glofit-GemOx is het Zorginstituut zeer onzeker over de incrementele inzet van curatieve behandelopties (CAR-T, auto-SCT en allo-SCT) na progressie. De beroepsgroep onderschrijft deze onzekerheid en kan hierover geen klinische verwachting uitspreken. Het Zorginstituut concludeert dat het huidige bewijs niet toereikend is om vast te stellen dat vervolghandeling na Glofit-GemOx, en dus op langere termijn, minder vaak curatieve behandelingen zal betreffen. Het Zorginstituut acht, vanwege de grote mate van onzekerheid, een conservatievere base case aanname met gelijke curatieve behandelingsfrequenties noodzakelijk. Het toepassen van gelijke vervolghandelsfrequenties (CAR-T celtherapie, auto-SCT en allo-SCT) resulteert in een ICER van €65.171 (+15%).

Tot slot is er bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- Er is geen standaard tweede- en derdelijnsbehandeling voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. In het voorliggende rapport is uitgegaan van een standaardbehandeling bestaande uit chemo-immunotherapie. De registratiehouder heeft vanwege de internationale vergelijking hierbij gekozen voor R-GemOx als proxy. In de context van de farmaco-economische analyse kan het Zorginstituut zich daarin vinden dat R-GemOx als proxy wordt genomen voor de vergelijkende behandeling die bestaat uit chemo-immunotherapieën. Door gebrek aan klinisch-wetenschappelijk bewijs blijft het echter

onzeker of de effecten gepaard met R-GemOx gelijk zijn aan de effecten van andere chemo-immunotherapieën.

- De follow-up duur van STARGLO van gemiddeld 20,7 maanden is beperkt. Er is daardoor veel onzekerheid over het lange termijn behandelingseffect, met name voor Glofit-GemOx. Naast de beperkte duur waarop empirische inzichten zijn verkregen was klinische validatie niet goed haalbaar vanwege een gebrek aan valide data én klinische ervaring met Glofit-GemOx. Dit levert extra onzekerheid op over de validiteit van het model.
- De resultaten van de STARGLO-studie zijn verkregen in een internationale context met veel variatie. Onder andere vanwege de qua omvang beperkte Europese subpopulatie bestaat er onzekerheid over de representativiteit van de effectiviteitsresultaten uit de klinische studie voor de Nederlandse klinische praktijk. Gezien de over het algemeen positieve en statistisch overtuigende resultaten in de ITT-populatie, de vergelijkbare R-GemOx resultaten in de Europese NIVEAU-studie en het ontbreken van een farmacologische/biologische rationale waarom het effect kleiner zou zijn in de Europese populatie heeft het Zorginstituut vertrouwen dat de studieresultaten voldoende representatief zijn voor de Nederlandse klinische praktijk. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse uitgewerkt op grond van het geobserveerde behandelingseffect in de Europese en Amerikaanse subpopulatie. In dit scenario wordt Glofit-GemOx gedomineerd door R-GemOx. Het scenario laat zien dat de beleidsconsequenties ten aanzien van het oordeel over de representativiteit van de *overall* STARGLO populatie verstrekkend zijn.

Het Zorginstituut oordeelt dat de achtergrondsterfte in de ingediende base-case niet correct is verwerkt en dat enkele inputwaarden de incrementele kosten en effecten van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx niet goed reflecteren. Dit levert door de bovengenoemde kritiekpunten een te optimistische ICER op. Het Zorginstituut concludeert dat een aangepaste base-case moet voldoen aan de volgende punten om de betrouwbaarheid van de modeluitkomsten te vergroten:

1. Het mortaliteitsrisico dient gebaseerd te zijn op basis van de gemiddelde cohortleeftijd in het model. Deze aanpassing is noodzakelijk om de achtergrondsterfte in het model correct te weerspiegelen.
2. De gemiddelde cohortleeftijd in het model moet aangepast worden naar 73 jaar.
3. Het gemodelleerde behandelingseffect van Glofit-GemOx en R-GemOx moet aangepast worden naar de *generalised gamma* distributie voor PFS en de *loglogistic* distributie voor OS.
4. De duur waarop progressievrije patiënten na behandeling Glofit-GemOx of R-GemOx ziektegerelateerde zorgkosten maken moet aangepast te worden naar 5 jaar.
5. De curatieve vervolghandelfrequenties in de Glofit-GemOx arm moeten gelijk zijn aan de curatieve vervolghandelfrequenties in de R-GemOx arm.

Ook wanneer deze cruciale aanpassingen worden gedaan bestaat er nog veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van Glofit-GemOx, met name vanwege de onzekerheid over het lange termijn incrementele behandelingseffect van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx.

Eindconclusie

De registratiehouder rapporteert een ICER van €56.697 per gewonnen QALY. Het Zorginstituut concludeert echter dat de base-case van de registratiehouder te optimistisch is. Dit leidt door de bovengenoemde kritiekpunten tot een overschatting van het incrementele effect en een onderschatting van de incrementele kosten. Aanpassing van deze inputgegevens leidt tot een farmaco-economische analyse die van voldoende methodologische kwaliteit is en als zodanig bruikbaar voor besluitvorming. De door het Zorginstituut aangepaste base-case resulteert in een ICER van €94.584 per gewonnen QALY. Op basis van deze ICER moet de prijs van Glofit-GemOx met 28% dalen om kosteneffectief te zijn bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 november 2025.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
Allo-SCT	Allogene stamceltransplantatie
Auto-SCT	Autogene stamceltransplantatie
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BIC	Bayesian Information Criterion
CPI	Consumentenprijsindex
CBS	Centraal bureau van de Statistiek
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE-plane	Cost-effectiveness plane
ESMO	European Society for Medical Oncology
EVPI	Expected value of perfect information
EVPII	Expected value of partial perfect information
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimension 5 Level
Gloft-GemOx	Glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxiplatine
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
IKNL	Integraal kankercentrum Nederland
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
NVvH	Nederlandse Vereniging voor Hematologie
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
Pola-BR	Polatuzumab vedotin bendamustine rituximab
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
R-GemOx	Rituximab in combinatie met gemcitabine en oxiplatine
R/R DLBCL (NOS)	Recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (niet anders gespecificeerd)
SLR	Systematische literatuuronderzoek
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van geneesmiddel glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is een farmaco-economische analyse waarin de kosteneffectiviteit wordt beoordeeld. De farmaco-economische analyse richt zich op de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een meerwaarde heeft vastgesteld.

In dit rapport wordt de kosteneffectiviteit beoordeeld van glofitamab (Columvi®) in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT). Deze beoordeling berust op de analyses, die de registratiehouder heeft uitgevoerd en aangeleverd.

1.1 Geregistreeerde indicatie(s)

Glofitamab is **in combinatie met** gemcitabine en oxaliplatine (GemOx) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom niet anders gespecificeerd (R/R DLBCL NOS) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT).

Glofitamab is **als monotherapie** geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.^[1]

De registratiehouder vraagt nu vergoeding aan voor *glofitamab in combinatie met GemOx voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom niet anders gespecificeerd (R/R DLBCL NOS) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT)*.

De toepassing van glofitamab als monotherapie valt buiten de scope van deze beoordeling.

1.2 Vraagstelling

In hoeverre is gebruik van Glofit-GemOx bij de voorliggende indicatie kosteneffectief volgens de PICOTS in Tabel 1. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van Glofit-GemOx ten opzichte van chemo-immunotherapie bepaald. In §2.2 van dit rapport is de PICOTS verder uitgewerkt.

Tabel 1. PICOTS

Patiëntenpopulatie	Patiënten \geq 18 jaar met histologisch bevestigde R/R DLBCL (NOS), die niet in aanmerking komen voor auto-SCT.
Interventie	Glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine (Glofit-GemOx)
Vergelijkende behandeling	chemo-immunotherapie (CIT)

Uitkomsten	<p>De belangrijkste uitkomsten voor deze FE-analyse zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) - Kwaliteit van leven (quality-adjusted life years [QALY]) - Ongunstige effecten (bijwerkingen) - Alle relevante kosten <p>De belangrijkste klinische uitkomsten zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) - Kwaliteit van leven
Tijd	45 jaar (levenslang)
Setting	Vanaf de tweede lijn bij de behandeling van R/R DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT in de Nederlandse setting.

2 Raamwerk van de economische evaluatie

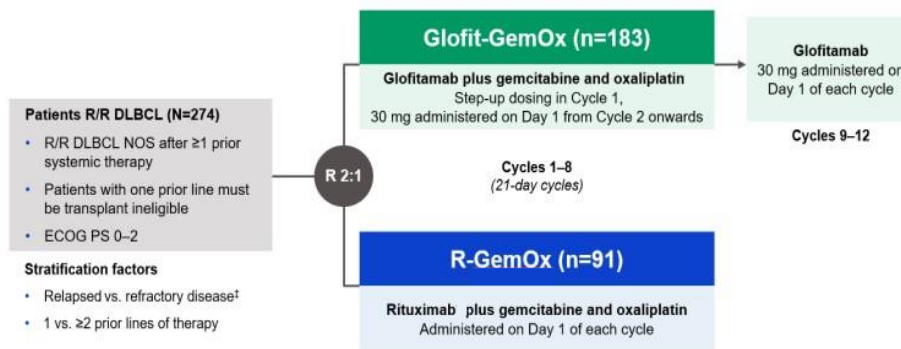
2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1 Klinische studies

De registratiehouder heeft op 20 februari 2025 in PubMed een literatuuronderzoek uitgevoerd naar relevante klinische studies. De zoekstrategie is beschreven in het FT-rapport.

De klinische registratiestudie (STARGLO) vormt de basis van deze FE-analyse. De belangrijkste inputwaarden voor het model, o.a. de overlevingsuitkomsten, zijn afkomstig uit deze studie. STARGLO is een gerandomiseerd, multicenter, open-label fase 3 studie, die is uitgevoerd in Azië, Australië, Europa en Noord-Amerika. Daarbij werd de effectiviteit en veiligheid van Glofit-GemOx vergeleken met R-GemOx bij volwassen patiënten met R/R DLBCL NOS na minimaal één systemische behandeling als zij niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar Glofit-GemOx (n=183) en R-GemOx (n=91). De studie is gestart op 23 februari 2021 met verwachte einddatum 15 februari 2026. Voor de analyse is de data-cut off van februari 2024 gebruikt. Deze had een mediane follow-up duur van 20,7 maanden.^[2] Het farmacotherapeutisch rapport bespreekt de voor deze beoordeling belangrijkste aspecten van deze studie. Zie figuur 1 voor een schematische weergave van de studieopzet.

Figuur 1. Opzet STARGLO



2.1.2 Economische evaluaties

De registratiehouder heeft een systematisch literatuuronderzoek (SLR) uitgevoerd naar relevante economische evaluaties in de databases van Embase, MEDLINE, *evidence-base medicine* reviews en EconLit. Daarnaast zijn ook conferenties en HTA-websites gescreend voor relevante economische evaluaties. Het oorspronkelijke SLR heeft plaatsgevonden op 25 augustus 2021, met updates op 13 september 2022 en 19 augustus 2024 en 6 juni 2025.

Uit deze SLR zijn 41 relevante volledig gepubliceerde economische evaluaties geïncorporeerd voor data-extractie en rapportage. Van de supplementaire bronnen zijn nog eens 26 relevante HTA indieningen geselecteerd. Het economische SLR vormt een uitgebreide verzameling aan economische evaluaties die de behandelingen van patiënten met 2L+ DLBCL beoordelen, waaronder axicabtagene ciloleucel (axi-cel), salvagechemotherapie en tisagenlecleucel. In de meerderheid van deze economische evaluaties is gebruik gemaakt van een PSM-structuur die met behulp van mixture cure modellen de overlevingsdata extrapoleren. Een overzicht van de gevonden economische evaluaties is te vinden in Bijlage 1 (Tabel 32).

2.2 Uitwerking PICOTS

2.2.1 Patiëntenpopulatie

In STARGLO zijn patiënten geïncorporeerd die ofwel één eerdere behandeling hebben gekregen en niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT, ofwel twee of meer eerdere behandelingen hebben gekregen. Hun baselinekarakteristieken staan vermeld in Tabel 2. Het grootste deel van de patiënten (59%) kwam uit Azië of Australië, 32% uit Europa, en 9% uit

Noord Amerika. De beroepsgroep geeft aan dat de selectiecriteria in STARGLO overeenkomen met het voorgenomen gebruik in Nederland. Ook al zijn er verschillen tussen de studiepopulatie en de Nederlandse bevolking, staat de representativiteit van de studieresultaten voor de beroepsgroep niet ter discussie. De registratiehouder heeft de patiëntenpopulatie van STARGLO vergeleken met de Nederlandse populatie met behulp van gegevens van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Hierbij zijn er verschillen gevonden in leeftijd, gemiddeld gewicht en lengte tussen deze populaties. De registratiehouder heeft daarom in het model de baselinewaardes van gewicht, lengte en lichaamsoppervlak gebaseerd op de Nederlandse data van het IKNL en CBS.^[3, 4] Een mogelijke verklaring voor deze verschillen is dat ongeveer de helft van de STARGLO-populatie van Aziatische etniciteit was.

De gemiddelde leeftijd in STARGLO was 65 jaar. De registratiehouder hanteert in het model een gemiddelde leeftijd van 70 jaar op basis van IKNL gegevens op het moment van diagnose.^[5] Het Zorginstituut acht deze gemiddelde leeftijd te laag voor de Nederlandse klinische praktijk. Ten eerste omdat de gemiddelde leeftijd van patiënten die in aanmerking komen voor een tweedelijnsbehandeling waarschijnlijk hoger is dan op het moment van diagnose. Ten tweede, omdat de subpopulatie van tweedelijnspatiënten die in aanmerking komt voor Glofit-GemOx waarschijnlijk ouder is vanwege de fitheidscriteria voor auto-SCT. Zo komen patiënten ouder dan 70 jaar veelal niet meer in aanmerking voor auto-SCT/CAR-T celtherapie in de tweede behandelingslijn, maar nog wel voor Glofit-GemOx.^[6] Gevoeligheidsanalyses laten zien dat de ICER gevoelig is voor leeftijd. Het Zorginstituut oordeelt dat de gemiddelde leeftijd van 70 jaar te laag is voor tweedelijnspatiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. De lagere gemiddelde leeftijd leidt daarbij tot een overschatting van de overleving die met de behandeling gewonnen kan worden. In de Europese NIVEAU studie (2018 - 2021) was de mediane leeftijd van tweedelijns DLBCL patiënten, die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT en behandeld werden met ofwel R-GemOx ofwel R-GemOx + nivolumab, 76 jaar.^[7] Deze studie sluit goed aan bij de plaats van Glofit-GemOx in het Nederlandse behandelingslandschap. Het Zorginstituut is echter onzeker of de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de NIVEAU studie representatief is vanwege de inclusiecriteria: leeftijd ≥ 65 jaar; of leeftijd >18 jaar en Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCTCI) score 3; of leeftijd >18 jaar en voorafgaand ASCT als eerstelijnsbehandeling. Mogelijk geeft de inclusie op basis van het leeftijdscriterium een vertekend beeld van hun gemiddelde leeftijd. Dit kan leiden tot onderschatting van het effect op overleving. De beroepsgroep geeft aan dat de gemiddelde leeftijd van patiënten die in aanmerking komen voor Glofit-GemOx in Nederland hoger ligt dan 70, maar mogelijk iets lager dan in de NIVEAU studie. Het Zorginstituut acht het gemiddelde van de leeftijd op het moment van diagnose en de mediane leeftijd uit de NIVEAU-studie een goede benadering voor het model. Dit leidt tot een gemiddelde leeftijd van 73 jaar $((70+76)/2)$.¹

Tabel 2. Overzicht van de patiëntkenmerken uit STARGLO, IKNL-data en gemodelleerde populatie

Parameter	R/R DLBCL 2L+ studiepopulatie (STARGLO, datacut-off: februari 2024)		Nederlandse populatie (IKNL, CBS) ^[3, 4]	Gemodelleerde populatie
	Glofit-GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)		R/R DLBCL 2L+
Gemiddelde leeftijd, jaren*	65	64	70	70
Proportie mannen, %*	58	57	58	58

¹ Vanwege verworpen modelsimulaties van patiënten >125 jaar neemt het Zorginstituut een kleinere spreiding mee op

Gemiddeld gewicht, kg*	69,17	68,15	78,40	78,40
Gemiddelde lengte, cm*	164,82	165,48	172,50	172,50
Gemiddelde lichaamsoppervlakte, m ² *	1,76	1,75	1,92**	1,92**
Body mass index (BMI)	25,3	25,0	26,2	26,2
Etniciteit, N(%)				
Aziatisch	86 (47%)	51 (56%)	-	-
Zwart of Afro-Amerikaans	2 (1%)	1 (1%)	-	-
Wit	82 (45%)	33 (36%)	-	-
Onbekend	13 (7%)	6 (7%)	-	-
Geografische regio, N(%)				
Europa	62 (34%)	26 (29%)	-	-
Noord-Amerika	15 (8%)	10 (11%)	-	-
Azië of Australië***	106 (58%)	55 (60%)	-	-
ECOG PS, N(%)				
0	72 (39%)	44 (48%)	-	-
1	89 (49%)	36 (40%)	-	-
2	19 (10%)	8 (9%)	-	-
Onbekend	3 (2%)	3 (3%)	-	-
Ann Arbor stadium, N(%)†				
I-II	60 (33%)	20 (22%)	-	-
III-IV	123 (67%)	70 (77%)	-	-
Onbekend	0 (0%)	1 (1%)	-	-
Aantal risicofactoren voor IPI, N(%)‡				
0-1	48 (26%)	13 (14%)	-	-
2	42 (23%)	28 (31%)	-	-
3	49 (27%)	30 (33%)	-	-

4-5	38 (21%)	17 (19%)	-	-
Onbekend	6 (3%)	3 (3%)	-	-
Aantal voorgaande behandellijnen				
Mediaan (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)		
1, N(%)	115 (63%)	57 (63%)		
≥2, N(%)	68 (37%)	34 (37%)		

* Patiëntkenmerken die gebaseerd zijn op de patiënten in STARGLO, die daadwerkelijk behandeld zijn met Glofit-GemOx (N=172) of R-GemOx (N=88) (i.e., 'safety analysis set').

** Lichaamsoppervlakte (m²) van de Nederlandse populatie is berekend op basis van gewicht en lengte door middel van een online calculator.^[8]

*** Betreffen: China, Taiwan, Zuid Korea en Australië;

† Stadia variëren van I tot en met IV, waarbij hogere stadia een ingewikkeldere ziekte betekenen;

‡ IPI risico factoren werden gebaseerd op klinische data die verkregen werd tijdens screening. IPI scores betekenen: laag (0 of 1), laag-intermediair (2), hoog-intermediair (3), of hoog (4 of 5) risico voor een slechte uitkomst op basis van een scoringssysteem dat een punt geeft voor elk van de volgende risicofactoren: ouder dan 60 jaar, een of meer extra nodale gebieden met ziekte-uiting, een ECOG PS van ≥ 2, een lactaatdehydrogenase-concentratie in het bloed boven de bovengrens van de normale spreiding, en een Ann Arbor ziekte stadium van III of IV

Afkortingen: 2L, tweede lijn; BMI, body mass index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Glofit-GemOx, glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine; IPI, 'international prognostic index'; IQR, inter-kwartiel range, R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine; R/R DLBCL, recidief of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfomen.

2.2.2 Nieuwe behandeling

Glofitamab is een bispecifiek monoklonaal antilichaam. Glofitamab grijpt gelijktijdig aan op de CD20-receptor op de B-cel en op de CD3-receptor op de T-cel. Dit leidt tot activatie/proliferatie van en afgifte van cytolytische eiwitten door T-cellen. Zie § 1.1 van het farmacotherapeutisch rapport voor een uitgebreide beschrijving van het werkingsmechanisme van glofitamab.

2.2.3 Vergelijkende behandeling

Glofit-GemOx is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. Zoals beschreven in het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse zijn de huidige behandelmogelijkheden voor deze patiënten R-PECC, R-lenalidomide, R-GemOx, en (Pola-)BR. Pola-BR wordt volgens de beroepsgroep (nog) amper ingezet in de praktijk en is daardoor geen geschikte vergelijkende behandeling. Keuze voor type chemotherapie is sterk individu-afhankelijk. In Nederland is veel ervaring met het R-PECC-regime, maar in de richtlijn en volgens de beroepsgroep is er geen voorkeur voor een specifieke CIT-behandeling. De keuze is afhankelijk van comorbiditeiten, restverschijnselen van eerdere behandelingen, en potentiële toxiciteit. In deze beoordeling wordt daarom CIT als vergelijkende behandeling beschouwd.

Tweedelijnspatiënten komen in aanmerking voor auto-SCT wanneer zij daarvoor fit genoeg geacht worden door de beroepsbeoefenaars (*eligible*). Sinds 2025 wordt CAR-T celtherapie ook als tweedelijns behandeling ingezet voor patiënten die fit genoeg zijn voor auto-SCT. Voor patiënten, die niet in aanmerking komen voor auto-SCT (*ineligible*) is er geen standaard tweede- of laterelijnsbehandeling. Er zijn hiervoor meerdere palliatieve chemotherapieën beschikbaar. De beroepsgroep geeft aan dat op dit moment voor deze patiënten R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil), R-lenalidomide en R-GemOx, gevolgd door BR (bendamustine + rituximab) (zonder polatuzumab vedotin) het meest worden ingezet in Nederland. Aangezien R-PECC en R-GemOx vergelijkbaar zijn qua effectiviteit en door de beroepsgroep als gelijkwaardig worden beschouwd, wordt Glofit-GemOx in deze beoordeling vergeleken met R-GemOx. Aangezien R-GemOx internationaal het meest wordt toegepast en vergelijkbaar is qua effectiviteit en veiligheid ziet de registratiehouder R-GemOx als goede proxy voor chemo-immunotherapieën.

R-PECC is goedkoper dan R-GemOx. Dat maakt R-PECC bij gelijke effectiviteit een meer kosteneffectieve optie. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om te onderbouwen welk geneesmiddel in de huidige patiëntpopulatie het meest kosteneffectief is. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse uitgewerkt waarbij de kosten van R-PECC zijn toegepast in plaats van de kosten van R-GemOx. Het verschil in behandelkosten tussen R-PECC en R-GemOx is beperkt, €5.952,73 voor GemOx en €4.031,21 voor R-PECC. Het scenario laat zien dat de kosten van R-PECC beperkte invloed hebben op de kosteneffectiviteitsresultaten. De registratiehouder gaat in de base-case uit van R-GemOx om consistent te blijven met de studiedata. Het Zorginstituut is akkoord met deze keuze.

2.2.4 *Klinische uitkomsten*

De klinische uitkomsten zijn gebaseerd op de *overall* resultaten van STARGLO (DCO: februari 2024). In STARGLO werden 183 R/R DLBCL patiënten behandeld met Glofit-GemOx en 91 met R-GemOx. Klinische uitkomstmaten, waaronder OS, PFS, TToT (*time to off-treatment*), bijwerkingen en utiliteiten waren beschikbaar van alle 274 patiënten. De mediane follow-up duur van de studie was 20,7 maanden.^[2]

Ten aanzien van de representativiteit van de effectiviteitsresultaten merkt het Zorginstituut op dat het grootste gedeelte van het effectiviteitsvoordeel in de *overall* ITT-populatie gedragen werd door de 'rest-of-the world' (RoW), terwijl de regio's Europa en Noord-Amerika deze verschillen in overleving niet lieten zien. Het valt daarbij op dat de OS-resultaten van Europa beter zijn voor de Glofit-GemOx arm vergeleken met rest of the world (RoW), terwijl de R-GemOx-arm (veel) slechter presteerde in de RoW. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van de EMA concludeert dat de regionale verschillen verklaard kunnen worden door de beperkte omvang van STARGLO en de 2:1 randomisatie. Hierdoor is de totale omvang van de controlegroep minder dan 100 patiënten. Gezien de over het algemeen positieve en statistisch overtuigende resultaten in de *overall* ITT-populatie en het ontbreken van een farmacologische/biologische rationale waarom het effect kleiner zou zijn in de Europese populatie, stelt de CHMP dat de waargenomen effecten in de *overall* ITT-populatie van toepassing zijn op Europa.^[9] Daarbij dient opgemerkt te worden dat 3 van de 27 CHMP-leden, waaronder een Nederlands lid, een *divergent opinion* hebben afgegeven en concludeerden dat voor Glofit-GemOx geen positieve baten-risicoverhouding kon worden vastgesteld. De beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) meent echter dat de inclusiecriteria in STARGLO overeenkomen met de voorgenomen toepassing van Glofit-GemOx in Nederland. Ook al zijn er verschillen tussen de studiepopulatie en de Nederlandse bevolking, staat de representativiteit van de studieresultaten voor haar niet ter discussie. De beroepsgroep benoemt daarbij dat de studieresultaten op OS bij R-GemOx *overall* overeenkomen met die van Europese patiënten in de NIVEAU-studie.^[7] Vanwege de over het algemeen positieve en statistisch overtuigende *overall* studieresultaten, de vergelijkbare effectiviteitsresultaten van R-GemOx in de NIVEAU studie en het ontbreken van een farmacologische/biologische rationale waarom het effect kleiner zou zijn in de Europese subpopulatie heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen in de representativiteit van de *overall* resultaten van STARGLO. In het farmacotherapeutisch rapport gaat het Zorginstituut nader in op de representativiteit van de populatie van STARGLO.

De volgende klinische uitkomstmaten zijn gebruikt in het kosteneffectiviteitsmodel: OS, PFS, tijd tot stopzetten van de behandeling (TToT), bijwerkingen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality-of-life* [HRQoL]) uitgedrukt in utiliteiten. Een overzicht van de belangrijkste klinische uitkomsten staat weergegeven in

Tabel 3.

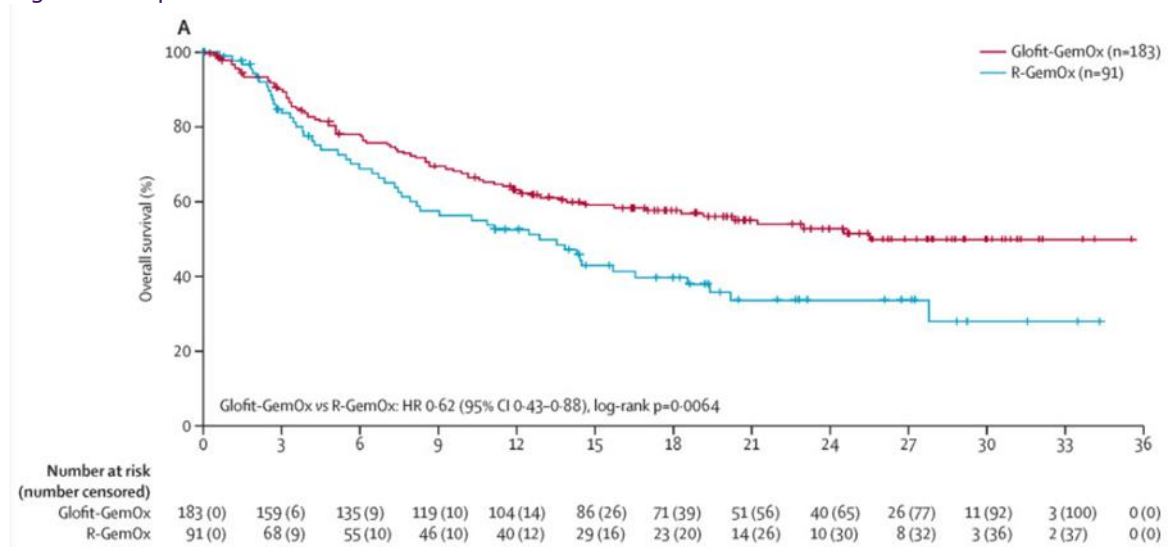
Tabel 3. Effectiviteit van Glofit-GemOx en R-GemOx

	Glofit-GemOx N=183	R-GemOx N=91	HR (95%- BI)	Referentie
OS, mediaan in maanden (95%-BI)	25,5 (18,3 – NB)	12,9 (7,9-18,5)	0,62 (0,43-0,88)	STARGLO[2]
PFS, mediaan in maanden (95%-BI)	13,8 (8,7-20,5)	3,6 (2,5-7,1)	0,40 (0,28-0,57)	STARGLO[2]
TTToT, mediaan in maanden (95%-BI)	6,37 (5,81-6,94)	2,73 (2,13-3,33)	-	STARGLO[2]

2.2.4.1 OS data

De geobserveerde OS is gepresenteerd in Figuur 2. Na een mediane follow-up duur van 20,7 maanden (data cut-off 16 februari 2024, 95% BI; 19,9-23,2) was de mediane OS in de Glofit-GemOx arm 25,5 maanden (95%-BI: 18,3-niet bereikt [NB]). De mediane OS van patiënten die behandeld werden met R-GemOx was 12,9 (95% BI: 7,9-18,5). Dit resulteerde in een hazard ratio (HR) van 0,62 (95%-BI: 0,43-0,88 [log-rank p=0,0064]) voor Glofit-GemOx versus R-GemOx.

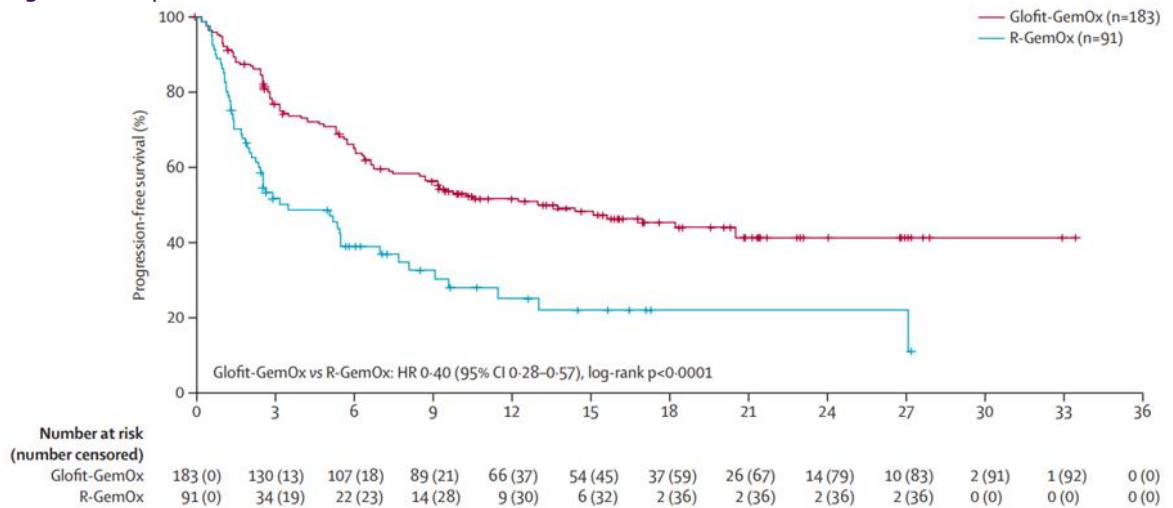
Figuur 2. Kaplan-Meier curve van OS Glofit-GemOx en R-GemOx.



2.2.4.2 PFS

De geobserveerde PFS is gepresenteerd in Figuur 3. Voor patiënten die behandeld werden met Glofit-GemOx en R-GemOx bedroeg de mediane PFS respectievelijk 13,8 maanden (95% BI: 8,7-20,5) en 3,6 maanden (95% BI: 2,5-7,1). Dit resulteerde in een HR van 0,40 (95% BI: 0,28-0,57 [log-rank p<0,0001]) voor Glofit-GemOx versus R-GemOx.

Figuur 3. Kaplan-Meier curve van PFS Glofit-GemOx en R-GemOx.

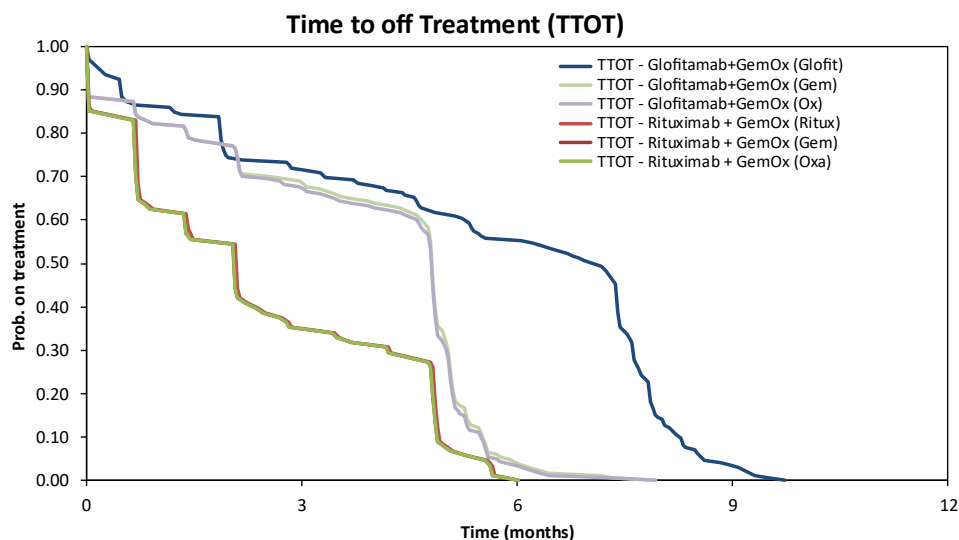


De registratiehouder heeft daarnaast voor zowel OS als PFS ongepubliceerde data van mei 2025 vertrouwelijk met het Zorginstituut gedeeld. Deze gegevens zijn gebruikt om de klinische uitkomsten op basis van de data cut-off van februari 2024 (20,7 maanden follow-up) te valideren met langere termijn studieresultaten (35,1 maanden follow-up). Hoewel deze gegevens onder embargo met het Zorginstituut zijn gedeeld en hier niet gepubliceerd worden, bevestigen deze het klinisch beeld zoals weergegeven in Figuur 2 en Figuur 3.

2.2.4.3 Time-to-off treatment (TTOT)

De geobserveerde TTOT zijn gepresenteerd in Figuur 4. Voor patiënten in de Glofit-GemOx arm was de mediane TTOT 6,37 maanden (95% BI: 5,81-6,94) voor glofitamab, 4,65 maanden (95% BI:4,18-5,12) voor gemcitabine en 4,60 maanden (95% BI:4,13-5,06) voor oxaliplatine. Voor patiënten in de R-GemOx arm was de mediane TTOT 2,73 maanden (95% BI: 2,13-3,33) voor rituximab, 2,79 maanden (95% BI:2,19-3,40) voor gemcitabine en 2,79 maanden (95% BI:2,19-3,40) voor oxaliplatine. De maximale behandelduur bedraagt 12 cycli van 21 dagen (= 8,3 maanden) voor glofitamab en 8 cycli (= 5,5 maanden) voor zowel rituximab als gemcitabine en oxaliplatine. Behandeling werd gestaakt bij progressie.

Figuur 4. Kaplan-Meier curve van TTOT Glofit-GemOx en R-GemOx.



2.2.4.4 Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is in de studie gemeten met behulp van de EuroQol 5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L) vragenlijst. Deze werd gemeten tijdens: baseline (i.e., het laatst beschikbare

meetmoment voordat randomisatie plaatsvond); op dag 1 van de tweede, derde, vijfde en zevende behandelcyclus; bij voltooiing of vroegtijdig stopzetten van de behandeling; en tijdens maand 3, 6, 9, 12, 15, 18 en 21 van de lange-termijn follow-up. Deze data zijn echter niet gepubliceerd.

2.2.5 *Tijdshorizon*

De mediane follow-up van STARGLO bedroeg 20,7 maanden. Voor de voorliggende FE-analyse geldt een levenslange tijdshorizon. De gemiddelde leeftijd in het FE model is 70 jaar. De registratiehouder heeft een tijdshorizon van 45 jaar gehanteerd waarbij alle patiënten zijn overleden.

2.2.6 *Setting*

Glofit-GemOx wordt intraveneus toegepast in een ziekenhuissetting onder begeleiding van bevoegd medisch personeel.

Discussie PICOTS

- Er bestaat onzekerheid over de representativiteit van de effectiviteitsresultaten uit STARGLO voor de Nederlandse klinische praktijk. Het effectiviteitsvoordeel van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx wordt gedragen door de 'rest-of-the world' (RoW), terwijl in de regio's Europa en Noord-Amerika geen effectiviteitsvoordeel werd geobserveerd. Gezien de over het algemeen positieve en statistisch overtuigende resultaten in de ITT-populatie, de vergelijkbare R-GemOx resultaten in de Europese NIVEAU-studie en het ontbreken van een farmacologische/biologische rationale waarom het effect kleiner zou zijn in de Europese populatie heeft het Zorginstituut toch vertrouwen dat de studieresultaten voldoende representatief zijn voor de Nederlandse klinische praktijk. De registratiehouder heeft de impact van het behandel-effect zoals geobserveerd in Europa en Noord-Amerika verwerkt in een scenarioanalyse. In dit scenario wordt Glofit-GemOx gedomineerd door R-GemOx. Het scenario laat zien dat de beleidsconsequenties van het oordeel over de representativiteit verstrekkend zijn.
- Er is geen standaard tweedelijnsbehandeling voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. Er bestaat onzekerheid over de representativiteit van R-GemOx als proxy voor CIT in de Nederlandse klinische praktijk. Het Zorginstituut accepteert R-GemOx als vergelijkende behandeling vanwege de internationale oriëntatie van de direct vergelijkende studie. De beroepsgroep beschouwt R-PECC ook als gelijkwaardig aan R-GemOx in deze patiëntpopulatie.
- De gemiddelde leeftijd van 70 jaar in het model van de registratiehouder is niet representatief voor de Nederlandse klinische praktijk. Patiënten die in aanmerking komen voor Glofit-GemOx hebben een hogere gemiddelde leeftijd door de tijd van diagnose tot behandeling in de tweede behandellijn. Daarnaast gaat het om patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT of CAR-T vanaf deze behandellijn, waarin leeftijd ook een rol speelt. Gevoeligheidsanalyse laat zien dat de leeftijd als variabele invloed heeft op de kosteneffectiviteit. In de NIVEAU studie, een Europese studie voor tweedelijns DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT (gelijk aan de voorgestelde plaats van Glofit-GemOx), werd een mediane leeftijd van 76 jaar geobserveerd. De beroepsgroep geeft aan dat de gemiddelde leeftijd van patiënten in de Nederlandse populatie hoger ligt dan 70, maar mogelijk iets lager dan in de NIVEAU studie. Het Zorginstituut acht de gemiddelde van de leeftijd op het moment van diagnose en de mediane leeftijd uit de NIVEAU een goede benadering voor het model. Dit leidt tot een gemiddelde leeftijd van 73 jaar $((70+76)/2)$.

3 Methode

3.1 Modelsettings

3.1.1 Basismodelstructuur

In Tabel 4 en Figuur 5 staan de belangrijkste model settings weergegeven. De basismodelstructuur maakt gebruik van een *partitioned survival model* (PSM), bestaande uit 3 gezondheidstoestanden: progressie-vrije overleving (PFS), algehele overleving (OS) en dood. De PFS gezondheidstoestand omvat patiënten met een stabiele ziekte of patiënten die reageren op behandeling. Alle patiënten starten het model in een progressievrije toestand. Vanuit de progressievrije toestand kunnen patiënten bij elke modelcyclus overgaan naar andere gezondheidstoestanden of in deze gezondheidstoestand blijven. Na progressie kunnen patiënten niet terugkeren naar de progressievrije gezondheidstoestand. De PFS curve bepaalt het percentage patiënten dat in leven en progressievrij blijft. De OS curve bepaalt het percentage patiënten dat in leven blijft (ongeacht de progressiestatus).^[10] Het verschil tussen de PFS- en OS-curves bepaalt het percentage patiënten dat na progressie in leven blijft. Het behandel-effect van Glofit-GemOx en R-GemOx is door de registratiehouder op twee verschillende manieren uitgewerkt. Een standaard parametrisch model (PSM) en een parametrisch model met *mixture cure* aanname (PSM met *mixture cure*). In het *mixture cure* model wordt ervan uitgegaan dat er per behandelarm twee verschillende groepen individuen onderscheiden kunnen worden. Zij die door de behandeling 'genezen' van hun ziekte en zij die 'niet-genezen'. De modellering van het *mixture cure* model wordt nader beschreven in §3.1.2.

De cyclusduur van één modelcyclus is 7 dagen in beide modellen. Dit is gebaseerd op eerdere beoordelingen voor R/R DLBCL die voortkwamen uit de economische SLR, het ziektebeeld en de behandelingschema's van de desbetreffende behandelingen. De gemiddelde leeftijd van patiënten in het model is 70 jaar. De tijdshorizon van het model is 45 jaar. Hierna wordt aangenomen dat alle patiënten zijn overleden. De gehanteerde tijdshorizon komt daarmee overeen met de tweedelijns DLBCL-dossiers van axi-cel (2024) en Pola-BR (2020).^[11, 12]

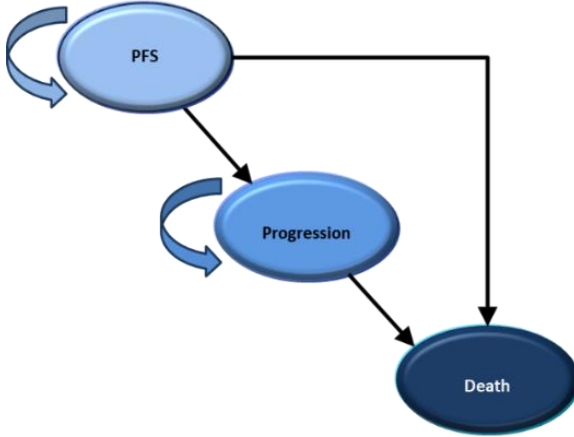
De registratiehouder past in beide modellen een achtergrondmortaliteit toe op basis van de gemiddelde leeftijd in STARGLO (65 jaar) in plaats van de leeftijd zoals meegenomen in het model (70 jaar). De geobserveerde leeftijd in de STARGLO geeft geen representatief beeld voor de inzet van Glofit-GemOx in de Nederlandse klinische praktijk (zie §2.2.1) wat resulteert in een overschatting van de overleving. De achtergrondmortaliteit dient gebaseerd te zijn op de gemiddelde cohortleeftijd in het model. Het aanpassen van de achtergrondmortaliteit met de gemiddelde cohortleeftijd in het model geeft een aanzienlijke stijging van de ICER.

Tabel 4 Overzicht van de modelsettings

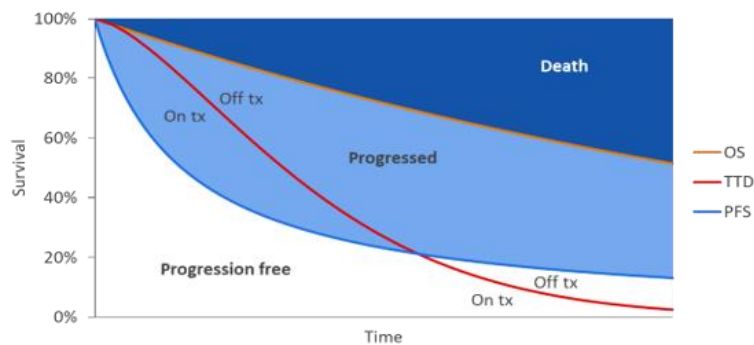
Type model	<i>Partitioned survival model</i> (met <i>mixture cure</i>)
Gezondheidstoestanden	<ul style="list-style-type: none">• Progressie-vrij• Post-progressie• Dood
Cyclusduur	7 dagen
Cohortgrootte	1 persoon, die 5.000 maal gesimuleerd wordt, waarbij in elke simulatie verschillende inputs worden gebruikt
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten in progressievrije toestand
Tijdshorizon	Levenslang (45 jaar)
Perspectief	Maatschappelijk perspectief

Discontering	1,5% voor effecten en 3% voor kosten
Analysetechniek	Kostenutiliteitsanalyse (KUA)

Figuur 5 Modelstructuur *partitioned survival model*



Figuur 6. Bepaling van het aantal patiënten per gezondheidstoestand in een standaard *partitioned survival model*



*Deze grafiek dient enkel voor illustratieve doeleinde en bevat geen echte data. In tegenstelling tot wat in het figuur wordt weergegeven, is het in het huidige kosteneffectiviteitsmodel niet mogelijk om nog onder behandeling te zijn nadat er progressie heeft plaatsgevonden.

Discussie basismodelstructuur

- Het Zorginstituut kan zich vinden in de keuze van de basisstructuur van een *partitioned survival model*. Deze modelstructuur wordt vaak gebruikt bij DLBCL. De beoordeling van de genezingsaansname wordt besproken in §3.1.2.
- De registratiehouder gebruikt de leeftijdsverdeling in STARGLO voor het bepalen van de achtergrondmortaliteit. De leeftijdsverdeling zoals gezien in de trial is echter niet representatief is voor de Nederlandse praktijk; zie kritiek op §2.2.1. Hierdoor is de achtergrondmortaliteit niet in lijn met de gemiddelde leeftijd in de Nederlandse klinische praktijk. Omdat deze achtergrondmortaliteit niet adequaat verwerkt is in het model ontstaat een onrealistisch lange overleving. Het model geeft daardoor geen goede reflectie van de werkelijke overleving. Dit is eenvoudig te corrigeren in het model.

3.1.2 *Mixture cure*

In het *partitioned survival model* met *mixture cure* wordt door de registratiehouder aangenomen dat patiënten kunnen 'genezen' aan de hand van een gemixte genezingsaansname (*mixture cure*). Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen twee groepen: (1) 'niet-genezen' patiënten met een verhoogd korte termijn mortaliteitsrisico doordat zij het genezingspunt niet bereiken, en (2) 'genezen' patiënten met een mortaliteitsrisico dat nagenoeg gelijk is aan de algehele bevolking.

Uiteindelijk resulteert het combineren van deze twee groepen tot een plateau in de overlevingscurve, wat het percentage 'genezen' patiënten reflecteert. Om in het model te corrigeren voor de mogelijkheid dat 'genezen' patiënten een verhoogde mortaliteit ervaren door aanvullende co-morbiditeiten, wordt de achtergrondmortaliteit van alle patiënten gecorrigeerd met een gestandaardiseerd mortaliteitsrisico. 'Genezen' patiënten krijgen in het model een mortaliteitsrisico dat gelijk is aan de algehele bevolking min een correctiefactor. De registratiehouder hanteert een correctiefactor op basis van de studie van Maurer et al. (2014). Deze correctiefactor geeft een verhoging van het mortaliteitsrisico van 9% toegepast ten opzichte van het mortaliteitsrisico van de algehele bevolking.^[10] Dit komt overeen met de toegepaste correctiefactor voor 'genezen' patiënten in het farmaco-economisch model van axi-cel (2024). In de beoordeling van axi-cel (2L *eligible* patiënten voor auto-SCT) bevestigden klinische experts dat deze correctiefactor voor 'genezen' patiënten die in aanmerking komen voor auto-SCT overeenkomt met de Nederlandse klinische praktijk.^[11] Deze populatie die in aanmerking komt voor Glofit-GemOx betreft echter een ander type populatie. Bovendien merkt het Zorginstituut op dat het mortaliteitsrisico uit Maurer et al. (2014) voortkomt uit nieuw gediagnosticeerde DLBCL patiënten die genezen. De voorliggende patiëntpopulatie (r/r DLBCL niet in aanmerking voor auto-SCT) is ouder en mogelijk minder fit dan de populatie uit Maurer et al. (2014). Dit zou mogelijk van invloed kunnen zijn op de hoogte van de correctiefactor.

De registratiehouder beargumenteert het gebruik van een *mixture cure* als valide omdat een fractie van de patiëntenpopulatie volgens de registratiehouder als 'statistisch genezen' kan worden beschouwd. Hiervoor haalt de registratiehouder biologische, klinische, empirische en methodologische argumenten aan.

Biologische argumentatie

De registratiehouder stelt dat een genezingsaannname slechts gerechtvaardigd is als farmacologische en biologische plausibiliteit bestaat. Daarbij vermeldt hij dat bij R/R DLBCL in theorie genezing niet ter discussie staat, aangezien meerdere therapieën door de EMA, het Zorginstituut en andere HTA organisaties als mogelijk genezend zijn vastgesteld.^[13-17] De registratiehouder wijst er daarbij op dat een *mixture cure* model voor deze tweede behandellijn ook door het Zorginstituut is geaccepteerd in de beoordeling van axi-cel (2024) (CAR-T celtherapie). Het Zorginstituut merkt op dat dit een andere patiëntenpopulatie is binnen de tweede behandellijn (fit genoeg voor auto-SCT vs niet fit genoeg voor auto-SCT) en dat het een ander werkingsmechanisme (CAR-T celtherapie vs bi-specifiek antilichaam) betreft.

Klinische en empirische argumentatie

De registratiehouder stelt dat de beroepsgroep bij het Zorginstituut heeft aangegeven dat patiënten die twee jaar na de behandeling met Glofit-GemOx ziektevrij zijn, als genezen kunnen worden beschouwd, met een nagenoeg gelijk overlijdensrisico ten opzichte van de algehele populatie. Hij ziet de 2-jaars ziektevrije overleving (EFS) als een surrogaatuitkomst voor algehele overleving. Hoewel EFS als valide surrogaat voor OS is aangetoond in 1L DLBCL, geldt dit niet voor de palliatieve tweedelijns setting.^[18] In STARGLO wordt een 2-jaars PFS geobserveerd van 25% voor de patiënten in de R-GemOx arm. Hoewel dit zou kunnen wijzen op genezing, beschouwt de beroepsgroep R-GemOx niet als een behandeling met curatieve intentie. Dit betekent volgens de beroepsgroep dat er 'voor patiënten op R-GemOx een zeer grote kans is op terugkeer van de ziekte'; ook voor patiënten die 'goed reageren op de behandeling'. Voor Glofit-GemOx geeft de beroepsgroep aan dat hoewel glofitamab anders werkt dan klassieke CIT, zij op dit moment geen empirisch betrouwbare uitspraak kan doen over langdurige genezing en het risico op terugkeer van de ziekte. Hoewel STARGLO een afvlakking laat zien in de KM-curves van beide behandelarmen is de mediane follow-up van 20,7 maanden beperkt. Ter validatie heeft de registratiehouder met het Zorginstituut vertrouwelijke data gedeeld met een follow-up van 35,1 maanden. De OS-curve van Glofit-GemOx laat daarbij een afvlakking zien. Echter, de PFS-curve laat zien dat er in de periode van 2 jaar na start van de behandeling nog patiënten zijn die progressie vertonen. Deze observatie is niet in overeenstemming met het gebruik van 2-jaars PFS als surrogaat voor genezing, met een OS gelijk aan de algehele bevolking. Het Zorginstituut concludeert dat het bewijs voor 2-jaars PFS als surrogaat voor genezing niet toereikend is. Er is robuuster bewijs

met langere termijn follow-up vereist is voor betrouwbaardere schattingen van het behandelingseffect van Glofit-GemOx op de lange termijn.

Methodologische argumentatie

De registratiehouder beargumenteert dat de geobserveerde overleving een langere overlevingsstaart heeft dan met standaard parametrische distributies kan worden gemodelleerd. Naar oordeel van de registratiehouder laat geen van de standaard parametrische distributies een goede visuele en statistische fit zien met de geobserveerde KM-data. Volgens de registratiehouder is dit een sterke indicatie dat een standaard PSM de onderliggende dynamiek niet goed kan vangen. De registratiehouder beargumenteert daarbij dat in afwezigheid van goed passende standaard parametrische modellen in de literatuur aanbevolen wordt om, mits de data dit ondersteunt, over te stappen op flexibelere modellen, zoals *mixture cure* modellen.^[19] Een *mixture cure* model kan passend zijn voor een behandeling met een ziekteverloop waarbij er voldoende bewijs is dat een deel van de patiënten geneest. Echter, vanwege de grote klinische onzekerheid over het lange termijn behandelingseffect van Glofit-GemOx, dat de beroepsgroep onderschrijft, en het ontbreken van een curatieve behandelintentie van R-GemOx oordeelt het Zorginstituut dat het huidige bewijs niet voldoende robuust is om flexibelere modellen toe te passen.

Externe validatie

Voor R-GemOx geeft het *mixture cure* model een 5-jaars OS en PFS van respectievelijk 16,4% en 13,5%. De resultaten zijn volgens de registratiehouder vergelijkbaar (13,9% voor OS en 12,8% voor PFS) met een Franse studie van Mounier et al. (2013) waarin de overleving van 49 tweedelijns DLBCL patiënten onder behandeling met R-GemOx werd onderzocht.^[20] De registratiehouder geeft aan dat de standaard PSM distributies de PFS lijken te onderschatten. Voor Glofit-GemOx was externe validatie niet mogelijk vanwege het ontbreken van studies met lange termijn follow-up.

Conclusie *mixture cure*

Het Zorginstituut oordeelt dat het huidige bewijs niet toereikend is om een lange termijn genezend effect van Glofit-GemOx, en daarmee de *mixture cure* aanname, te kunnen veronderstellen. Het gebruik van 2-jaars PFS als valide surrogaat in de palliatieve tweedelijns setting is daarbij niet aangetoond. De beperkte follow-up in de STARGLO-studie (20,7 maanden) is te kort om met voldoende zekerheid een lange termijn genezend effect van Glofit-GemOx te kunnen veronderstellen. De beroepsgroep bevestigt in haar reactie het beperkte empirische bewijs voor een lange termijn genezend effect en benadrukt daarbij de onzekerheid over het risico op recidieven. Naar oordeel van het Zorginstituut moet er in de base case gebruik gemaakt worden van een standaard parametrisch model.

Vanwege dit oordeel en gezien het feit dat de registratiehouder zowel een PSM met *mixture cure* als een standaard PSM heeft aangeleverd kiest het Zorginstituut ervoor om het model met *mixture cure* te presenteren als scenarioanalyse. Het standaard parametrisch model wordt hieronder verder uitgewerkt als ingediende base case.

3.2 Inputgegevens

3.2.1 Transitiekansen

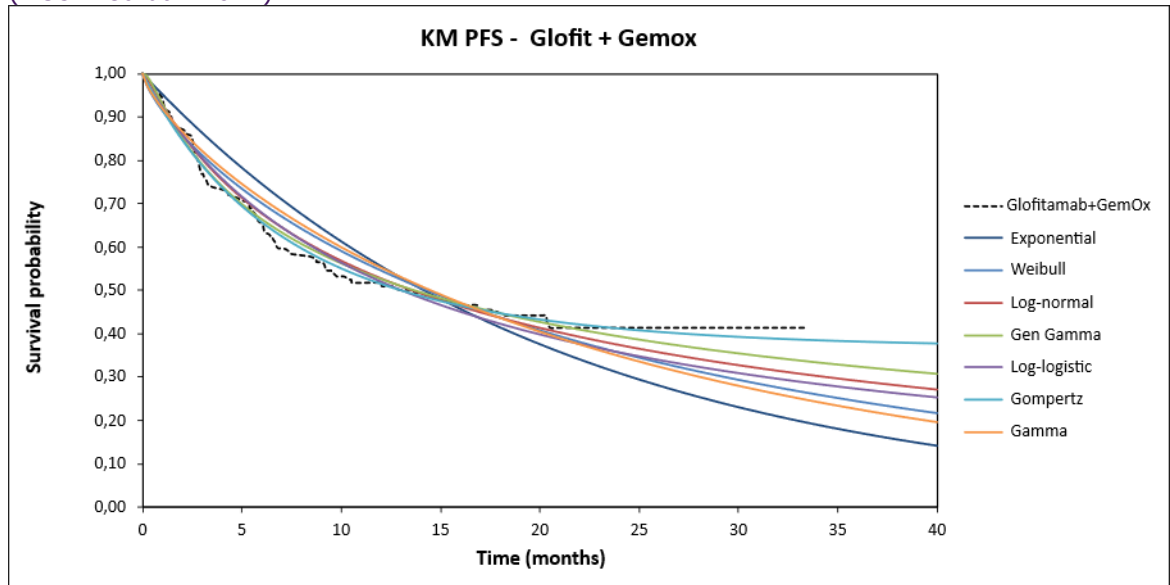
Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn *time-to-event* data uit STARGLO-studie gebruikt. De individuele patiëntgegevens dienen als basis voor het fitten van de standaard parametrische modellen met betrekking tot OS, PFS en TToT. Om te bepalen of de parametrische distributies afhankelijk of onafhankelijk van elkaar gefit moeten worden heeft de registratiehouder de proportional hazard assumptie getoetst op basis van de *log-cumulative hazards* plots, de Schoenfeld-residuen plots en de hazard curves. De registratiehouder beoordeelt dat de *proportional hazard* assumptie voor zowel OS als PFS geen stand houdt (zie bijlage 2, Figuur 26 t/m Figuur 33).^[21] Het Zorginstituut kan zich vinden in dit oordeel. De registratiehouder heeft vervolgens de parametrische distributies voor de behandelarmen onafhankelijk van elkaar gefit.

De zeven standaard parametrische distributies zijn gefit op de data, namelijk: Weibull, log-normal, log-logistic, exponentieel, generalized gamma, Gompertz en gamma.^[21] Om de meest geschikte parametrische distributie per behandelarm te selecteren werden deze beoordeeld op basis van de statistische fit (*Akaike Information Criterion*; AIC) en *Bayesian Information Criterion*; BIC), de visuele fit van de gefitte parametrische distributies en bijbehorende hazard curves en een externe validatie met behulp van beschikbare literatuur. Gezien de dienaangaande terughoudende opstelling van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) heeft de registratiehouder de parametrische distributies en genezingsfractie niet klinisch kunnen valideren voor de Nederlandse situatie. Daardoor blijft er veel onzekerheid over de klinische plausibiliteit van de gemodelleerde PFS en OS over tijd.

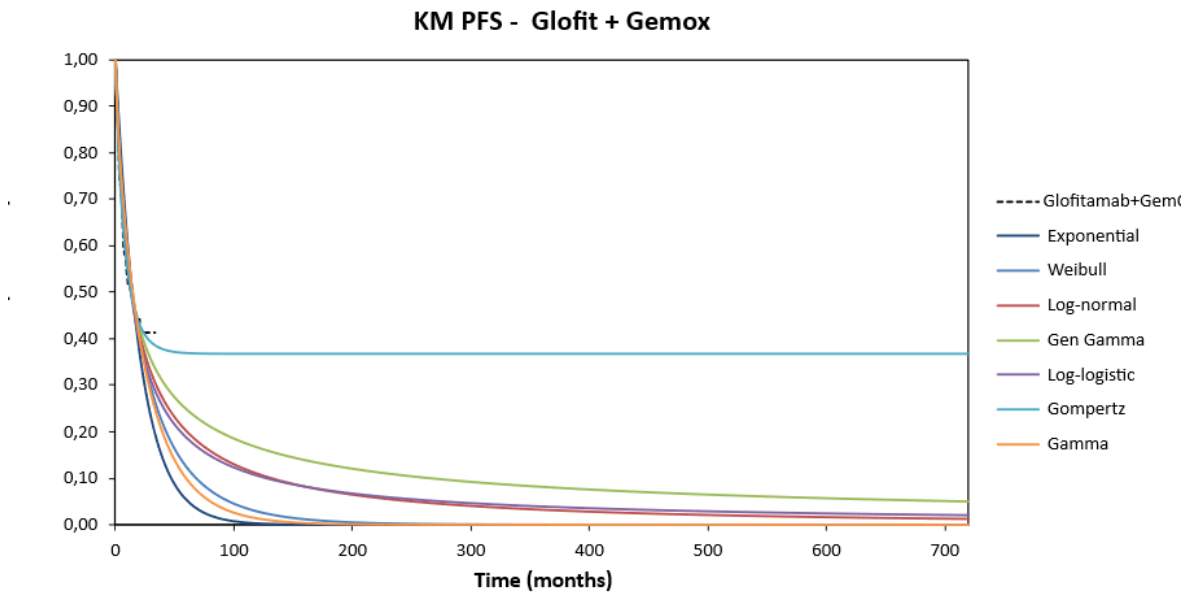
3.2.1.1 PFS

In Figuur 7 & Figuur 8 **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** zijn de gefitte distributies en de geobserveerde PFS KM data van Glofit-GemOx weergegeven (ongecorrigeerd voor achtergrondmortaliteit) voor respectievelijk de geobserveerde periode en de volledige levensduur van het PSM zonder genezing. Figuur 9 & Figuur 10 bevat deze informatie voor R-GemOx. De geobserveerde PFS hazard rates per behandelarm zijn weergegeven Figuur 11.

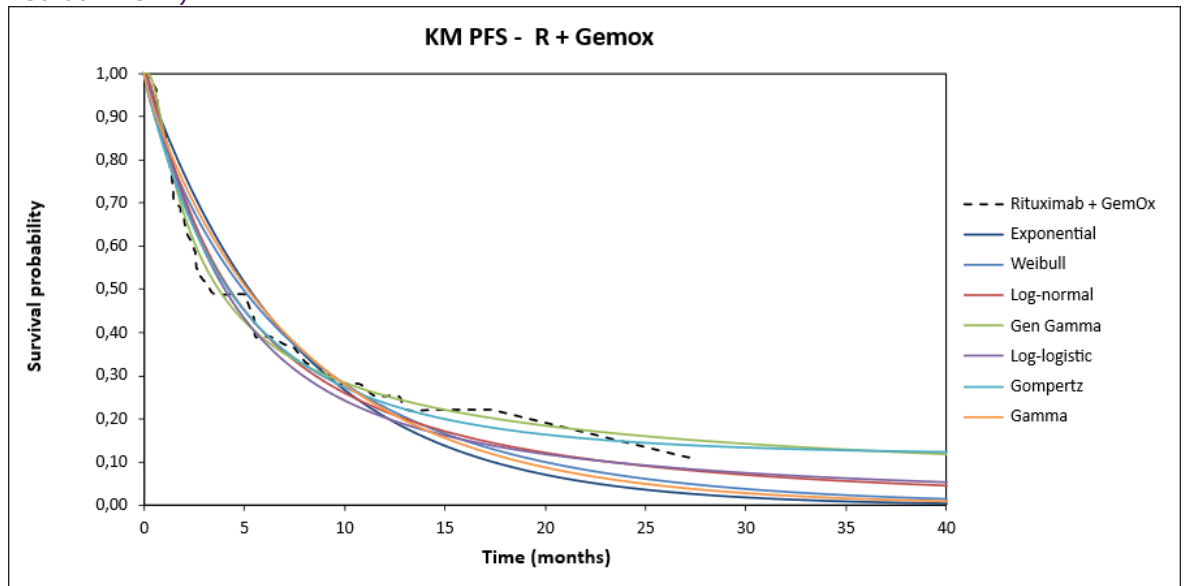
Figuur 7. PSM KM & geëxtrapoleerde PFS-curves van Glofit-GemOx over de geobserveerde PFS (DCO: Februari 2024)



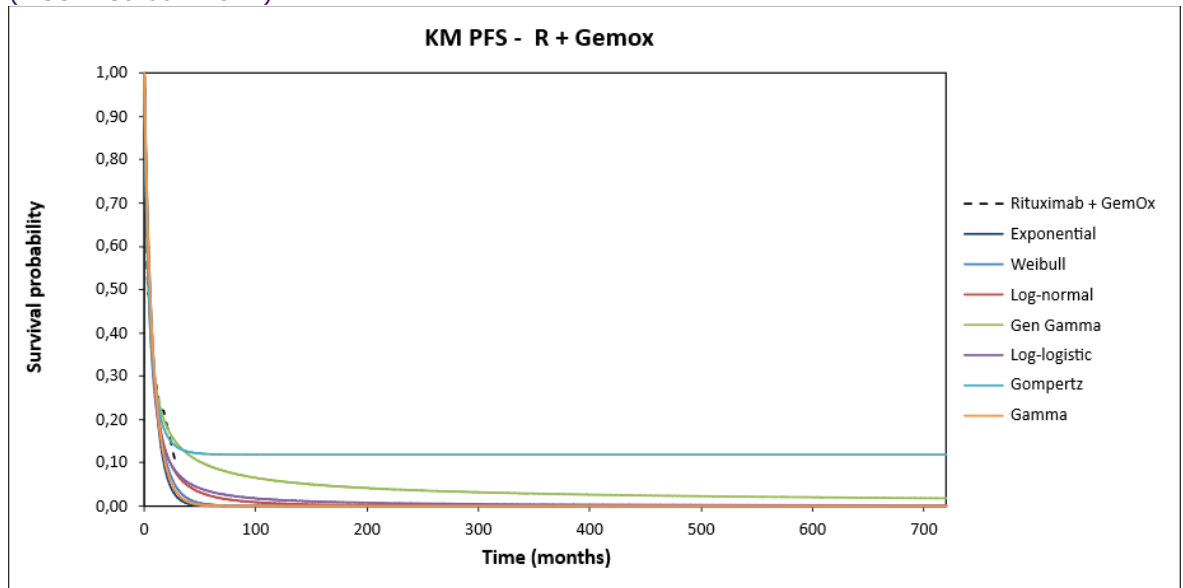
Figuur 8 PSM KM & geëxtrapoleerde PFS-curves van Glofit-GemOx over de gehele tijdshorizon (DCO: Februari 2024) .



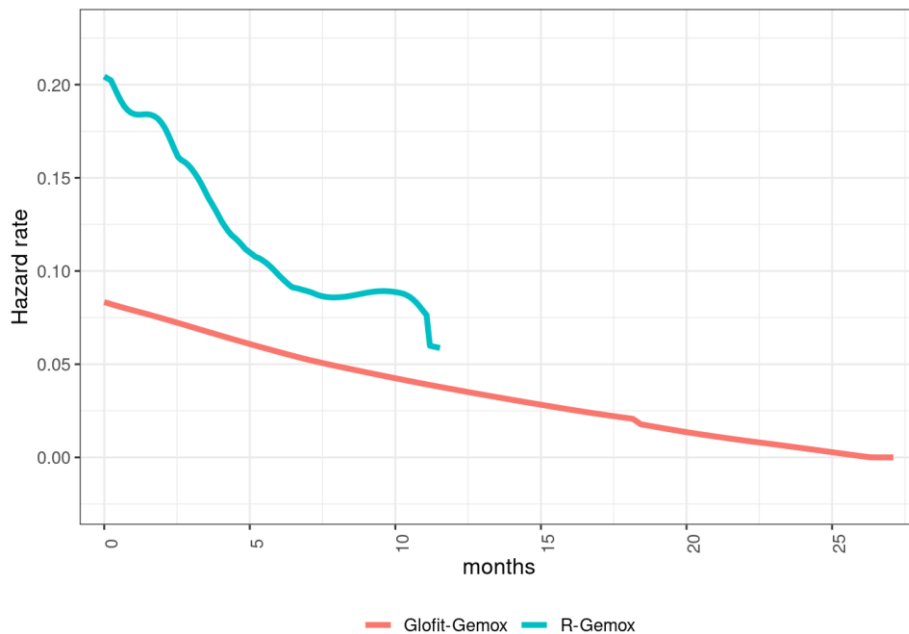
Figuur 9 PFS KM & geëxtrapoleerde PFS-curves van R-GemOx over de geobserveerde PFS (DCO: Februari 2024) .



Figuur 10 PFS KM & geëxtrapoleerde PFS-curves van R-GemOx over de gehele tijdshorizon (DCO: Februari 2024).



Figuur 11. Hazard functie over de tijd van PFS: Glofit-GemOx en R-GemOx.

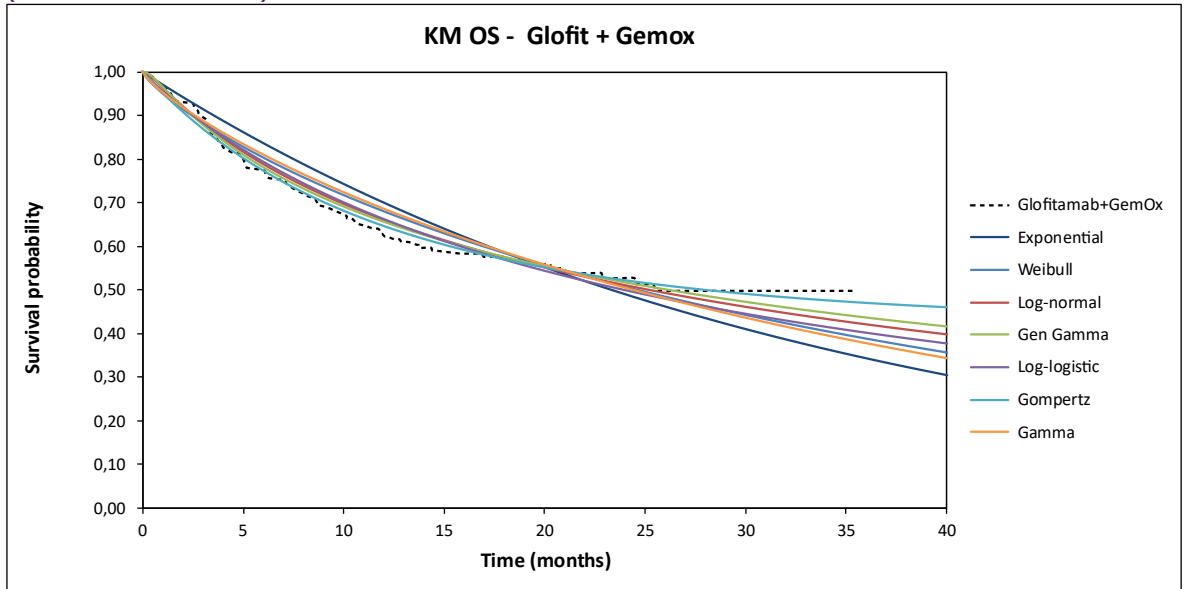


3.2.1.2 OS

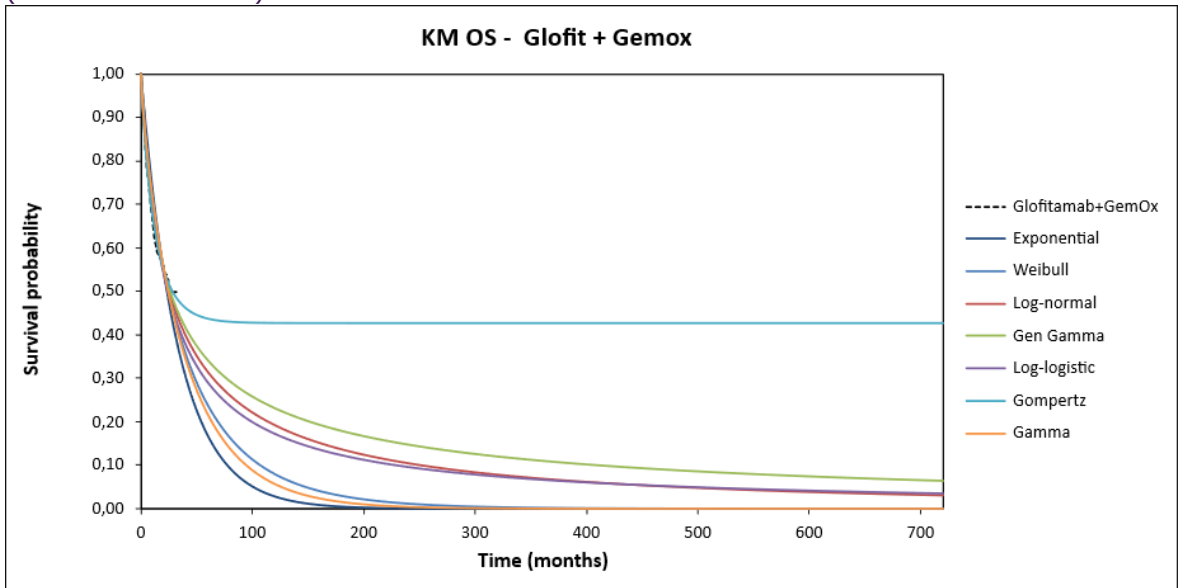
In Figuur 12 & Figuur 13 zijn de gefitte distributies en de geobserveerde PFS KM data van Glofit-GemOx weergegeven (ongecorrigeerd voor achtergrondmortaliteit) voor respectievelijk de geobserveerde periode en de volledige levensduur van het PSM zonder genezing. Figuur 14 en Figuur 15 bevat deze informatie voor R-GemOx.

Figuur 16 geeft de hazard rate per behandelarm weer.

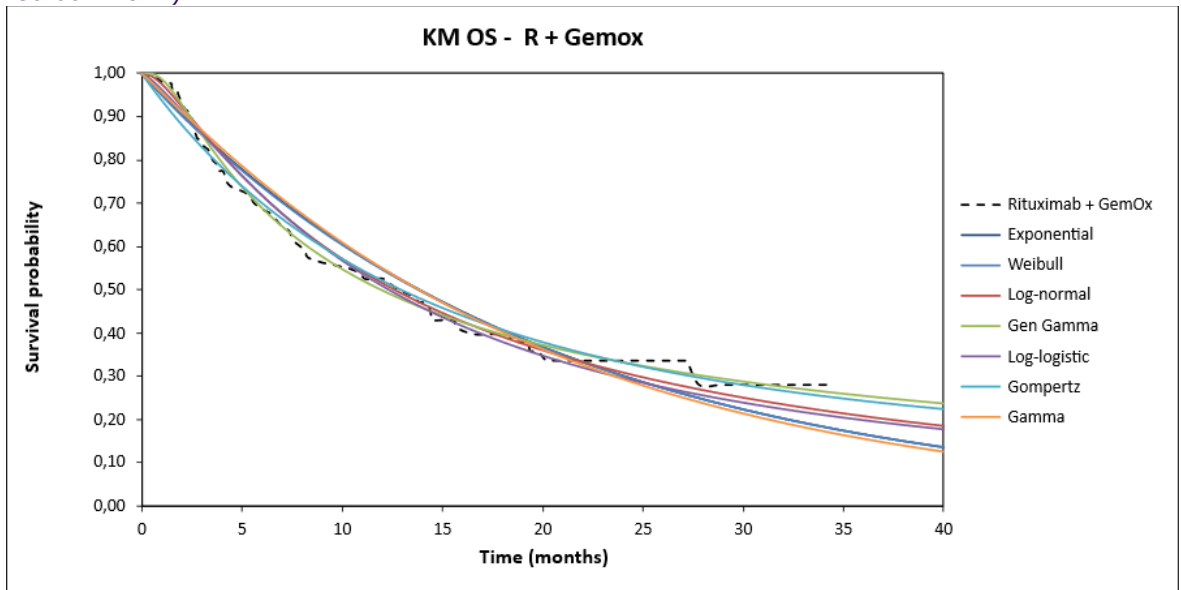
Figuur 12 OS KM & geëxtrapoleerde OS-curves van Glofit-GemOx over de geobserveerde OS (DCO: Februari 2024) .



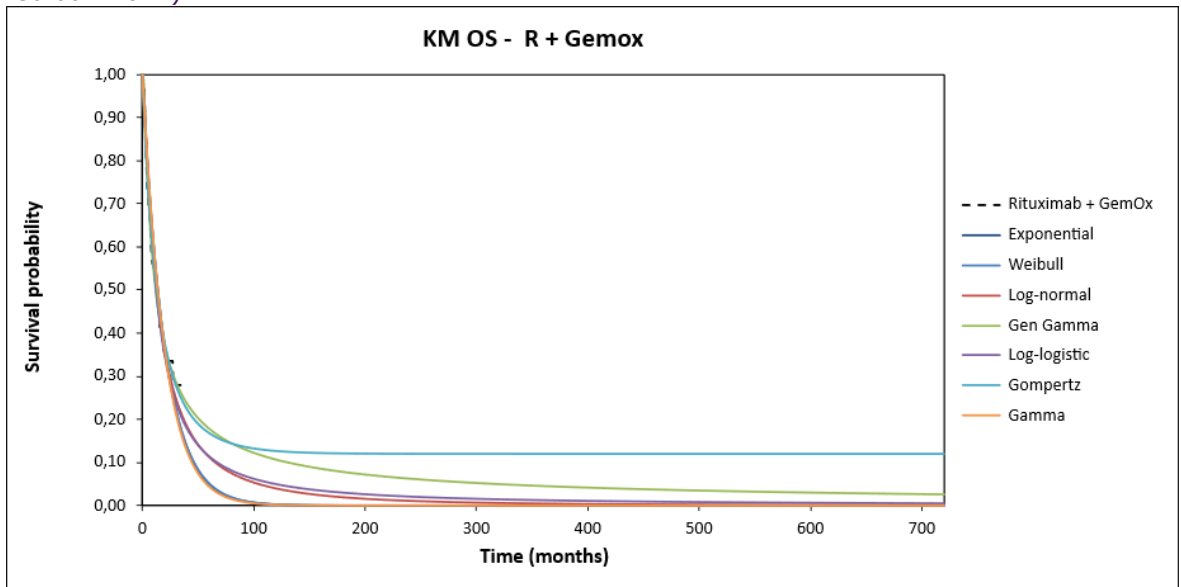
Figuur 13 OS KM & geëxtrapoleerde OS-curves van Glofit-GemOx over de geobserveerde OS (DCO: februari 2024)



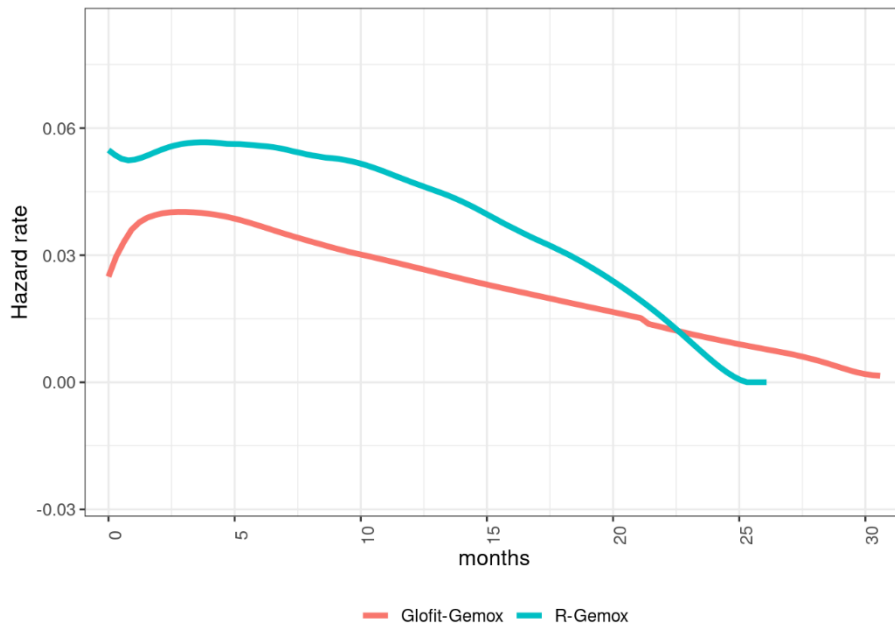
Figuur 14 OS KM & geëxtrapoleerde OS-curves van R-GemOx over de geobserveerde PFS (DCO: februari 2024) .



Figuur 15 OS KM & geëxtrapoleerde OS-curves van R-GemOx over de gehele tijdshorizon (DCO: februari 2024).



Figuur 16 Hazard functie over de tijd van OS: Glofit-GemOx en R-GemOx.



Tabel 5 AIC en BIC van de gefitte distributies van de PFS van Glofit-GemOx en R-GemOx

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log logistic	Gompertz	Generalised gamma	Gamma
Glofit-GemOx							
AIC	725.12	717.87	705.82	709.62	704.19	705.96	723.54
BIC	728.33	724.29	712.23	716.04	710.61	715.59	729.96
Ranking	7	5	2	4	1	3	6
% PFS over de tijd							
12 maanden	55,7%	54,7%	52,9%	52,2%	51,6%	52,7%	55,4%
24 maanden	31,0%	35,7%	37,5%	35,8%	41,2%	39,4%	35,0%
60 maanden	5,3%	12,4%	20,1%	18,7%	36,9%	24,8%	9,8%
120 maanden	0,3%	2,8%	10,9%	10,5%	36,8%	16,6%	1,3%
540 maanden	0,0%	0,0%	1,9%	2,7%	36,8%	6,1%	0,0%
R-GemOx							
AIC	329.00	328.68	315.42	318.58	322.18	310.88	330.21
BIC	331.51	333.70	320.44	323.60	327.21	318.41	335.24
Ranking	5	6	2	3	4	1	7
% PFS over de tijd							
12 maanden	20,7%	22,9%	21,8%	20,4%	23,9%	25,5%	22,2%
24 maanden	4,3%	6,9%	9,7%	9,7%	14,9%	16,5%	5,6%
60 maanden	0,0%	0,3%	2,3%	3,3%	12,0%	9,1%	0,1%
120 maanden	0,0%	0,0%	0,6%	1,4%	11,9%	5,8%	0,0%
540 maanden	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	11,9%	2,1%	0,0%

Tabel 6 AIC en BIC van de gefitte distributies van de OS van Glofit-GemOx en R-GemOx

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log logistic	Gompertz	Generalised gamma	Gamma
Glofit-GemOx							
AIC	724.66	722.21	713.95	717.04	713.37	715.34	723.54
BIC	727.87	728.63	720.37	723.46	719.79	724.96	729.96
Ranking	7	5	2	4	1	3	6
% OS over de tijd							
12 maanden	70,1%	68,1%	66,2%	66,4%	64,8%	65,7%	68,7%
24 maanden	49,1%	50,9%	51,2%	50,1%	52,4%	51,8%	50,7%
60 maanden	16,8%	23,8%	31,5%	29,1%	43,7%	34,2%	21,7%
120 maanden	2,8%	8,0%	19,2%	17,2%	42,7%	23,1%	5,7%
540 maanden	0,0%	0,0%	4,4%	4,6%	42,7%	8,1%	0,0%
R-GemOx							
AIC	417.41	419.41	411.03	413.86	417.12	410.45	419.30
BIC	419.92	424.43	416.05	418.89	422.14	417.98	424.32
Ranking	4	7	1	3	5	2	6
% OS over de tijd							
12 maanden	54,9%	54,9%	51,6%	51,1%	52,2%	50,0%	55,2%
24 maanden	30,2%	30,3%	30,9%	29,8%	33,2%	33,3%	29,6%
60 maanden	5,0%	5,1%	11,2%	11,4%	16,8%	17,8%	4,4%
120 maanden	0,2%	0,3%	4,0%	5,0%	12,7%	10,7%	0,2%
540 maanden	0,0%	0,0%	0,2%	0,7%	12,0%	3,3%	0,0%

3.2.1.3 Keuze extrapolatie (modelselectie)

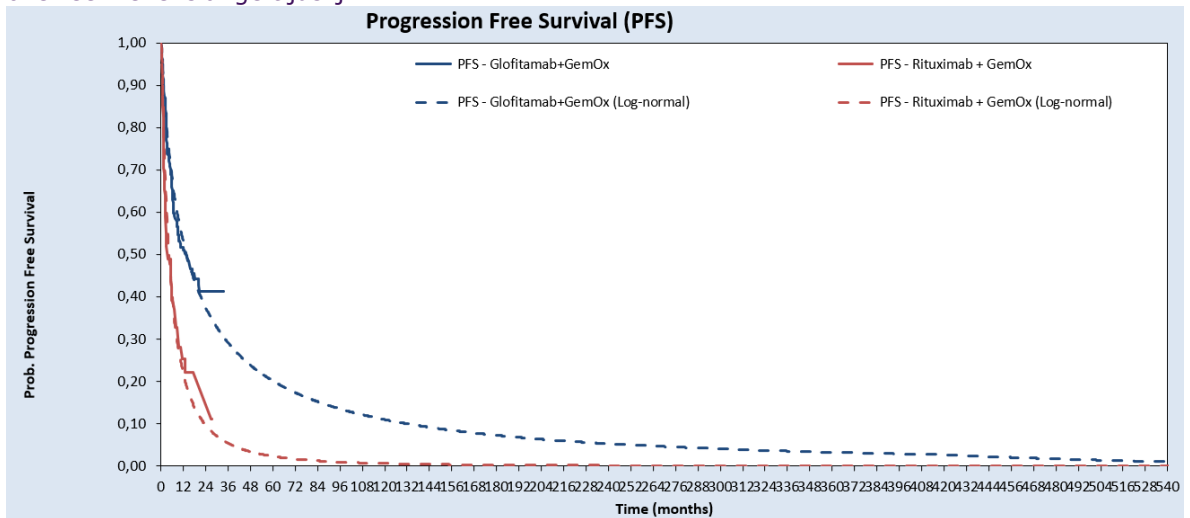
De keuze van de parametrische distributies is door de registratiehouder integraal beoordeeld op basis van de statistische fit, visuele fit (inclusief hazard rates) en externe validatie. De registratiehouder beargumenteert op basis van het *technical support document* 14 van de National Institute of Care Excellence (NICE) dat voor het schatten van het behandel-effect eenzelfde distributie voor beide behandelarmen gekozen dient te worden. Hierin staat beschreven dat het kiezen van dezelfde distributies voor beide armen de statistische consistentie, klinische plausibiliteit, en vergelijkbaarheid bevordert.^[21] De registratiehouder beschouwt parametrische distributies met een statistische fit die minder dan twee punten afwijkt van de laagste AIC en BIC als goed fittende modellen op de geobserveerde data.

Voor Glofit-Gemox oordeelt de registratiehouder op basis van de visuele- (incl. de hazard functie) en statistische fit dat de lognormal distributie het beste aansluit bij zowel de geobserveerde PFS en OS. De registratiehouder beschouwt daarbij op basis van de statistische fit enkel de *gompertz* en de *lognormal* distributie als passende statistische fit. Klinische validatie was niet mogelijk. Aangezien er geen andere onafhankelijk gepubliceerde data beschikbaar is over de overleving op Glofit-GemOx was externe validatie niet haalbaar.

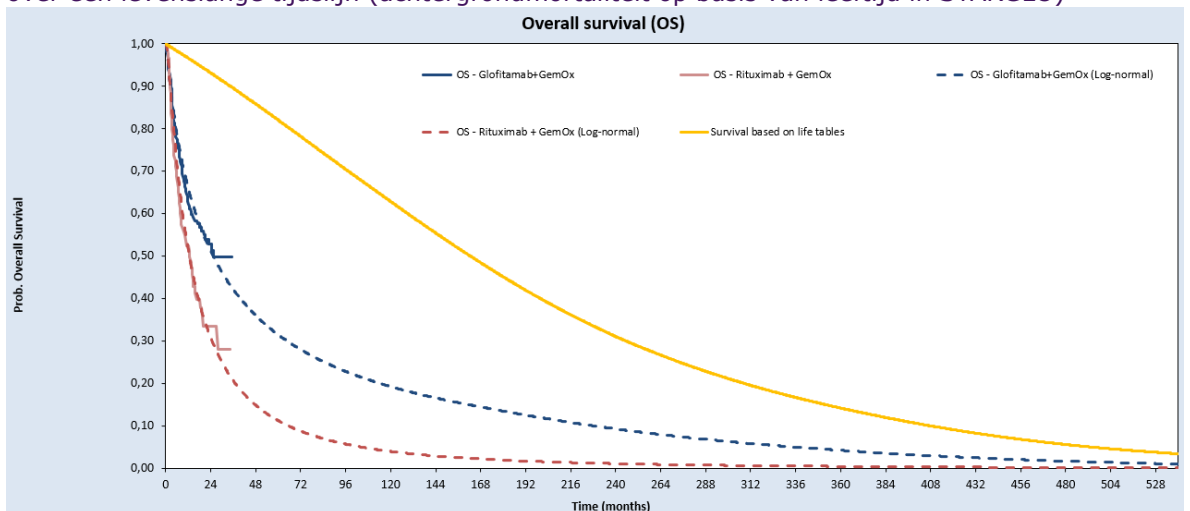
Voor R-GemOx oordeelt de registratiehouder dat de *lognormal* distributie de beste statistische fit is voor OS. Voor PFS is de *generalised gamma* distributie de beste statistische fit. De registratiehouder heeft de modeloverleving daarnaast vergeleken met externe literatuur. De Franse studie van Mounier et al. (2013), een observationele studie (n=49) waarbij refractaire DLBCL patiënten die niet in aanmerking kwamen voor hoge dosis chemotherapie behandeld werden met R-GemOx, liet een 2-jaars OS en PFS zien van respectievelijk 13,9% en 12,8%.^[20] Daarbij dient echter wel vermeld te worden dat de onderzoeksgrootte met 49 patiënten beperkt was en deze patiënten niet volledig overeenkomen met patiënten die in aanmerking komen voor Glofit-GemOx. Bovendien geeft de beroepsgroep aan dat de beschikbaarheid van CAR-T celtherapie als vervolgbehandeling van invloed kan zijn op de OS-resultaten. De redenering daarbij is dat de inzet van curatieve CAR-T celtherapie in een latere behandellijn kan resulteren in hogere overlevingspercentages van patiënten in de tweede behandellijn die met palliatieve chemo-immunotherapie, zoals R-GemOx, zijn behandeld. Bij beoordeling van de extrapolaties op basis van de studie van Mounier et al., (2013) dient rekening te worden gehouden met het feit dat het effect van R-GemOx is onderzocht vóór de beschikbaarheid van CAR-T celtherapie. Daarnaast heeft het Zorginstituut ook andere externe literatuur geïdentificeerd ter validatie van de PFS en OS overleving van R-GemOx. De observationele studie van Cazelles et al. (2021) onderzocht het effect van R-GemOx bij Franse DLBCL patiënten (n=196) die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT.^[22] Hierin werd een 2-jaars OS en PFS geobserveerd van respectievelijk 32% en 18%. Tot slot heeft de beroepsgroep de resultaten van de NIVEAU studie (Nederlandse deel van dit onderzoek ook bekend onder de 'HOVON-153' studie) met het Zorginstituut gedeeld. Deze studie is uitgevoerd in een Europese setting, waarin de plaats van R-GemOx vergelijkbaar is met de voorgestelde plaats van Glofit-GemOx in Nederland. Dit betrof tweedelijns DLBCL-patiënten die niet in aanmerking kwamen voor auto-SCT. Hierin werd in de R-GemOx arm (n=90) een 2-jaars PFS gezien van 15% en 2-jaars OS van 34%.^[7] De vergelijking van de verschillende studies is te zien in Tabel 7.

De registratiehouder heeft op basis van de keuze voor gelijke parametrische distributies en de visuele en statistische fit gekozen om de *lognormal* distributies toe te passen voor de PFS en OS curves van zowel Glofit-GemOx en R-GemOx. De gemodelleerde PFS en OS zijn weergegeven in respectievelijk Figuur 17 en Figuur 18. Aangezien het Zorginstituut opmerkt (zie kritiekpunt §2.2.1) dat de achtergrondmortaliteit (gele curve in Figuur 18) niet goed in het model verwerkt is (zie kritiekpunt in paragraaf 3.1) heeft het Zorginstituut aanvullend de OS-curve getoond voor de achtergrondsterfte op basis van de gemiddelde cohortleeftijd (zie Figuur 19).

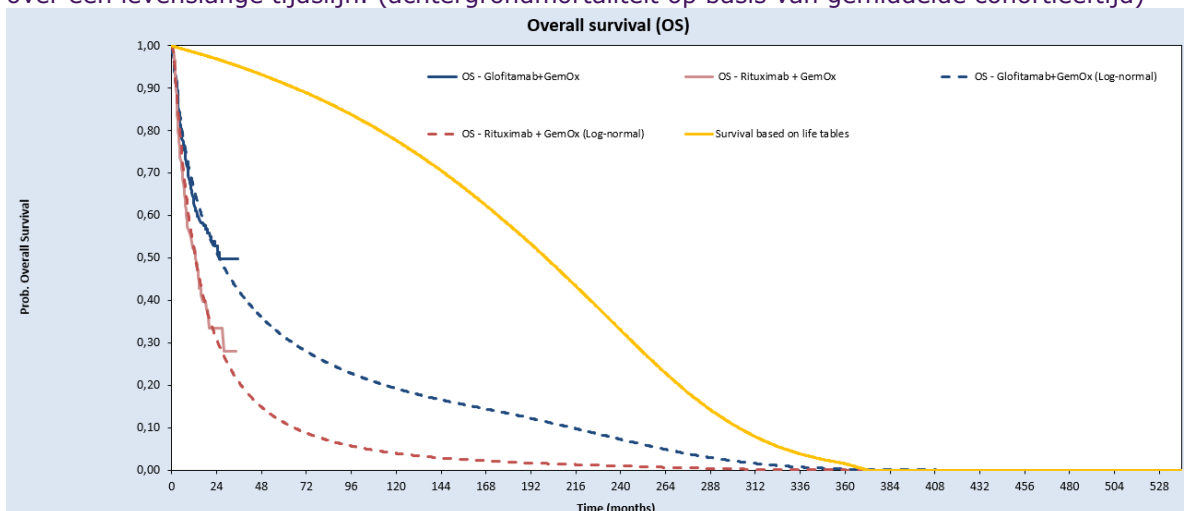
Figuur 17. Visualisatie van de gebruikte PFS curve extrapolaties van Glofit-GemOx en R-GemOx over een levenslange tijdslijn.



Figuur 18 Visualisatie van de gebruikte OS curve extrapolaties van Glofit-GemOx en R-GemOx over een levenslange tijdslijn (achtergrondmortaliteit op basis van leeftijd in STARGLO)



Figuur 19. Visualisatie van de gebruikte OS curve extrapolaties van Glofit-GemOx en R-GemOx over een levenslange tijdslijn. (achtergrondmortaliteit op basis van gemiddelde cohortleeftijd)



Tabel 7. Overleving van R-GemOx in het model en klinische studies.

Resultaten R-GemOx	Model-extrapolatie	STARGLO-studie (n=91)	NIVEAU (HOVON-153) (n=90) [7]	Mounier et al. (2013) (=n49)	Cazallas et al. (2021) (n=196)
Setting	Lognormal	International	Europees	Frans	Frans
2-jaar OS	30,9%	34%	34%	±35%*	32%
2-jaar PFS	9,7%	22%	15%	±18%*	18%
5-jaar OS	11,2%	Niet bereikt	-	13,9%	-
5-jaar PFS	2,3%	Niet bereikt	-	12,8%	-

*Afgelezen o.b.v. figuur 2 uit Mounier et al. (2013).

Discussie survival extrapolatie

Vanwege de beperkte empirische inzichten is het Zorginstituut bij de beoordeling van de behandelextrapolaties sterk aangewezen op expertopinie. De beroepsgroep geeft bij het Zorginstituut aan door het ontbreken van eigen klinische ervaring geen verwachting uit te kunnen spreken over het lange termijn behandel-effect van Glofit-GemOx op zowel PFS als OS. Ook voor R-GemOx geeft de beroepsgroep aan dat het moeilijk is om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de verwachte overleving. Op basis van de empirische en klinische inzichten is het Zorginstituut onzeker over het verwachte lange termijn behandel-effect van Glofit-Gemox ten opzichte van R-GemOx.

PFS

De door de registratiehouder gemodelleerde PFS van R-GemOx komen niet overeen met de uitkomsten van STARGLO en de resultaten in de externe literatuur.^[20, 22, 23, 2] De door de registratiehouder gemodelleerde PFS (2-jaar PFS van 9,7%) is ruim lager dan de PFS in STARGLO (2-jaars PFS 22%). Het Zorginstituut acht de *generalised gamma* (2-jaars PFS=16,5%) op basis van de geobserveerde data klinisch plausibeler dan de *lognormal* (2-jaars PFS=9,7%). Ook voor Glofit-GemOx geeft de *generalised gamma* een goede statistische fit (3^e). De statistische fit wijkt daarbij niet veel af van de statistische fit van de best fittende distributies (AIC/BIC < 5 punten verschil). De 2-jaars PFS van Glofit-GemOx van de *generalised gamma* (39,4%) komt daarbij goed overeen met de geobserveerde 2-jaars PFS (41%) uit STARGLO. De PFS is zelf iets hoger dan de 2-jaars PFS in de door de registratiehouder gekozen distributie (37,5%). Op basis van de keuze van gelijke parametrische distributies, zoals beschreven in het *technical support document* van NICE over survivaextrapolaties (TSD-14)², acht het Zorginstituut de *generalised gamma* voor zowel Glofit-GemOx als R-GemOx de meest passende distributie.^[21] De PFS toont voor beide behandelarmen een hogere staart dan door de registratiehouder is gemodelleerd. Dit resulteert in een hogere incrementele PFS in het voordeel van Glofit-GemOx.

OS

Voor Glofit-GemOx geldt de mediane OS op het moment van data cut-off net bereikt is (50,2%). Aangezien de mediane follow-up duur (20,7 maanden) beperkt is ten opzichte van de duur van de tijdshorizon (45 jaar), is substantiële extrapolatie van de geobserveerde OS-resultaten onvermijdelijk. Het Zorginstituut acht op basis van interne- en externe validatie, visuele fit en statistische fit de *lognormal* en *loglogistic* distributies de best passende en klinisch plausibele OS-curves. De gekozen OS distributie resulteert respectievelijk in een 5- en 10-jaars OS van

² Technical support document NICE (TSD-14): Hierin wordt aanbevolen om dezelfde verdelingen te kiezen voor beide armen ter bevordering van de statistische consistentie, klinische plausibiliteit, en vergelijkbaarheid. "Similar types of models (with 'type' defined as the same parametric distribution) should be used for the different treatment arms unless there is strong evidence to suggest an alternative is more plausible."

32% en 19% voor Glofit-GemOx. Voor R-GemOx is dit respectievelijk 11% en 4%. Vanwege de substantiële extrapolatie van OS-data en de uitgesproken onzekerheid van de beroepsgroep over het lange termijn behandelingseffect van Glofit-GemOx vindt het Zorginstituut op basis de 'Richtlijn economische evaluaties in de gezondheidszorg' dat van de klinisch plausibele curves de meest conservatieve curve (d.w.z. resulterend in het kleinste incrementele verschil in levensverwachting tussen interventies) geselecteerd dient te worden.^[24] De registratiehouder gaat met de lognormale distributie voor beide behandelarmen juist voor de grootste incrementele verschillen (Δ levensjaren=2,7 jaar). Het Zorginstituut vindt op basis van de beschreven onzekerheden en de substantiële extrapolatie de conservatievere loglogistische curve (Δ levensjaren =2,3 jaar) het meest passend voor OS in beide armen.

Ook bij aanpassing van de geselecteerde parametrische distributies blijft er nog veel onzekerheid over het incrementele behandelingseffect van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx. Dit komt ten eerste door de beperkte empirische resultaten (follow-up 20,7 maanden). Ten tweede, bestaat zoals vermeld in §2.2.1 en het farmacotherapeutisch rapport onzekerheid of de geobserveerde incrementele effecten representatief zijn voor de Nederlandse klinische praktijk. Een scenarioanalyse overeenkomstig de geobserveerde verschillen in de beperkte Europese en Noord-Amerikaanse populatie laat zien dat de potentiële consequenties van dit oordeel verstrekkend kunnen zijn.

3.2.1.4 Tijd tot het stoppen van de behandeling (TToT)

Alle patiënten uit STARGLO hebben ten tijde van de interim-analyse (data cut-off: februari 2024) behandeling met Glofit-GemOx of R-GemOx voltooid. De registratiehouder heeft een parametrische functie toegepast om de TToT per behandeling te modelleren. De keuze voor een hybride methode om de TToT te modelleren, waarbij de geobserveerde KM data leidend zijn, is door de registratiehouder gemaakt om de betrouwbaarheid van het model te vergroten. De registratiehouder geeft daarbij aan dat door het toepassen van de parametrische staart een meer vloeiende afronding van de curve ontstaat in de probabilistische analyse. Het Zorginstituut kan zich vinden in de gebruikte methode. Bovendien laat het parametriseren van deze TToT-staart een kleine invloed op de ICER zien.

3.2.2 Bijwerkingen

De registratiehouder heeft de kans op bijwerkingen van de betreffende behandelingen zoals gemeten in de STARGLO-studie opgenomen in het FE-model. Enkel bijwerkingen met graad 3 of hoger werden daarin meegenomen. Een overzicht van de transitiekansen op bijwerkingen per behandelarm is weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8. Kansen op bijwerkingen

Bijwerking	Glofitamab + GemOx	Rituximab + GemOx	Bron
Bloedarmoede (anemie)	3.27%	5.99%	STARGLO ^[2]
Cytokine release syndroom	0.55%	0.00%	
Diarree	0.55%	0.00%	
Febriële neutropenie	0.83%	0.00%	
Verlaagde lymfocytenwaarde	3.27%	0.00%	
Verlaagde neutrofielenwaarde	7.71%	8.14%	
Neutropenie	4.86%	4.53%	
Longontsteking (pneumonie)	0.96%	0.00%	

Verlaagd aantal bloedplaatjes	7.20%	6.71%	
Trombocytopenie	3.53%	5.99%	
Verlaagd aantal witte bloedcellen	3.93%	5.99%	

3.2.3 Kwaliteit van leven van de patiënt

De gemeten utiliteiten per gezondheidstoestand uit STARGLO zijn als uitgangspunt genomen voor deze analyse. In deze studie is de EQ-5D-5L vragenlijst gebruikt op de volgende momenten: baseline (i.e., het laatst beschikbare meetmoment voor randomisatie); op dag 1 van de tweede, derde, vijfde en zevende behandelcyclus; bij voltooiing of vroegtijdig stopzetten van de behandeling; en tijdens maand 3, 6, 9, 12, 15, 18 en 21 van de lange-termijn follow-up. De kwaliteit van leven tijdens behandeling is gemeten op dag 1 van de cycli. Dit betekent dat mogelijke bijwerkingen hier niet goed in gevangen zijn. Aangezien de registratiehouder ook disutiliteiten meeneemt voor bijwerkingen, is het Zorginstituut hiermee akkoord.

Het invullen van de EQ-5D-5L vragenlijst zakte na de 7^e behandelcyclus voor Glofit-GemOx en R-Gemox in naar respectievelijk 74,7% en 80,8% voorafgaand aan stoppen van de behandeling en naar respectievelijk 54,% en 86,8% tijdens de lange-termijn follow-up. Hierdoor werd de analyse van de utiliteiten uiteindelijk gebaseerd op 231 patiënten. Hierbij is er geen gebruik gemaakt van imputatietechnieken. De registratiehouder gaat er vanuit dat de *missing values* volledig willekeurig waren. Het toepassen van een analyse op de complete data zonder gebruik te maken van imputatie geeft een kans op bias. Het Zorginstituut merkt op dat dit niet in lijn is met de richtlijn, maar verwacht dat de impact op de ICER beperkt zal zijn. In een scenarioanalyse werden utiliteit op basis van tijd voor overlijden gebruikt in combinatie met *on-treatment* en *off-treatment*.

In Tabel 9 zijn de utiliteiten vermeld zoals deze in het model zijn verwerkt. De utiliteiten uit STARGLO zijn gebruikt als base-case. Om de utiliteiten in het model te corrigeren voor leeftijd en geslacht is vervolgens een correctie voor leeftijd en geslacht toegepast op basis van de Ara en Brazier methode.^[25]

De utiliteiten gemeten in STARGLO zijn hoger dan die van het pakketadvies van axi-cel (2019) uit de ZUMA-1 studie.^[26] Met name de post-progressie utiliteit en dus ook het relatieve verschil tussen PFS en PD van STARGLO en die van het pakketadvies van axi-cel (2019) is groot. Dit is opmerkelijk, aangezien de populatie waarvoor Glofit-GemOx is geïndiceerd, namelijk patiënten die niet in aanmerking komen voor auto-SCT, over het algemeen minder fit is (door o.a. lagere fitheid en hogere leeftijd).^[6] De registratiehouder onderzoekt de invloed van deze utiliteitswaarden op basis van het ZUMA-1 cohort in een scenarioanalyse.

Tabel 9. Overzicht van de utiliteiten per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand		Utiliteit	SE	Bron
Basecase	Progressie-vrij on-treatment	0,783	0,011	STARGLO ^[2]
	off-treatment	0,777	0,012	
	Post-progressie	0,714	0,016	
Correctie	Leeftijds- en geslacht gerelateerde utiliteit van de algemene populatie	0,795	-	Ara en Brazier ^[25]
Scenario axi-cel (2019)	Progressie-vrij	0,754	0,015	Pakketadvies axi-cel bij R/R

Post-progressie	0,655	0,038	DLBCL (2019) Zuma-1 ^[26]
-----------------	-------	-------	--

De registratiehouder neemt disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen mee in het model. Een overzicht van de disutiliteiten en duur van de bijwerkingen in het FE-model staat weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10. Overzicht van de disutiliteiten en duur van bijwerkingen

Bijwerking	Disutiliteit (SE)	Bron	Duur (SE)	Bron
Bloedarmoede (anemie)	0,12 (0,02)	Swinburn et al. 2010 ^[27]	16 (3,2)	Zorginstituut Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) ^[12]
Cytokine release syndroom	0,76 (0,15)	Zorginstituut pakketadvies axicabtagene ciloleucel (2019) (Yescarta) ^[26]	4 (0,8)	Zorginstituut Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (2019) (Yescarta) ^[26]
Diarree	0,10 (0,02)	Lloyd 2006 ^[28]	37 (7,4)	Zorginstituut Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) ^[12]
Febriële neutropenie	0,15 (0,03)	Lloyd 2006 ^[28]	6 (1,2)	Zorginstituut Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) ^[12]
Verlaagde lymfocytenwaarde	0,09 (0,02)	Aanname, gelijk aan neutropenie	64 (12,8)	Aanname zoals gemaakt in NICE TA559 ^[29]
Verlaagde neutrofielenwaarde	0,09 (0,02)	Aanname, gelijk aan neutropenia	17 (3,4)	Aanname zoals gemaakt in NICE TA559 ^[29]
Neutropenie	0,09 (0,02)	Nafees 2008 ^[30]	9 (1,8)	Zorginstituut Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) ^[12]
Longontsteking (pneumonie)	0,20 (0,04)	Beusterien 2010 ^[31]	3 (0,6)	Zorginstituut Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) ^[12]
Verlaagd aantal bloedplaatjes	0,11 (0,02)	Aanname, gelijk aan trombocytopenie	50 (10,0)	Aanname zoals gemaakt in NICE TA559 ^[29]
Trombocytopenie	0,11 (0,02)	Tolley et al. 2013 ^[32]	28 (5,6)	Zorginstituut Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) ^[12]
Verlaagd aantal witte bloedcellen	0,09 (0,02)	Aanname, gelijk aan neutropenie	40 (8,0)	Aanname zoals gemaakt in NICE TA559 ^[29]

3.2.4 *Kwaliteit van leven van mantelzorgers*

De registratiehouder heeft in een scenarioanalyse ook de kwaliteit van leven van mantelzorgers meegenomen. Het is volgens de registratiehouder aannemelijk dat dit wordt beïnvloed door inzet van Glofit-GemOx. Er is aangenomen dat alleen alle patiënten in de post-progressie gezondheidstoestand mantelzorg nodig hebben. Progressievrije patiënten hebben volgens de registratiehouder geen mantelzorgbehoefte. Deze aanname is klinisch gevalideerd ten tijde van de beoordeling van het vergoedingsdossier van pola-BR (Polivy®).^[33] Voor patiënten met ziekteprogressie rekent de registratiehouder met 100% mantelzorgbehoefte en een disutiliteit van 0,006 op basis van een Amerikaanse studie naar kwaliteit van leven bij huisgenoten van patiënten met chronische aandoeningen.^[34]

3.2.5 *Kosten*

Economische evaluaties moeten worden uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Dit betekent dat alle relevante kosten en effecten, ongeacht wie ze draagt, onderdeel zijn van de analyse. Het gaat hierbij om kosten binnen de gezondheidszorg (bijvoorbeeld ziekenhuisopnames en zorgkosten in gewonnen levensjaren), kosten voor de patiënt en de familie (bijvoorbeeld mantelzorg) en kosten die optreden in andere maatschappelijke sectoren (zoals productiviteitsverliezen, onderwijs of justitie).

Alle prijzen in deze FE-analyse zijn geïndexeerd naar juli 2025. Indien er geen prijzen uit dat jaar beschikbaar waren, zijn deze gebaseerd op een eerder jaar en gecorrigeerd voor inflatie op basis van de consumentenprijsindex (CPI).^[35]

3.2.5.1 *Kosten binnen de gezondheidszorg*

In de categorie 'kosten binnen de gezondheidszorg' vallen alle zorgkosten die verband houden met of beïnvloed worden door de aandoening en/of behandeling. Het gaat hierbij om alle kosten gedurende de gehele tijdshorizon van de FE-analyse. De kosten van het behandelen van eventuele bijwerkingen of complicaties behoren ook tot deze kostencategorie. Ook alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren vallen onder deze kostencategorie. Wanneer een behandeling de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar ook kosten die geen directe relatie hebben met de ziekte.

De registratiehouder veronderstelt dat patiënten die 3 jaar na start van de behandeling nog progressievrij zijn geen ziektegerelateerde kosten meer ondervinden. Deze aanname is om eerdergenoemde redenen niet klinisch gevalideerd door de registratiehouder. Volgens de registratiehouder is dit echter gerechtvaardigd omdat DLBCL patiënten die enkele jaren ziektevrij zijn niet meer actief worden gevolgd in de klinische praktijk. Dit zorggebruik wordt volgens de registratiehouder bevestigd door de behandelrichtlijn DLBCL van de NVvH.³ De Nederlandse DLBCL behandelrichtlijn suggereert op basis van recente literatuur en de European Society for Medical Oncology (ESMO) richtlijn dat 2 jaar follow-up voldoende is.^[10, 36, 37] Bij het dossier van axi-cel (2024), een CAR-T celtherapie voor 2L DLBCL voor patiënten die in aanmerking komen voor auto-SCT, gaf de beroepsgroep aan dat er in de curatieve setting na 5 jaar eventvrije overleving (EFS) geen zorgkosten meer gemaakt worden, die gerelateerd zijn aan de DLBCL diagnose. Patiënten worden echter nog wel gemonitord gedurende 15 jaar. Dat bestaat uit een jaarlijks (telefonisch) consult.^[11] De impact van dit jaarlijkse consult op de ziektegerelateerde kosten is naar verwachting echter beperkt. De registratiehouder heeft twee scenarioanalyses toegevoegd waarin voor de kosten het genezingspunt gevarieerd wordt (2 en 5 jaar). De registratiehouder heeft onzekerheid (20%) rondom deze parameter meegenomen in de probabilistische analyse.

³ NVvH richtlijn: De registratiehouder wijst op de volgende quote uit de richtlijn: "Na de behandeling van een DLBCL patiënt adviseert de werkgroep controle in eerste jaar 3-maandelijks en in het tweede jaar 6-maandelijks. Er is geen bewijs voor het maken van CT-scans dan wel FDG-PET/CT-scans gedurende follow-up. Recente literatuur en de ESMO richtlijn suggereren dat 2 jaar follow-up voldoende is, gezien de kleine kans op een recidief na het tweede jaar (SORT B)."

De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat er vanwege het ontbreken van data en klinische ervaring met Glofit-GemOx geen duidelijkheid bestaat over de termijn waarbij patiënten in de klinische praktijk gevolgd zouden moeten worden. Indien patiënten lang progressievrij blijven lijkt het volgens de beroepsgroep aannemelijk dat meestal sprake zal zijn van een periodiek consult zonder relevante ziektegerelateerde kosten. Op basis van de input van de beroepsgroep en de klinische validatie in het kader van de beoordeling van axi-cel lijkt het aannemelijk dat patiënten geen ziektegerelateerde kosten meer maken na 5 jaar in progressievrij toestand. Het Zorginstituut merkt hierbij wel op dat de klinische validatie van deze aanname is uitgevoerd in het kader van de beoordeling van axi-cel, een CAR-T celtherapie, wat de beroepsgroep als een behandeling in de curatieve setting beschouwd. De behandeling van Glofit-GemOx (een behandeling in de palliatieve setting) leidt door het ontbreken van lange termijn data, waaronder het risico op recidieven, tot onzekerheid over de aangenomen periode waarin progressievrije patiënten op Glofit-GemOx actief gevolgd worden en dus (zorg)kosten maken. Op basis van de input van klinische experts acht het Zorginstituut een periode van 5 jaar progressievrij na start van de behandeling een realistische aanname voor het model. Vanwege de beperkte lange termijn data over het behandelingseffect van Glofit-GemOx en het ontbreken van klinische ervaring met dit middel constateert het Zorginstituut onzekerheid rondom deze aanname.

Behandelkosten

De gehanteerde lijstprijzen van medicijnkosten voor Glofit-GemOx, R-GemOx en vervolgbehandelingen staan beschreven in Tabel 11. De behandelingschema's per behandelarm staan in Tabel 12.

Tabel 11. Lijstprijzen van alle medicatie in het kosteneffectiviteitsmodel

Geneesmiddel	Dosis per stuk (mg)	Aantal stuks per pak	Lijstprijs (€ 2025)	Prijs per mg (€ 2025)	Bron	RDI
Glofitamab	2,5	1	905,19	362,08	Roche	100%
Glofitamab	10	1	3.620,76	362,08		100%
Obinutuzumab	1.000	1	2.114,37	2,11	G-Standard, mei 2025 ^[38] ₁	100%
Rituximab (small)	100	2	351,98	1,76		100%
Rituximab (large)	500	1	800,75	1,60		100%
Gemcitabine	200	1	8,37	0,04		100%
Gemcitabine	1.000	1	41,90	0,04		
Oxaliplatine	50	1	100,44	2,01		100%
Oxaliplatine	100	1	200,88	2,01		100%
Polatuzumab vedotin (small)	30	1	1.621,29	54,04		100%
Polatuzumab vedotin (large)	140	1	7.566,00	54,04		100%
Bendamustine (small)	25	1	244,72	9,79		96%
Bendamustine (large)	100	1	1.059,27	10,59	96%	
Breyanzi	1	1	310.650,00	310.650,00	100%	
Yescarta	1	1	327.000,00	327.000,00	100%	
Kymriah	1	1	320.000,00	320.000,00	100%	
Cyclofosfamide	500	1	9,54	0,02	93%	

Cyclofosfamide	1.000	1	15,79	0,02	93%
Cyclofosfamide	2.000	1	35,39	0,02	93%
Doxorubicine	10	1	11,39	1,14	93%
Doxorubicine	50	1	56,96	1,14	93%
Doxorubicine	200	1	227,84	1,14	93%
Vincristine	1	1	13,09	13,09	93%
Vincristine	2	1	23,68	11,84	93%
Vincristine	5	1	60,45	12,09	93%
Prednison	5	30	1,25	0,01	100%
Fludarabine fosfaat	50	1	119,07	2,38	93%
Obinutuzumab	1.000	1	2.114,37	2,11	100%
Etoposide	100	1	9,37	0,09	100%
Chlorambucil	2	25	10,99	0,22	100%
Lomustine	40	20	777,66	0,97	100%

In de behandelkosten is rekening gehouden met de *relative dose intensity* (RDI). De RDI's voor Glofit-GemOx, R-GemOx, prednison, etoposide, chloorambucil, lomustine en rituximab komen uit STARGLO. Deze zijn 100% voor zowel Glofit-GemOx, als R-GemOx. Voor CAR-T celtherapieën is uitgegaan van een aanname van 100%. De RDI's van bendamustine en polatuzumab komen uit TA649.^[39] Voor de overige geneesmiddelen is uitgegaan van een gemiddelde van de RDI's van bendamustine en pixantrone. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk waarom deze RDI's op pixantrone zijn gebaseerd, en wat de bron van de RDI van pixantrone is. Dit zal echter geen grote invloed hebben op de modeluitkomsten. Voor orale geneesmiddelen acht het Zorginstituut het realistisch dat ze per tablet in de apotheek afgeleverd worden. De registratiehouder heeft daarom voor de orale geneesmiddelen aangenomen dat deze per stuk kunnen worden uitgegeven.

Tabel 12. Behandelingschema's van Glofit-GemOx en R-GemOx

Behandeling	Geneesmiddel	Toediening	Dosering	Toedienings-frequentie in het model*	Bron
Glofit-GemOx	Obinutuzumab	IV	1.000 mg	Op dag 1 in de 1 ^{ste} cyclus	STARGLO ^[2]
	Glofitamab	IV	2,50 mg	Op dag 8 in de 1 ^{ste} cyclus	
	Glofitamab	IV	10 mg	Op dag 15 in de 1 ^{ste} cyclus	
	Glofitamab	IV	30 mg	Op dag 1 in de 2 ^{de} tot en met de 12 ^{de} cyclus	
	Gemcitabine	IV	1.000 mg/m ²	1 keer per 3 weken	
	Oxaliplatine	IV	100 mg/m ²	1 keer per 3 weken	
R-GemOx	Rituximab	IV	375 mg/m ²	1 keer per 3 weken	STARGLO ^[2]

Gemcitabine	IV	1.000 mg/m ²	1 keer per 3 weken
Oxaliplatine	IV	100 mg/m ²	1 keer per 3 weken

* Een behandelcyclus bedraagt 21 dagen.

Afkortingen: Glofit-GemOx, glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine; IV, intraveneus; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine.

Toedieningskosten

Voor intraveneuze toediening zijn toedieningskosten gerekend van €186,25 (kosten geïndexeerd naar 2025).^[40] Voor toediening van vervolgbehandeling met CAR-T-celtherapie (zie 'kosten vervolgbehandeling') is aangenomen dat de kosten gelijk waren aan die van auto-SCT (€43.114). Dit is in lijn met het pakketadvies van axi-cel (2019).

Monitoringskosten

Patiënten die behandeld worden met glofitamab, moeten gemonitord worden gedurende 8 uur tijdens de eerste toediening.^[1] Er wordt aangenomen dat de kosten daarvan gelijk zijn aan de prijs van een dagbehandeling, €364,88. Daarnaast worden dezelfde monitoringskosten ook gerekend voor patiënten met een CRS van graad ≥ 2 . Bij 12,79% van de patiënten was op basis van de STARGLO data sprake van een CRS van graad ≥ 2 .^[2] Voor deze groep patiënten werden ook monitoringskosten gerekend die gelijk waren aan een dagbehandeling.

Kosten voor het behandelen van bijwerkingen

De kosten van het behandelen van bijwerkingen zijn per behandelarm geschat op basis van de in Tabel 8 gepresenteerde kans op het ontwikkelen van bijwerkingen. De gehanteerde kosten in het model zijn berekend door de kans op het ontstaan van bijwerkingen te vermenigvuldigen met de kosten per bijwerking. De kosten per type bijwerking staan weergegeven in Tabel 13. Daarnaast geeft de registratiehouder aan een gebrek aan bronnen te hebben voor de kosten van verschillende bijwerkingen. Hierdoor wordt aangenomen dat de kosten voor het behandelen van een verlaagde lymfocytenwaarde, een verlaagde neutrofielenwaarde en een verlaagd aantal witte bloedcellen gelijk waren aan die van het behandelen van neutropenie. Voor de kosten van het behandelen van een verlaagd aantal bloedplaatjes wordt aangenomen dat deze gelijk zijn aan die van het behandelen van neutropenie.

Tabel 13 Kosten voor het behandelen van bijwerkingen

Bijwerking	Kosten per bijwerking (€ 2025)	SE	Bron
Bloedarmoede (anemie)	2,423.06	484,61	Bouwmans et al. 2009. ^[41]
Cytokine release syndroom	6,646.24	1.329,25	Zorginstituut Pakketadvies axi-cel (2019) ^[26]
Diarree	3,627.89	725,58	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR (2020) ^[12]
Febriële neutropenie	3,794.53	758,91	Bouwmans et al. 2009. ^[41]
Verlaagde lymfocytenwaarde	1,727.96	345,59	Aangenomen gelijk te zijn aan neutropenie
Verlaagde neutrofielenwaarde	1,727.96	345,59	Aangenomen gelijk te zijn aan neutropenie
Neutropenie	1,727.96	345,59	Bouwmans et al. 2009. ^[41]
Longontsteking	3,627.89	725,58	Zorginstituut

(pneumonie)			pakketadvies Pola-BR (2020) ^[12]
Verlaagd aantal bloedplaatjes	4,553.65	910,73	Aangenomen gelijk te zijn aan Trombocytopenie
Trombocytopenie	4,553.65	910,73	Bouwmans et al. 2009. ^[41]
Verlaagd aantal witte bloedcellen	1,727.96	345,59	Aangenomen gelijk te zijn aan neutropenie

Kosten van ondersteunende zorg

Het zorggebruik per week en de kosten van medische zorg van tweedelijns R/R DLBCL staan weergegeven in respectievelijk

Tabel 14 en

Tabel 15. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen 'PFS onder behandeling', 'PFS niet onder behandeling' en PPS. Het zorggebruik en de kosten zijn veelal gebaseerd op de kosteninschatting uit voorgaand ingediende DLBCL-dossiers van axi-cel (2024) en Pola-BR (2020). Vermenigvuldiging van de zorgkosten met het zorggebruik leidde tot totale zorgkosten per week van €877,16 voor progressievrije patiënten onder behandeling (on-treatment), €877,16 voor progressie-vrij patiënten niet onder behandeling (*off-treatment*) en €668,73 voor patiënten post-progressie. Naast kosten voor het zorggebruik worden er in het model ook eenmalige kosten toegekend voor progressie. Deze staan weergegeven in Tabel 16.

Het Zorginstituut begrijpt niet waarom de kosten voor oncoloog (visite), hematoloog (visite), verpleegkundige (visite), radioloog (visite) en huisarts (visite) dubbel worden meegenomen. Dit is echter niet opgemerkt voorafgaand aan de consultatie. Het Zorginstituut verwacht niet dat dit een grote impact zal hebben op de ICER. De registratiehouder heeft niet beargumenteerd waarom er gelijke kosten voor *on-* en *off-treatment* worden toegekend. Het Zorginstituut acht het niet realistisch dat de kosten *on-* en *off-treatment* gelijk zijn. Zoals aan het begin van §3.2.5 vermeld gaat de registratiehouder in het model uit dat patiënten in PFS toestand na 3 jaar geen ondersteunende zorgkosten meer maken. Het Zorginstituut gaat zoals eerder benoemd niet akkoord met deze aanname.

Tabel 14. Zorggebruik per week van tweedelijns R/R DLBCL patiënten

Activiteit	PFS onder behandeling	SE	PFS niet onder behandeling	SE	PPS	SE	Bron
Oncoloog (visite)	0,61	0,12	0,61	0,12	0,33	0,07	Aangenomen gelijk te zijn aan hematoloog
Hematoloog (visite)	0,61	0,12	0,61	0,12	0,33	0,07	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
Radioloog (visite)	0,61	0,12	0,61	0,12	0,33	0,07	
Verpleegkundige (visite)	1,17	0,23	1,17	0,23	0,62	0,12	
Gespecialiseerde verpleegkundige	1,17	0,23	1,17	0,23	0,62	0,12	

ndige (visite)							
Huisarts (visite)	0,50	0,10	0,50	0,10	0,82	0,16	
Wijk-verpleegkundige (visite)	1,17	0,23	1,17	0,23	0,62	0,12	Aangenomen gelijk te zijn aan gespecialiseerde verpleegkundige
CT scan	0,27	0,05	0,27	0,05	0,15	0,03	Zorginstituut
Dagbehandeling (Inpatient day)	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01	pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
Palliatieve zorg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	

Zorggebruik tijdens follow-up

Bloedtest (Full blood counts)	0,06	0,01	0,06	0,01	0,08	0,02	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
LDH	0,06	0,01	0,06	0,01	0,08	0,02	Aangenomen gelijk te zijn aan Bloedtest
Leverfunctie	0,06	0,01	0,06	0,01	0,08	0,02	
Nierfunctie	0,06	0,01	0,06	0,01	0,08	0,02	
Immunoglobuline	0,06	0,01	0,06	0,01	0,08	0,02	
Calciumfosfaat	0,06	0,01	0,06	0,01	0,08	0,02	
Hematoloog (visite)	0,61	0,12	0,61	0,12	0,33	0,07	Aangenomen gelijk te zijn aan het initiële zorggebruik vóór de follow-up
Oncoloog (visite)	0,61	0,12	0,61	0,12	0,33	0,07	
Verpleegkundige (visite)	1,17	0,23	1,17	0,23	0,62	0,12	
Radioloog (visite)	0,61	0,12	0,61	0,12	0,33	0,07	
Huisarts (visite)	0,50	0,10	0,50	0,10	0,82	0,16	

Afkortingen: CT, computer tomografie; LDH, lactaatdehydrogenase; PFS, progressievrije overleving; PPS, post-progressie overleving; SE, standaard fout (standard error)

Tabel 15. Kosten voor zorggebruik van tweedelijns R/R DLBCL patiënten

Activiteit	Prijs (€ 2025)	SE	Bron
Oncoloog (visite)	149,76	29,95	Kostenhandleiding

Hematoloog (visite)	149,76	29,95	ZIN ^[40]
Radioloog (visite)	149,76	29,95	
Verpleegkundige (visite)	42,71	8,54	
Gespecialiseerde verpleegkundige (visite)	42,71	8,54	
Huisarts (visite)	47,17	9,43	
Wijkverpleegkundige (visite)	42,71	8,54	
CT scan	204,77	40,95	
Dagbehandeling (Inpatient day)	364,88	72,98	
Palliatieve zorg	2.031,95	406,39	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]

Zorgkosten tijdens follow-up

Bloedtest (Full blood counts)	4,07	0,81	Kostenhandleiding ZIN ^[40]
LDH	4,07	0,81	
Leverfunctie	4,07	0,81	
Nierfunctie	4,07	0,81	
Immunoglobuline	4,07	0,81	
Calciumfosfaat	4,07	0,81	
Hematoloog (visite)	149,76	29,95	
Oncoloog (visite)	149,76	29,95	
Verpleegkundige (visite)	42,71	8,54	
Radioloog (visite)	149,76	29,95	
Huisarts (visite)	47,17	9,43	

Tabel 16 Eenmalige zorgkosten bij progressie

Activiteit	Prijs (€ 2025)	SE	Proportie patiënten die zorg nodig hebben (%)	SE	Bron
ECG	172,99	34,60	21,30	4,26	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
MUGA	376,24	75,25	32,30	6,46	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
MRI	290,81	58,16	1,50	0,30	Kostenhandleiding ZIN ^[40] , Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
PET-CT	1.400,00	280,00	12,10	2,42	Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12]
Beenmerg biopt	704,96	140,99	25,00	5,00	Erasmus passantenprijslijst 2025 ^[42] , Zorginstituut pakketadvies Pola-BR

Afkortingen: ECG, electrocardiogram; MRI, magnetic resonance imaging; MUGA, multigated radionuclide angiografie; PET-CT, positron emissive tomografie-computer tomografie; SE, standaard fout (standard error).

Indirecte medische kosten

De indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren zijn opgenomen in het FE-model. De indirecte medische kosten zijn berekend met behulp van de PAID tool (versie 3.0) en zijn gestratificeerd voor leeftijd en geslacht. ^[43] De registratiehouder maakte daarbij gebruik van de OS-data van Glofit-GemOx en R-GemOx uit STARGLO. Vervolgens werden de jaarlijkse indirecte medische kosten berekend als gewogen gemiddelde op basis van leeftijd en geslacht ter hoogte van €56.497,74 voor Glofit-GemOx en €37.829,03 voor R-GemOx.

Vervolgbehandelkosten voor post-progressie behandeling

Patiënten die behandeld worden met Glofit-GemOx of R-GemOx zullen na progressie op behandeling nog in aanmerking voor een vervolgbehandeling. De registratiehouder neemt daarom de kosten van vervolgbehandeling na progressie mee in het model. De kosten voor vervolgbehandeling worden éénmalig toegepast zodra ze de post-progressie gezondheidsstatus bereiken. Deze kosten werden berekend door de prijs van de verschillende post-progressie behandelingen te vermenigvuldigen met de gemiddelde duur van de behandeling. De proportie patiënten die een vervolgbehandeling krijgt na progressie is gebaseerd op STARGLO. Dit is 25,1% van de Glofit-GemOx en 57,1% van de R-GemOx patiënten. De kosten voor de post-progressie behandelingen waren gebaseerd op de G-Standaard, passantentarieven van het Erasmus Medisch Centrum en de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Aangezien patiënten in de STARGLO-studie ook behandelingen konden ontvangen die niet in Nederland beschikbaar zijn, heeft de registratiehouder de vervolgbehandelingen naar rato verdeeld van vervolgbehandelingen die in Nederland gegeven kunnen worden. De in het model gebruikte frequentie, duur van de behandeling en kosten per behandelarm zijn weergegeven in respectievelijk Tabel 17, Tabel 18 en Tabel 19. De gebruikte inputgegevens resulteerden in totale vervolgbehandelingskosten van €17.595,11 voor Glofit-GemOx en €43.172,00 voor R-GemOx. Daarbij valt met name op dat de CAR-T celtherapie in het model vaker wordt gegeven na R-GemOx dan na Glofit-GemOx, respectievelijk 10,23% en 4,02%. CAR-T celtherapie kan in Nederland als derdelijnsbehandeling worden gegeven voor patiënten die voldoen aan de fitheidscriteria voor CAR-T celtherapie, die recidiveren na ≥ 2 lijnen systemische therapie.

Vanwege de hoge éénmalige kosten van CAR-T celtherapie als derdelijnsbehandeling heeft de frequentie waarin CAR-T celtherapie per behandelarm wordt toegepast veel invloed op de hoogte van de vervolgbehandelingskosten. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder in scenarioanalyses de invloed van vervolgbehandelingskosten onderzocht voor: 1) het niet meenemen van vervolgbehandelingskosten; 2) gelijke CAR-T celtherapie frequentie; 3) Glofit(-GemOx) niet meenemen als vervolgbehandeling. Het scenarioanalyse van gelijke CAR-T frequenties laat zien veel invloed te hebben op de ICER.

Aangezien een patiënt enkel een vervolgbehandeling krijgt na progressie geeft de beperkte follow-up mogelijk een vertekend beeld van de inzet van vervolgbehandelingen. Dit leidt mogelijk tot een onderschatting van de inzet van vervolgbehandelingen na progressie van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx. Afhankelijk van het lange termijn behandelingseffect van Glofit-GemOx zullen mogelijk relatief meer patiënten in de Glofit-GemOx arm na progressie nog een vervolgbehandeling met ondergaan. Met name de impact van curatieve vervolgbehandelingen (CAR-T, allo-SCT en auto-SCT) zijn daarbij relevant. Deze behandelingen gaan gepaard met hoge éénmalige kosten, terwijl de effecten van deze behandelingen mogelijk nog niet of slechts beperkt worden geobserveerd in STARGLO. Vanwege het ontbreken van data over het behandelingseffect van Glofit-GemOx op de lange termijn is het Zorginstituut zeer onzeker over de incrementele inzet van curatieve behandelopties (CAR-T, auto-SCT en allo-SCT). De beroepsgroep onderschrijft deze onzekerheid en geeft aan geen klinische uitspraak hierover te kunnen doen. Het huidige bewijs is niet toereikend om vast te stellen dat vervolgbehandeling na Glofit-GemOx, en dus op langere termijn, minder vaak zal plaatsvinden dan vervolgbehandeling

na R-GemOx. Het Zorginstituut acht, vanwege de grote mate van onzekerheid, een conservatievere base case aanname met gelijke curatieve behandel frequenties noodzakelijk. Het toepassen van gelijke curatieve behandel frequenties (CAR-T, auto-SCT en allo-SCT) aan de R-GemOx arm resulteert in een ICER van €65.001 (+15%). De geobserveerde curatieve vervolgbehandelingen kunnen als scenarioanalyse worden gebruikt om een optimistischere schatting te geven.

Tabel 17 Frequentie van voorkomen van de post-progressie behandelingen

Behandeling	Frequentie van voorkomen behandeling (%)				Bron
	Glofit-GemOx	SE	R-GemOx	SE	
BR	0,50	0,10	0,85	0,17	STARGLO ^[2]
R-GEMOX	1,51	0,30	3,41	0,68	
R-CHOP	1,01	0,20	0,00	0,00	
Andere R-chemo regimen	3,52	0,70	5,97	1,19	
Pola-BR	3,52	0,70	2,56	0,51	
Anders/ klinische studie	6,54	1,31	17,91	3,58	
Radiotherapie	2,51	0,50	11,09	2,22	
Allo SCT	0,00	0,00	0,85	0,17	
Auto-SCT	1,01	0,20	0,00	0,00	
CAR-T celtherapie	4,02	0,80	10,23	2,05	
Glofitamab	1,01	0,20	4,26	0,85	

Afkortingen: BR, bendamustine plus rituximab; CAR-T, chimeer antigeen receptor T-cel; Glofit-GemOx, glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine; R-CHOP, rituximab plus doxorubicine, Cyclofosfamide en vincristine; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine; SCT, stamcel therapie; SE, standaard fout (standard error).

Tabel 18. Gemiddelde duur van de post-progressie behandelingen in weken

Behandeling	Gemiddelde duur behandeling (weken)				Bron
	Glofit-GemOx	SE	R-GemOx	SE	
BR	0,43	0,09	4,29	0,86	STARGLO ^[2]
R-GEMOX	4,81	0,96	4,71	0,94	
R-CHOP	3,50	0,70	0,00	0,00	
Andere R-chemo regime's	2,55	0,51	2,08	0,42	
Pola-BR	10,63	2,13	2,19	0,44	
Anders/ klinische studie	6,07	1,21	6,13	1,23	
Radiotherapie	1,00	0,20	1,00	0,20	
Allo-SCT	0,00	0,00	1,00	0,00	
Auto-SCT	1,00	0,00	0,00	0,00	
CAR-T celtherapie	1,00	0,00	1,00	0,00	
Glofitamab	3,43	0,69	14,60	2,92	

Afkortingen: BR, bendamustine plus rituximab; CAR-T, chimeer antigeen receptor T-cel; Glofit-GemOx, glofitamab plus

gemcitabine en oxaliplatine; R-CHOP, rituximab plus doxorubicine, Cyclofosfamide en vincristine; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine; SCT, stamcel therapie; SE, standaard fout (standard error).

Tabel 19 Wekelijkse kosten van post-progressiebehandelingen

Behandeling	Prijs (€ 2025)	SE	Bron
BR	1.676,56	-	G-standaard ^[38]
R-GemOx	1.003,27	-	
R-CHOP	501,35	-	
Andere R-chemo regimenten	1.060,39	-	Gemiddelde van BR, R-GemOx en R-CHOP
Pola-BR	4.001,38	-	G-standaard ^[38]
Anders/ klinische studie	1.648,59	-	Gemiddelde van alle bovenstaande behandelingen in deze tabel
Radiotherapie	6.602,34*	1.320,47	Passantentarieven Erasmus MC ^[44]
Allo SCT	171.232,29*	-	Gewogen gemiddelde**
Donorselectie	47.221,65	9.444,33	NZA ^[45]
Aankoop bij beenmergtransplantatie	56.217,58	11.243,52	NZA ^[46] , N=14 (SE: 2.8)
	41.910,13	8.382,03	NZA ^[47] , N=13 (SE: 2.6)
Transplantatie van stamcellen	38.105,79	7.621,16	NZA ^[48] , N=40 (SE: 8.0)
	44.890,40	8.978,08	NZA ^[49] , N=8 (SE: 1.6)
Behandeling/ controle na transplantatie	37.521,44	7.504,29	NZA ^[50] , N=50 (SE: 10.0)
	28.030,36	5.606,07	NZA ^[51] , N=14 (SE: 2.8)
Auto-SCT	43.114,58*	-	Gewogen gemiddelde**
Pre-transplantatie	12.315,00	2.463,00	NZA ^[52] , N=58 (SE: 11.6)
	33.072,87	6.614,57	NZA ^[53] , N=66 (SE: 13.2)
Transplantatie	19.751,04	3.950,21	NZA ^[54]
CAR-T celtherapie	362.331,25*	-	Gemiddelde + toedieningskosten CAR-T (gelijk aan Kosten Auto-SCT)
Breyanzi	310.650,00	-	G-standaard ^[38]
Yescarta	327.000,00	-	
Kymriah	320.000,00	-	
Glofitamab	2.424,06	-	

* Eenmalige kosten; ** gewogen gemiddelde op basis van het aantal geregistreerde diagnoses volgens de

benadering zoals beschreven in het pakketadvies van axi-cel in R/R DLBCL (2024).

Afkortingen: BR, bendamustine plus rituximab; CAR-T, chimeer antigeen receptor T-cel; R-CHOP, rituximab plus doxorubicine, Cyclofosfamide en vincristine; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine; SCT, stamcel therapie; SE, standaard fout (standard error).

Kosten voor levenseinde

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de kosten voor levenseinde als éénmalige kosten aan het model toegevoegd. Deze kosten bedragen €3.095,53 en zijn gebaseerd op het pakketadvies van axi-cel (2024).^[11] De registratiehouder merkt daarbij op dat deze kosten bestonden uit 'palliatieve behandeling in het ziekenhuis' en 'kosten van verblijf en behandeling in een hospice'. Om dubbeltelling te voorkomen, heeft de registratiehouder besloten om de kosten voor een hospice-dag en palliatieve zorg van de zorgkosten te verwijderen en zich te beperken tot de nieuw toegevoegde eenmalige levenseindekosten. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze aanpak.

3.2.5.2 Patiënt- en familiekosten

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de aandoening en/of behandeling.

Reiskosten

De gehanteerde reis- en parkeerkosten staan weergegeven in Tabel 20. Er werd door de registratiehouder aangenomen dat het gemiddeld aantal bezoeken aan het ziekenhuis per cyclus per patiënt gelijk is aan het aantal visites aan de huisarts. Deze aanname is vergelijkbaar met die van het pakketadvies van Pola-BR bij R/R DLBCL (2020).^[12] Uitgaande van de genoemde reis- en parkeerkosten parameters komen de gemiddelde reiskosten per patiënt per cyclus uit op €6,01 voor de progressievrije toestand en €7,39 voor de post-progressie toestand.

Tabel 20 Reis- en parkeerkosten parameters

Parameter	Waarde	SE	Bron
Aantal bezoeken aan zorgverlener in progressievrije toestand	0,50	0,10	Aanname: gelijk aan het aantal visites aan de huisarts in de progressievrije toestand
Aantal bezoeken aan zorgverlener in post-progressie	0,82	0,16	Aanname: gelijk aan het aantal visites aan de huisarts in de post-progressie toestand
Gemiddelde afstand tot zorgverlener (enkele rit, km)	7,10	1,42	Kostenhandleiding ZIN ^[40]
Prijs per km (auto), € (2025)	€0,27	0,05	
Parkeerkosten per bezoek, € (2025)	€4,27	0,85	

Afkortingen: SE, standaard fout (standard error).

Mantelzorgkosten

De inputwaardes voor het berekenen van de mantelzorgkosten staan in Tabel 21. De registratiehouder gaat er vanuit dat patiënten alleen mantelzorg nodig hebben in de post-progressie toestand. Deze aanname is gebaseerd op het pakketadvies voor Pola-BR bij R/R DLBCL (2020).^[12] De registratiehouder heeft deze aanname voor het Pola-BR dossier gevalideerd bij één hematoloog.^[33] Ook draagt de registratiehouder aan dat het Zorginstituut in de dossiers van Pola-BR (2020) en axi-cel (2024) akkoord is gegaan met deze aanname. Uitgaande van de genoemde mantelzorgparameters komen de gemiddelde mantelzorgkosten per patiënt per cyclus uit op €131,86 voor de post-progressie toestand.

Het Zorginstituut gaat akkoord met de keuze om geen mantelzorgkosten toe te passen voor

progressievrije overleving in de base-case, maar mist een scenarioanalyse waarin de invloed van deze aanname wordt onderzocht.

Tabel 21. Mantelzorgkosten parameters

Parameter	Waarde	SE	Bron
Uurtarief mantelzorger, € (2025)	20,48	4,10	Kostenhandleiding ZIN ^[40]
Aantal uren mantelzorg per week in de progressievrije toestand onder behandeling (on-treatment)	0,00	0,00	Zorginstituut Pakketadvies axi-cel 2024 ^[11] , Zorginstituut pakketadvies Pola-BR 2020 ^[12] , expertvalidatie mantelzorg Pola-BR ^[33]
Aantal uren mantelzorg per week in de progressievrije toestand niet onder behandeling (off-treatment)	0,00	0,00	
Aantal uren mantelzorg per week in de post-progressie toestand	6,44	1,29	

3.2.5.3 Kosten in andere sectoren

Er kunnen ook kosten in andere sectoren optreden als gevolg van een ziekte en/of een behandeling. Een van de meest belangrijke kosten in andere sectoren zijn kosten ten gevolge van productiviteitsverliezen.

Productiviteitskosten

De registratiehouder heeft in lijn met de geldende richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg gebruik gemaakt van de frictiekostenmethode. De inputwaardes, die hiervoor gebruikt zijn, staan weergegeven in Tabel 22. De gehanteerde gemiddelde leeftijd in het ingediende FE-model is 70 jaar. Vanwege leeftijdsvariatie worden productiviteitskosten individueel berekend. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om de leeftijdsvariatie te baseren op de leeftijd van patiënten in de STARGLO-studie. Zoals in §2.2.1 beschreven acht het Zorginstituut deze leeftijd niet representatief voor de Nederlandse situatie. Voor patiënten die de leeftijd van 67 jaar bereiken worden geen productiviteitskosten meer gerekend. Er wordt door de registratiehouder aangenomen dat als patiënten eenmaal verzuimen, zij gezien de gemiddelde leeftijd en indicatie niet meer terug aan het werk gaan en dat er dus alleen maar sprake is van langdurig verzuim. Ook neemt de registratiehouder aan dat patiënten niet meer werken als ze in progressie vertonen.

Voor het berekenen van de productiviteitsverliezen voor de patiëntpopulatie rekent de registratiehouder met de netto arbeidsparticipatie van de Nederlandse bevolking in 2024 van twee leeftijdsklassen voor mannen en vrouwen: 55-65 jaar (68,90%) en 65-75 jaar (27,80%). Dit levert een gemiddelde arbeidsparticipatie op van 48,35% [2024, derde kwartaal].^[55] Op basis van dezelfde CBS cijfers rekent de registratiehouder met gemiddelde aantal werkuren per jaar (mannen en vrouwen van 55-65 jaar: 33,5 uur per week en mannen en vrouwen van 65-75 jaar: 24,2 uur per week, is gemiddeld: 28,9 uur per week ofwel 1.332,25 per jaar [2024, derde kwartaal]).^[56] Het Zorginstituut merkt hierbij op dat de registratiehouder rekent met gemiddeldes in plaats van gewogen gemiddeldes.

Het Zorginstituut acht het vanwege de ziektelast van DLBCL niet aannemelijk dat de arbeidsparticipatie onder DLBCL patiënten gelijk is aan de arbeidsparticipatie van de Nederlandse bevolking. Bovendien lijkt het waarschijnlijk dat van parttime werk meer voorkomt onder patiënten met DLBCL. De registratiehouder heeft naar aanleiding van deze kritiek een scenarioanalyse aan het model toegevoegd. In dit scenario is er een conservatieve aanname

gedaan, waarin de arbeidsparticipatie voor de patiëntenpopulatie is verlaagd met 50% ten opzichte van de algemene bevolking. Daarnaast heeft de registratiehouder in een scenarioanalyse de productiviteitskosten geëxcludeerd. Aangezien de registratiehouder heeft laten zien dat deze kosten slechts beperkte invloed hebben op de resultaten gaat het Zorginstituut om pragmatische redenen akkoord met de berekende productiviteitskosten.

Tabel 22. Inputwaardes voor de berekening van productiviteitsverliezen

Parameter	Waarde	SE	Bron
Frictieperiode (weken)*	18,62	-	CBS Statline ^[57]
Arbeidsparticipatie in 2024, derde kwartaal (%)	51,47	9,67	CBS Statline ^[58]
Aantal uren arbeid per jaar van de werkzame beroepsbevolking in 2024 derde kwartaal	1.334,30	266,45	CBS Statline ^[59]
Productiviteitskosten per uur, € (2025)	43,44	8,69	Kostenhandleiding ZIN ^[40]
Patiënten werkzaam in progressievrije toestand (%)	100,00	-	Aanname
Patiënten werkzaam in post-progressie (%)	0,00	-	Aanname

* De frictieperiode is berekend volgens de kostenhandleiding en met behulp van CBS data door middel van de volgende formule: $((365/((376,3+364,5+358,6+363,9)/410,4))+28)/7 = 18,62$ weken.
Afkortingen: SE, standaard fout (standard error).

Discussie kosten:

- Het Zorginstituut is onzeker over de incrementele inzet van vervolgbehandeling na progressie op Glofit-GemOx ten opzichte R-GemOx. De beperkte follow-up in STARGLO kan het leiden tot een onderschatting van de inzet van vervolgbehandelingen na progressie van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx. Met name de inzet van curatieve vervolgbehandelingen (CAR-T celtherapie, auto-SCT en allo-SCT) heeft vanwege de hoge kosten potentieel grote impact op de resultaten. Afhankelijk van het lange termijn behandel-effect van Glofit-GemOx zullen mogelijk relatief meer patiënten in de Glofit-GemOx arm na progressie nog een vervolgbehandeling ondergaan. De beroepsgroep onderschrijft de onzekerheid en geeft aan hierover geen klinische verwachting te kunnen uitspreken. Het Zorginstituut concludeert dat het huidige bewijs niet toereikend is om vast te stellen dat vervolgbehandeling na Glofit-GemOx, en dus op langere termijn, minder vaak curatieve behandelingen zal betreffen. Het Zorginstituut acht, vanwege de grote mate van onzekerheid, een conservatievere base case aanname met gelijke curatieve behandel-frequenties noodzakelijk. Het toepassen van gelijke vervolgbehandel-frequenties (CAR-T celtherapie, auto-SCT en allo-SCT) resulteert in een ICER van €65.171 (+15%). In scenarioanalyses kan de invloed van incrementele verschillen in inzet worden onderzocht.
- Potentieel relevante vervolgbehandelkosten voor patiënten die progressievrij blijven zijn niet meegenomen in het model. De beroepsgroep geeft aan dat dit potentieel om een kleine groep patiënten gaat die na succesvolle behandeling met Glofit-GemOx een allo-SCT zouden kunnen ondergaan ter consolidatie. Aangezien dit om een kleine groep patiënten zal gaan acht het Zorginstituut de impact hiervan beperkt.

3.3 Overzicht modelaannames

In Tabel 23 wordt een overzicht van alle aannames weergegeven zoals gemeld door de registratiehouder.

Tabel 23. Overzicht van de belangrijkste modelaannames

	Aanname	Onderbouwing registratiehouder	Scenario analyse (j/n)
1.	Nadat behandelkosten van bijwerkingen worden berekend in het model, wordt ervan uitgegaan dat de bijwerkingen verholpen zijn.	Dit is een gebruikelijke manier van het toepassen van kosten voor het behandelen van bijwerkingen in kosteneffectiviteitsmodellen.	Nee
2.	Er wordt aangenomen dat patiënten die 3 jaar of meer progressievrij zijn , niet meer actief gevolgd worden. Bij deze patiënten wordt aangenomen dat er na 3 jaar geen kosten meer gemaakt worden.	Dit zorggebruik wordt volgens de registratiehouder bevestigd door de behandelrichtlijn DBLCL van de NVvH. De HOVON-LWG DLBCL richtlijn suggereert op basis van recente literatuur en de European Society for Medical Oncology (ESMO) richtlijn dat 2 jaar follow-up voldoende is. ^[10, 36, 37]	Ja
3.	Bij gebrek aan bronnen is er voor een aantal bijwerkingen aangenomen dat de disutiliteiten gelijk zijn aan die van een vergelijkbare bijwerking. Dezelfde aanname is ook gedaan voor de behandelkosten van bepaalde bijwerkingen.	Dit is een gebruikelijke aanpak en vaak terug te zien in verscheidene indieningen van registratiehouders bij het Zorginstituut. Data over disutiliteiten zijn tenslotte schaars waardoor men gedwongen wordt om dit soort aannames te maken. Hetzelfde geldt voor de kosten voor het behandelen van bijwerkingen. Bovendien gaat het hier vaak om bijwerkingen die veel op elkaar lijken en is het soms ook aannemelijk dat de behandeling in de praktijk hetzelfde is.	Nee
4.	Bij de berekeningen van de medicijnkosten werd aangenomen dat er geen <i>vial sharing</i> zou plaatsvinden.	Het wordt als zeer onwaarschijnlijk geacht dat medicijnen (e.g., ampullen van een bepaald middel) die nog niet opgebruikt zijn, bij de volgende patiënt aangeboden worden. Bovendien zijn de meeste medicijnen in verschillende volumes verkrijgbaar waardoor verspilling tot een minimum beperkt kan worden. Deze aanname is ook in lijn met de eerdere beoordeling van Pola-BR (2020) door het Zorginstituut. ^[12]	Nee
5.	Voor de toediening van CAR-T-	Deze aanname is in lijn met	Nee

	celtherapie wordt aangenomen dat de kosten gelijk zijn aan die van auto-SCT.	het pakketadvies van axi-cel (2019) in DLBCL. ^[26]	
6.	De kosten van het testen van het bloed en alle bloedwaardes werden aangenomen gelijk te zijn aan elkaar. Het zorggebruik van het naar de oncoloog gaan werd aangenomen gelijk te zijn aan het bezoeken van een hematoloog. Ook werd aangenomen dat de kosten van een wijkverpleegkundige gelijk is aan dat van een gespecialiseerde verpleegkundige. Voor het zorggebruik tijdens follow-up werd aangenomen dit gelijk was tussen het testen van alle bloedwaardes en het testen van bloed. Tot slot werd er aangenomen dat het zorggebruik tijdens follow-up van medisch specialisten en andere zorgprofessionals gelijk was aan het initiële zorggebruik vóór de follow-up.	Dit zijn allemaal reële aannames die bovendien gaan over parameters waarvan de impact op de modeluitkomsten nihil is.	Nee
7.	Voor het berekenen van de reiskosten werd er aangenomen dat het gemiddeld aantal bezoeken aan het ziekenhuis per cyclus per patiënt gelijk is aan het aantal visites aan de huisarts.	Deze aanname is vergelijkbaar met die van het Zorginstituut pakketadvies van Pola-BR bij R/R DLBCL (2020). ^[12]	Nee
8.	Voor de berekeningen van de productiviteitsverliezen wordt er aangenomen dat als patiënten eenmaal verzuimen, dat ze gezien de gemiddelde leeftijd en indicatie niet meer terug aan het werk gaan en dat er dus alleen maar sprake is van langdurig verzuim. Dit houdt in dat de productiviteitsverliezen altijd met de frictieperiode worden berekend. Ook wordt er aangenomen dat patiënten niet meer werken als ze in de post-progressie toestand verkeren.	Gezien de gemiddelde leeftijd van de patiënt en de indicatie is dit aannemelijk.	Nee

Afkortingen: CAR-T, chimeer antigeen receptor T-cel; ICER, incrementele kosteneffectiviteitsratio; IV, intraveneus; R/R DLBCL, refractair of recidiverend diffuus grootcellig B-cellymfoom; SCT, stamceltransplantatie.

3.4 Validatie

Bij een modelmatige evaluatie is het van belang dat het model gevalideerd wordt. Het doel van de validatie is om de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de resultaten vast te stellen. Het is van belang dat het conceptuele model, de inputgegevens, de softwarematige implementatie (codeverificatie/technische validatie) en de modeluitkomsten (operationele validatie) gevalideerd

worden. De registratiehouder heeft de AdViSHE-checklist ingevuld en aangeleverd waarin deze elementen aan bod komen.

3.4.1 Validatie van het conceptuele model

Validatie van het conceptuele model bestaat in ieder geval uit *cross* validatie waarbij het model vergeleken wordt met andere modellen. In de overgrote meerderheid van de gevallen betroffen de gebruikte modellen een PSM. Voor de conceptuele validatie geeft de registratiehouder aan dat er een validatiesessie plaatsgevonden waarin ook STARGLO, survival data en zorggebruik van het mondiale model zijn gevalideerd met Britse klinische experts.^[60]

Het FE-model is aangepast naar de Nederlandse setting volgens de richtlijn. Deze modelaanpassingen zijn opnieuw (technisch) gevalideerd door twee gezondheidseconomen. Ook is het model vergeleken met de eerdere pakketadviezen van het Zorginstituut. Gezien de dienaangaande terughoudende opstelling van de NVvH heeft de registratiehouder het conceptuele model niet klinisch kunnen valideren voor de Nederlandse situatie.

3.4.2 Validatie van de inputdata

De inputdata die gebruikt zijn voor het Nederlandse FE-model zijn gebaseerd op literatuur en andere externe bronnen zoals eerdere pakketadviezen van het Zorginstituut. Klinische validatie heeft om hierboven vermelde redenen niet plaatsgevonden. Het Zorginstituut blijft hierdoor onzeker over bepaalde inputparameters zoals het behandelingseffect, de inzet van vervolgbehandelingen en de ziektegerelateerde kosten.

3.4.3 Technische validatie

Een technische validatie van het kosteneffectiviteitsmodel heeft de registratiehouder uit laten voeren door een gezondheidseconoom die niet direct betrokken was bij de modelaanpassingen naar de Nederlandse klinische praktijk. De registratiehouder heeft de technische model validatie aangeleverd.

3.4.4 Operationele validatie

Operationele validatie betreft de validatie van de modelresultaten. Hierbij zijn zowel interne als externe validatie van belang. Bij interne validatie worden de gemodelleerde effecten vergeleken met effecten zoals geobserveerd in STARGLO. Bij externe validatie worden de resultaten van het model vergeleken met empirische data van andere studies.

Interne validatie

De overleving geschat door het model heeft de registratiehouder vergeleken met de studieresultaten van STARGLO. Uit Tabel 24 blijkt dat de geparametriseerde overleving in het begin van het model goed overeenkomt met de overleving uit STARGLO. Op 30 maanden laat de gemodelleerde overleving door de registratiehouder zowel voor Glofit-GemOx als R-GemOx een lagere overleving zien dan in de klinische studie is geobserveerd.

Tabel 24. Overzicht van overleving van STARGLO versus het standaard parametrisch model

Uitkomst	Overleving op 12 maanden (%)				Overleving op 24 maanden (%)				Overleving op 30 maanden (%)			
	Glofit-GemOx		R-GemOx		Glofit-GemOx		R-GemOx		Glofit-GemOx		R-GemOx	
	SG	Model	SG	Model	SG	Model	SG	Model	SG	Model	SG	Model
PFS	52	53	25	22	41	37	22	10	41	33	11	7
OS	62	66	52	52	53	51	34	31	50	46	28	25
TTD	Dit is per definitie gelijk tussen STARGLO en het model omdat de TTD KM-curve wordt gevolgd (totdat minder dan 20% van de STARGLO patiënten nog <i>at risk</i> is)											

Afkortingen: PFS, progression-free survival; OS, overall survival; SG, STARGLO studie; TTD, time to

treatment discontinuation

Externe validatie

De registratiehouder heeft de modeluitkomsten van het model vergeleken met een PSM van Pola-BR in vergelijking met BR bij patiënten met R/R DLBCL in de tweede lijn die niet in aanmerking kwamen voor hematopoietische SCT in de Verenigde Staten (VS). Dit model rapporteerde vergelijkbare incrementele kosten (\$92.329) en QALYs (2,57) tussen beide behandelingen en resulteerde ook in een vergelijkbare ICER van \$35.854 per QALY.^[61] Een ander model waarmee de registratiehouder de uitkomsten mee heeft vergeleken is een Markov model van Pola-BR in vergelijking met BR bij patiënten met R/R DLBCL na 2 (mediaan) therapielijnen en die niet in aanmerking kwamen voor hematopoietische SCT in de VS.^[62] Dit model rapporteerde ook vergelijkbare incrementele kosten (\$92.641) maar iets lagere incrementele QALYs (1,76) tussen beide behandelingen en resulteerde in een ICER van \$52.519 per QALY.^[62] Het Zorginstituut vraagt zich af of er niet vergeleken kon worden met Nederlandse (of Europese) kosteneffectiviteitsanalyses (van bijvoorbeeld R-GemOx), mogelijk vanuit het maatschappelijk perspectief. De modelresultaten zijn niet gevalideerd door klinische experts.

Discussie validatie:

Vanwege een gebrek aan klinische validatie blijft er veel onzekerheid bestaan over de gebruikte inputparameters en modeluitkomsten.

3.5 Analyses

3.5.1 Base case analyse

De registratiehouder heeft met behulp van het FE-model de levensjaren, QALYs en kosten over een levenslange tijdshorizon berekend voor Glofit-GemOx en R-GemOx. Bij het bepalen van de kosteneffectiviteit worden de kosten en effecten van Glofit-GemOx vergeleken met R-GemOx. Het verschil in kosten wordt gedeeld door het verschil in QALYs. Deze ratio wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) genoemd. Op basis van de ziektelast wordt bepaald welke referentiewaarde van toepassing is^[63] en daarmee wat de maximale hoogte van de ICER mag zijn. Indien de ICER onder de geldende referentiewaarde valt, kan geconcludeerd worden dat de behandeling naar verwachting kosteneffectief is. Indien de ICER naar verwachting boven de geldende referentiewaarde valt, is een prijskorting nodig.

Naast de ICER worden de uitkomsten uitgedrukt in de incrementele *net monetary benefit* (NMB). De incrementele NMB is een vermenigvuldiging van de incrementele QALYs van een behandeling met de geldende referentiewaarde (om de gezondheidseffecten om te zetten in een geldbedrag), waar vervolgens de incrementele kosten van afgehaald worden. Indien de incrementele NMB een negatieve waarde heeft, is de behandeling niet kosteneffectief. Hoe hoger de NMB is, hoe kosteneffectiever de behandeling.

3.5.2 Probabilistische analyse

Het doel van een probabilistische analyse is het schatten van de impact van alle parameteronzekerheid tezamen op de uitkomsten van het model. Dit wordt gedaan door alle onzekere inputparameters tegelijkertijd te variëren en aan de hand van Monte Carlo simulatie een groot aantal schattingen te maken van de incrementele effecten en kosten. Indien de standaardfout van parameters beschikbaar is, is deze gebruikt voor de *range* waarbinnen de parameters gevarieerd worden. Bij de overige parameters is uitgegaan van $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde. Voor het baseline gewicht en de baseline lengte is een aangepaste functie gebruikt. De onder- en boven limieten zijn bepaald op 10% rond het gemiddelde, deze zijn vervolgens gebruikt om een standaardfout te berekenen door de aanname dat de afwijking normaal verdeeld is en dat de onder- en bovenlimieten een 97,5% betrouwbaarheidsinterval vormen. Naar oordeel van de registratiehouder zou gebruik van een standaardfout van 20% voor deze parameters in onwaarschijnlijke waardes resulteren waardoor de modelonzekerheid onnodig hoog werd gehouden. Gecorreleerde parameters zoals die van de OS, PFS en TToT modellen, werden probabilistisch geschat aan de hand van een Cholesky decompositie matrix.

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters, die onzeker zijn, zijn opgenomen in de probabilistische analyse. Een overzicht hiervan is te vinden in Tabel 33 in Bijlage 3. Voor de probabilistische analyse heeft de registratiehouder 5.000 simulaties gerund. Het Zorginstituut merkt nog altijd op dat bij het runnen van de probabilistische analyse een klein deel van de simulaties wordt verworpen. Vermoedelijk wordt dit veroorzaakt door de ruime leeftijdsverspreiding in het model waarbij door de lange tijdshorizon een foutieve codering ontstaat. Het Zorginstituut merkt daarbij op dat de leeftijdsverspreiding gebaseerd moet zijn op een standaard error in de gemiddelde cohortleeftijd in plaats van de standaard deviatie van de leeftijdsverdeling in STARGLO (zie eerder kritiekpunt in 2.2.1). Het Zorginstituut acht daarbij een kleinere standaard error van 5% voldoende.

3.5.3 *Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)*

Met behulp van een deterministische onzekerheidsanalyse wordt de invloed van parameteronzekerheid op de resultaten inzichtelijk gemaakt. De simpelste vorm is de univariate analyse waarin de waarde van één enkele parameter wordt gevarieerd binnen een *range* (op basis van de standaardfout) en de rest van de parameters constant wordt gehouden. De registratiehouder heeft dit uitgevoerd voor alle parameters, die onzeker zijn. De parameters en de daarbij gebruikte ranges komen overeen met wat er in de probabilistische analyse is toegepast (zie Tabel 33 in bijlage 3).

3.5.4 *Scenarioanalyses*

Door middel van scenarioanalyses wordt de invloed van methodologische keuzes en van belangrijke aannames in kaart gebracht. Tabel 25 vermeldt welke scenarioanalyses de registratiehouders heeft uitgevoerd.

Tabel 25 Overzicht scenarioanalyses

	Korte beschrijving scenarioanalyse	Keuze/Waarde in base case analyse	Keuze/Waarde in scenarioanalyse
1.	Gezondheidszorgperspectief zonder indirecte kosten in gewonnen levensjaren	Wel geïncludeerd	Niet geïncludeerd
2.	Verschillende varianten van de tijdshorizon (ten minste: duur klinische studie en halverwege de geëxtrapolerde tijdshorizon)	Levenslange tijdshorizon (i.e., 45 jaar)	a. 35 jaar b. 20 jaar c. Tijdshorizon gelijk aan duur klinische studie (i.e., 3 jaar) d. Tijdshorizon halverwege de geëxtrapolerde tijdshorizon (i.e., 22,5)
3.	Geen discontering van kosten of effecten (0%)	Kosten: 3,0% Effecten: 1,5%	a. Kosten: 0%, effecten: 1,5% b. Kosten: 3%, effecten: 0% c. Kosten: 0%, effecten: 0%
4.	Discontering van kosten en effecten (6%)	Kosten: 3,0% Effecten: 1,5%	a. Kosten: 6%, effecten: 1,5% b. Kosten: 3%, effecten: 6% c. Kosten: 6%, effecten: 6%
5.	Alle relevante verdelingen voor extrapolatie time-to-event data.	PFS: Log-normal OS: Log-normal	a. PFS: Exponential b. PFS: Weibull c. PFS: Gompertz d. PFS: Log-logistic e. PFS: Gamma f. PFS: Generalized gamma g. OS: Exponential h. OS: Weibull i. OS: Gompertz j. OS: Log-logistic

			k. OS: Gamma l. OS: Generalized gamma
6.	Alternatieve bron voor de kwaliteit van leven gegevens	STARGLO studie: PFS (on-treatment): 0,783, PFS (off-treatment): 0,777 en PPS: 0,714	ZIN pakketadvies Yescarta in R/R DLBCL (2024): PFS:0,754 en PPS: 0,655
7.	Meenemen van kwaliteit van leven mantelzorgers (indien dit wordt beïnvloed door de interventie)	Niet geïnccludeerd	Wel geïnccludeerd
8.	Aanname omtrent het rekenen van kosten voor patiënten in langdurige remissie	Vanaf 3 jaar	a. Vanaf 2 jaar b. Vanaf 5 jaar
9.	Kosten van R-PECC projecteren op de R-GemOx arm	Medicijnkosten in de R-GemOx arm zijn op basis van R-GemOx	Medicijnkosten in de R-GemOx arm zijn op basis van R-PECC
10.	Alternatieve utiliteit waardes vlak voor het overlijden	Niet geïnccludeerd	Wel geïnccludeerd
11.	Glofit-GemOx arm met dezelfde OS als R-GemOx	Geen gelijke OS	Gelijke OS
12.	Verschillende verdelingen met goede fit voor de behandelarmen in het model	Glofit-GemOx: Log-normal R-GemOx: Log-normal	a. Glofit-GemOx: gamma, R-GemOx: Log-normal b. Glofit-GemOx: Log-normal, R-GemOx: Log-logistic
13.	Arbeidsparticipatie van patiënten is maar de helft van die van de Nederlandse bevolking	Gelijk aan die van de Nederlandse bevolking	De helft van die van de Nederlandse bevolking
14.	Alternatieve varianten van het toepassen van de vervolg behandelkosten	Geen aanpassingen aan de base case setting van de vervolg behandelkosten	a. Niet meenemen van vervolg behandelkosten b. Gelijke CAR T frequentie tussen beide behandelarmen c. Glofitamab niet meenemen als vervolgbehandeling
15.	Productiviteitsverliezen in het model	Wel meenemen	Niet meenemen
16.	Post progressie gelijkstellen tussen beide behandelarmen	Niet van toepassing	Wel van toepassing (i.e., OS en PFS van glofitamab toepassen op beide behandelarmen)
17.	Alternatieve aanname over kwaliteit van leven van patiënten in langdurige remissie	Utiliteit voor PFS van patiënten die als genezen worden verklaard gelijk aan die van de algemene Nederlandse populatie (enkel	Utiliteit correctie van 0,35% voor PFS van patiënten die als genezen worden verklaard. Deze correctie is op basis van het gemiddelde van de utiliteit van de algemene Nederlandse populatie en patiënten die in PFS verkeren. De correctie om van de

		mixture cure)	utiliteit van de Nederlandse populatie tot de gemiddelde utiliteit te komen is 0,35%.
18.	Genezende modellering van het behandelingseffect (beide armen)	Standaard parametrische modellen (in MCM: mixture cure)	Mixture cure model, PFS/OS: lognormal (In MCM: standaard parametrischmodel, PFS/OS: lognormal)

* Voor het mixture cure model zijn geen generalised gamma scenario's gesimuleerd omdat deze modellen niet convergeerde met de data.

Afkortingen: CAR T, Chimeric antigen receptor T-cell; Glofit-GemOx, glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine; MCM, mixture cure model; OS, overall survival; PFS, progressievrije overleving; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine; R-PECC, rituximab plus lomustine, etoposide, chloorambucil en prednisolon; SPM, standaard parametrisch model

Zoals besproken in §3.1 heeft de registratiehouder twee modellen aangeleverd: standaard PSM en een PSM met *mixture cure*. Voor beide modellen heeft de registratiehouder de DSA, probabilistische analyse, scenarioanalyses en VOI-analyse uitgevoerd. Het Zorginstituut waardeert het dat de registratiehouder de transparantie biedt om de gevoeligheid van beide modellen te onderzoeken. De resultaten van het standaard PSM staan weergegeven in Hoofdstuk 4. De resultaten van het model met *mixture cure* aanname zijn opgenomen als scenarioanalyse.

3.5.5 Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid (en daarmee 'imperfecte informatie') in het FE-model. Deze onzekerheid kan gevolgen hebben voor het vergoedingsbesluit dat op basis van de uitkomsten van het model wordt genomen. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan en/of dat een niet-kosteneffectieve behandeling toch wordt vergoed. Met Value Of Information (VOI) analyses kan inzicht verkregen worden in de invloed van onzekerheid op de besluitvorming. De probabilistische analyse (zie §3.5.2) vormt de basis hiervan.

De *Expected Value of Perfect Information* (EVPI) kan worden gebruikt als een risicomaat die de kans op, en consequenties van, een verkeerd besluit combineert. De EVPI is gelijk aan de verwachte totale kosten van de onzekerheid gerelateerd aan het nemen van een beslissing met het voorliggende imperfecte bewijs, op basis van mogelijk gezondheidsverlies en niet-kosteneffectieve zorg. Bij een lage EVPI is het risico beperkt en lijkt het acceptabel om op basis van het voorliggende bewijs een beslissing te nemen. De EVPI laat de invloed van individuele parameters of een groep parameters zien op de consequenties van de totale beslisonzekerheid. De EVPI en EVPPI worden zowel per patiënt als voor de gehele patiëntenpopulatie berekend.

Voor de populatie-EVP(P)I geldt een periode van 5 jaar. Voor het bepalen van de grootte van de patiëntenpopulatie voor jaar 5 is gebruik gemaakt van de schatting uit de budgetimpactanalyse, 186 patiënten per jaar. In de VOI-analyses wordt gebruik gemaakt van discontering (3% voor de kosten).

De EVPPI is berekend op basis van de probabilistische resultaten (5.000 iteraties) door middel van de Sheffield Accelerated Value of Information (SAVI) tool.^[64] De EVPI en EVPPI worden ook op populatiebasis berekend, waarbij het aantal patiënten met R/R DLBCL in Nederland, wordt vermenigvuldigd met de respectievelijke EVPI en EVPPI waarden per patiënt. De EVPPI is voor alle parameters uitgevoerd en voor de volgende groepen parameters:

- Alle kosten, behalve medicijnkosten
- Alle inputs gerelateerd aan zorggebruik
- Alle inputs gerelateerd aan productiviteit en reiskosten
- Inputs gerelateerd aan TToT
- Alle effectiviteitsinputs (OS en PFS)
- Utiliteiten van de gezondheidstoestanden en disutiliteiten
- Alle inputs gerelateerd aan de genezingsaanname

- Patiëntkarakteristieken
- Indirecte medische kosten

De EVPPI is de EVPI voor individuele parameters of groepen van parameters. De registratiehouder heeft daarbij een selectie gemaakt van de parametergroepen in dit FE-dossier.

4 Resultaten

Zoals besproken in §3.1.2 zijn de resultaten in dit hoofdstuk gebaseerd op het ingediende *partitioned survival model*.

4.1 Ziektelast

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is de ziektelast berekend voor de patiëntengroep in de voorliggende indicatie; zie Tabel 26. Op basis van respectievelijk de resterende QALYs met de standaardbehandeling van 1,72 QALY met standaard parametrische functies, de gemiddelde leeftijd van de gemodelleerde populatie (70 jaar), en het percentage mannen in de gemodelleerde populatie (58%), werd een *proportional shortfall* van 0,87 berekend. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze beoordeling. Het Zorginstituut acht de gemiddelde leeftijd zoals toegepast in het model van de registratiehouder niet representatief. Een leeftijd van 73 jaar levert een ziektelast op van 0,85 (95%BI:0,61- 1). Hiervoor geldt dezelfde referentiewaarde. Het Zorginstituut merkt echter op dat er een spreiding is in de ervaren ziektelast. De 95% betrouwbaarheidsintervallen laten zien dat voor individuele patiënten de ziektelast, en daarmee de bijbehorende referentiewaarde, lager (kunnen) liggen.

Tabel 26 Berekening ziektelast

Parameter	Waarde
Resterende QALYs met standaardbehandeling (niet verdisconteerd)	1,72
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	13,06
Absoluut QALY-verlies (<i>fair innings</i>)	11,34
Proportional shortfall	0,87 (95%-BI:0,68 - 1)

4.2 Totale en incrementele effecten

Behandeling met Glofit-GemOx resulteert in een winst van 3,13 (5,39 t.o.v. 2,26) levensjaren en 2,31 (3,92 t.o.v. 1,62) QALYs ten opzichte van behandeling met R-GemOx (zie Tabel 27). Dit verschil berust voornamelijk op het verschil in levensjaren (2,77) en QALYs (2,07) in de progressievrije toestand. Het percentage van de QALY-winst dat optrad tijdens de follow-up periode van de klinische studie is 16,8%. De resterende 83,2% van de geschatte QALY-winst is bepaald door middel van extrapolatie van de data (Tabel 28).

Het Zorginstituut heeft de resultaten ook vergeleken met de resultaten van het model met *mixture cure*. Ten opzichte van het model met *mixture cure* leven patiënten gemiddeld korter. Wel leven patiënten op Glofit-GemOx langer in de post-progressie toestand, omdat deze patiënten na verloop van tijd progressie doormaken in plaats van dat er genezing wordt aangenomen. De relatieve verschillen tussen de behandelingen zijn echter groter in het PSM zonder genezing. Dit komt omdat patiënten op R-GemOx, die volgens het model ook 'genezen', in dit model sneller naar de post-progressie gezondheidstoestand gaan.

Tabel 27. Totale en incrementele effecten (met 1,5% discontering)

	Glofit-GemOx (95% BI)	R-GemOx (95% BI)	Verskil (95% BI)
Levensjaren			
Progressievrije toestand	3,63 (2,356; 4,879)	0,86 (0,507; 1,350)	2,77 (1,424; 4,101)
Post-progressie	1,76	1,40	0,36

	(0,125; 3,780)	(0,455; 2,548)	(-1,683; 2,607)
Totaal	5,39 (3,795; 6,921)	2,26 (1,409; 3,328)	3,13 (1,229; 4,898)
QALYs			
Progressievrije toestand	2,71 (1,733; 3,661)	0,64 (0,363; 1,016)	2,07 (1,041; 3,077)
Post-progressie	1,22 (0,088; 2,607)	0,98 (0,326; 1,780)	0,24 (-1,176; 1,807)
Totaal	3,92 (2,806; 4,960)	1,62 (1,022; 2,366)	2,31 (0,984; 3,523)

Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval; Glofit-GemOx, glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine; QALY, quality adjusted life years; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine

Tabel 28. Het percentage van de incrementele QALYs dat tijdens de follow-up duur en behandelperiode van de klinische studie optrad in het model.

	Over follow-up	Over behandelperiode
Glofit-GemOx	35,5 maanden	12 cycli
Progressievrije toestand	27.0%	30.1%
Post-progressie	6.5%	27.9%
R-GemOx	30,4 maanden	8 cycli
Progressievrije toestand	9.0%	13.5%
Post-progressie	30.1%	4.8%
Incrementeel (Glofit-GemOx versus R-GemOx)		
Progressievrije toestand	24,8%	6,0%
Post-progressie	-8,0%	-1,4%

Afkortingen: Glofit-GemOx, glofitamab plus gemcitabine en oxaliplatine; R-GemOx, rituximab plus gemcitabine en oxaliplatine

4.3 Totale en incrementele kosten

De totale geneesmiddelkosten van Glofit-GemOx bedragen in totaal €85.564 per patiënt. Wanneer R-GemOx gebruikt wordt, dan bedragen de totale geneesmiddelkosten €6.323. De totale maatschappelijke kosten van Glofit-GemOx bedragen €318.147. Voor R-GemOx is dit €187.293 (zie

Tabel 29). Dit betekent dat het gebruik van Glofit-GemOx resulteert in meerkosten van €130.885 per patiënt gedurende de resterende levensloop. Dit verschil in kosten wordt met name gedreven door de geneesmiddelkosten en kosten voor ondersteunende zorg. Daarnaast valt op dat Glofit-GemOx minder kosten heeft voor vervolgbehandelingen. Dit komt doordat in STARGLO meer dure curatieve vervolgbehandelingen zijn ingezet in de R-GemOx arm.

Tabel 29. Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van Glofit-GemOx versus R-GemOx (discontering 3%)

Kostencategorie	Glofit-GemOx	R-GemOx	Vershil
In progressievrije toestand			
Behandeling	€ 85.564 (85.566; 85.566)	€ 6.323 (6.146; 6.469)	€ 79.241 (79.091; 79.420)
Toediening medicatie	€ 4.384 (3.132; 5.887)	€ 2.107 (1.517; 2.827)	€ 2.277 (861; 3.896)
Bijwerkingen	€ 24.113 (20.464; 28.246)	€ 11.510 (9.551; 13.729)	€ 12.603 (10.673; 14.825)
Ondersteunende zorg	€ 65.160 (47.462; 86.136)	€ 30.793 (21.086; 42.370)	€ 34.367 (18.109; 54.462)
Productiviteitsvermindering	€ 5.269 (2.239; 10.063)	€ 2.533 (1.020; 4.994)	€ 2.736 (981; 5.665)
Reiskosten	€ 153 (37; 316)	€ 279 (169; 426)	€ -126 (-287; 32)
Totaal	€ 184.643 (165.261; 207.882)	€ 53.544 (42.746; 66.161)	€ 131.098 (113.204; 152.659)
In post-progressie toestand			
Ondersteunende zorg	€ 54.073 (4.758; 116.638)	€ 45.775 (15.787; 81.650)	€ 8.298 (-54.096; 76.714)
Vervolgbehandelkosten	€ 16.060 (11.283; 21.995)	€ 42.445 (28.903; 58.423)	€ -26.385 (-42.824; -11.850)
Productiviteitsvermindering	€ 3.606 (1.574; 6.661)	€ 4.199 (1.837; 7.817)	€ -593 (-1.216; -217)
Reiskosten	€ 654 (55; 1.449)	€ 554 (185; 1.056)	€ 100 (-686; 931)
Palliatieve zorg	€ 2.689 (1.721; 3.855)	€ 2.941 (1.889; 4.232)	€ -252 (-452; -90)
Totaal	€ 74.393 (24.012; 137.604)	€ 92.972 (58.664; 132.857)	€ -18.579 (-83.848; 52.629)
Indirect			
Indirecte medische kosten	€56.281 (36.400; 80.241)	€ 37.858 (24.386; 54.166)	€ 18.423 (-6.960; 46.512)
Gemiddelde totale kosten			
Totaal	€ 318.147 (261.317; 381.845)	€ 187.293 (151.558; 228.119)	€ 130.855 (63.879; 201.686)

4.4 Kosteneffectiviteit

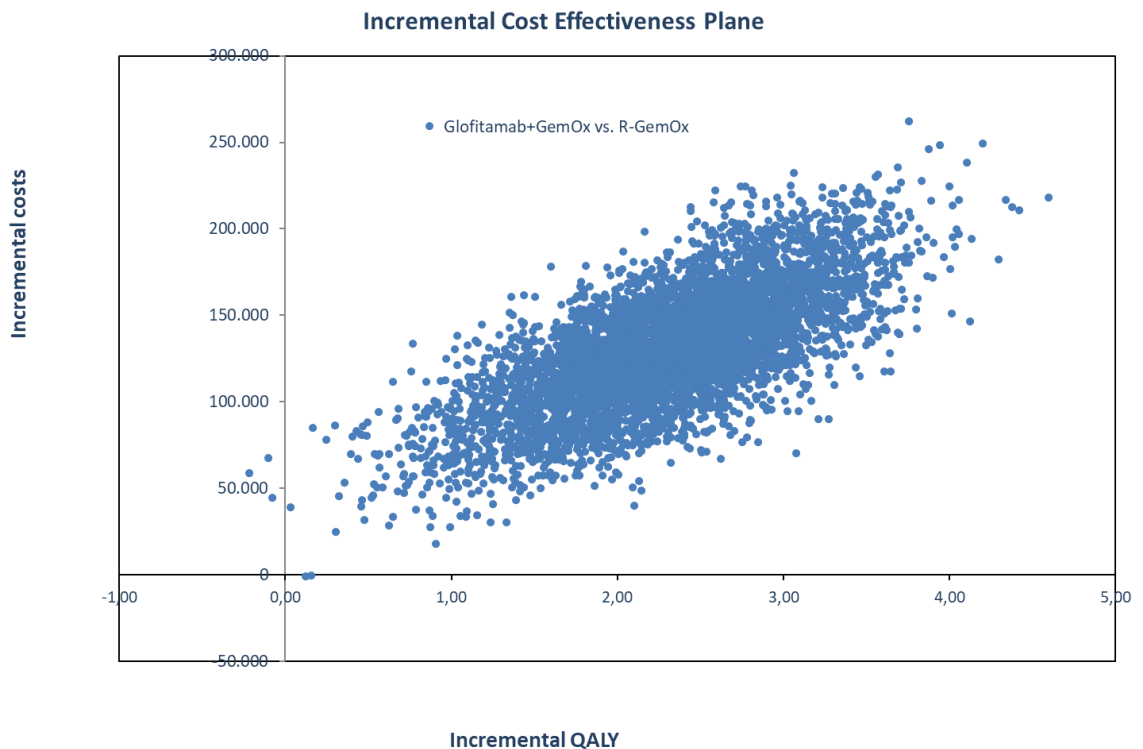
De ICER van de probabilistische base-case analyse van de registratiehouder bedraagt €56.697 per gewonnen QALY (zie Tabel 30). Rekening houdend met een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY bedraagt de incrementele NMB van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx €53.783. Op basis van de deterministische base-case analyse bedraagt de ICER €56.364 per gewonnen QALY.

In Figuur 20 en Figuur 21 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven. De CE-plane laat zien dat er veel spreiding is in de incrementele kosten en effecten. Bijna alle iteraties leveren meer QALYs op tegen een meerprijs (noordoostelijke kwadrant), namelijk 99,9%. In de CEAC is te zien dat bij de geldende referentiewaarde van €80.000/QALY de kans 93% is, dat Glofit-GemOx kosteneffectief is.

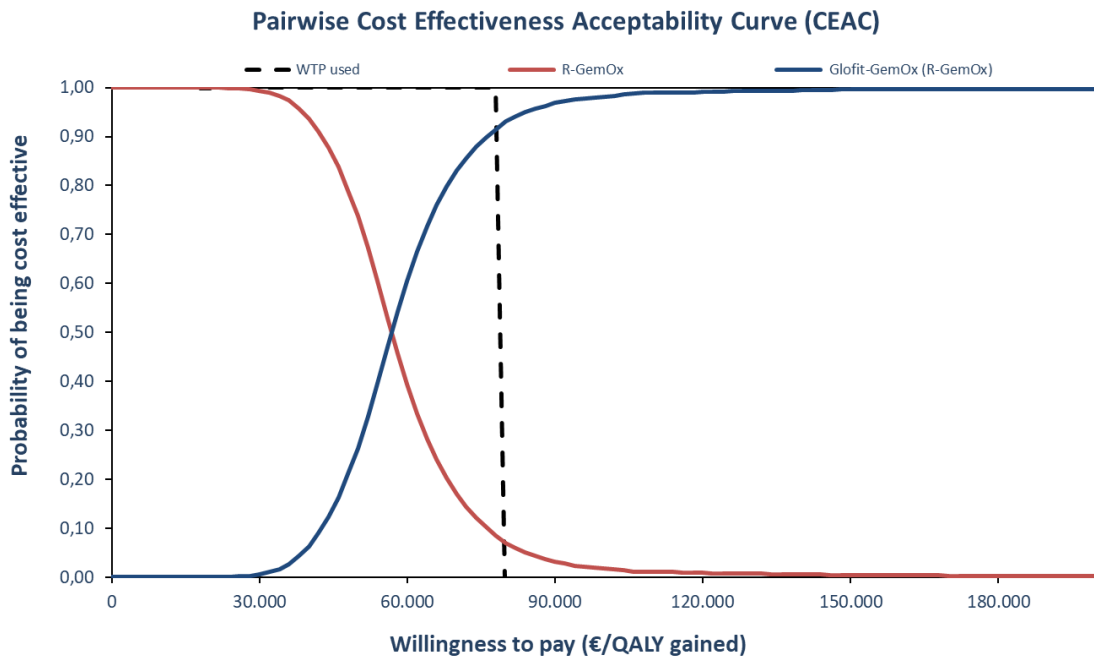
Tabel 30 De ICER en NMB op basis van de probabilistische analyse

Incrementele kosten per gewonnen QALY (probabilistisch)	€ 56.697
Incrementele kosten per gewonnen QALY (deterministisch)	€ 56.364
Incrementele net monetaire waarde	€ 53.783

Figuur 20 CE-plane van de probabilistische analyse



Figuur 21 Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



4.5 Benodigde prijskorting

Op basis van de ingediende base-case is geen prijskorting nodig. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de ICER van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx kosteneffectief. Zoals reeds in het rapport is opgemerkt, kan het Zorginstituut zich niet vinden in een aantal aannames. Dit betreffen de inputparameters van leeftijd, behandelings-effect, ziektegerelateerde zorgkosten en vervolghandelingen na progressie. Daarnaast wordt de achtergrondsterfte in het model niet correct verwerkt. De consequenties van de benodigde modelaanpassingen op de benodigde prijskorting wordt besproken in de discussie.

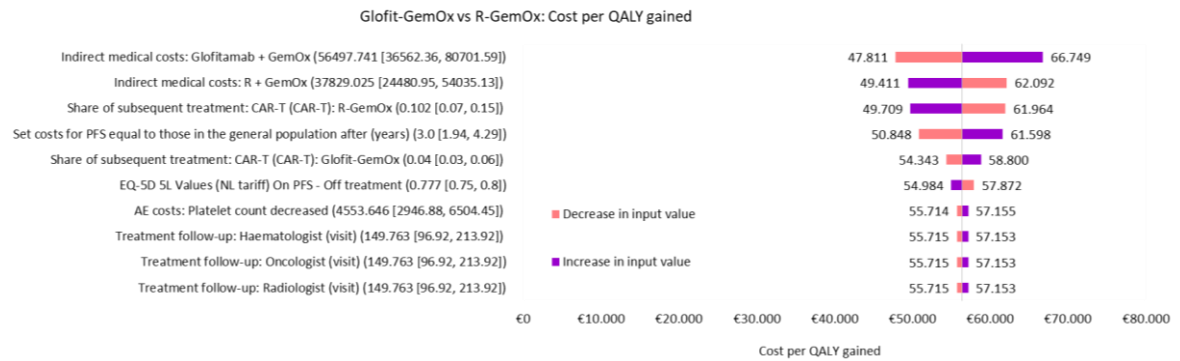
4.6 Onzekerheidsanalyses

4.6.1 Deterministische gevoeligheidsanalyse

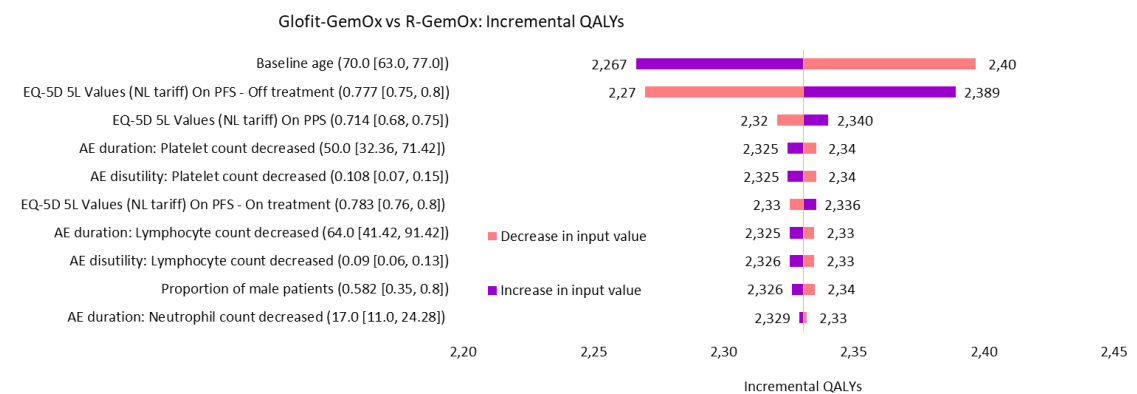
In Figuur 22 zijn de resultaten weergegeven van 10 deterministisch gevarieerde variabelen, die de meeste invloed hebben op de ICER. De indirecte kosten hebben de meeste invloed op de ICER in het model. Daarnaast heeft de registratiehouder de onzekerheid van de variabelen uitgesplitst voor effecten en kosten. Figuur 23 laat zien dat de incrementele effecten vooral gevoelig zijn voor leeftijd en de PFS utiliteiten voor patiënten *off treatment*. Daarbij dient opgemerkt te worden dat in deze analyse de achtergrondsterfte niet correct is verwerkt. Daardoor is de gevoeligheid van leeftijd waarschijnlijk groter dan getoond. Zoals Figuur 24 laat zien, hebben de indirecte medische kosten van Glofit-GemOx en R-GemOx veel invloed op de incrementele kosten die met de behandeling gepaard gaan. Daarnaast hebben het aandeel van patiënten dat na R-GemOx vervolghandelingen krijgt met CAR-T celtherapie, en de aanname dat progressievrije patiënten na 3 jaar geen ziektegerelateerde kosten meer maken ook een grote

invloed op de ICER.

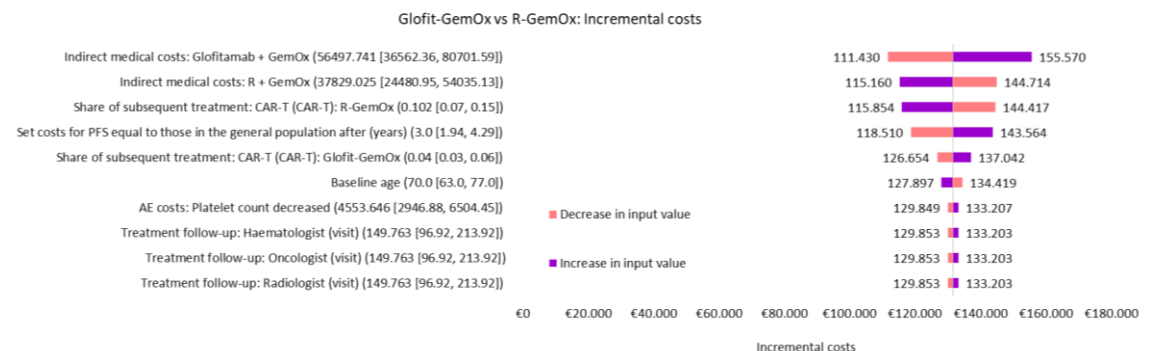
Figuur 22 Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse(ICER)



Figuur 23 Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse (effecten)



Figuur 24 Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse(Kosten)



4.6.2 Scenarioanalyses

Tabel 31 vermeldt een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses. De volgende scenario's hebben de grootste invloed op de ICER:

- Gelijke OS tussen Glofit-GemOx en R-GemOx (scenario 11, +2566%)
- Een tijdshorizon gelijk is aan de duur van de klinische studie (Scenario 2c, +471%)
- Gelijke postprogressie overleving tussen Glofit-GemOx en R-GemOx (scenario 12, gedomineerd)
- Exponentiele distributie als OS-curve (scenario 5g, +135%)

In deze gevallen was de ICER niet kosteneffectief bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY. Ook de scenario's met een hoge disconteringsvoet rapporteerden een ICER boven de

referentiewaarde. De scenario's met gelijke OS (scenario 11) en gelijke PPS (scenario 16) geven naar oordeel van de registratiehouder geen klinisch plausibel beeld van de relatieve effectiviteit van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx. Naar oordeel van het Zorginstituut laten de scenario's zien welk effect de invloed van het oordeel over de representativiteit heeft.

Het Zorginstituut mist daarnaast een scenario waarbij de ziektegerelateerde zorgkosten gedurende het model langer blijven dan 5 jaar. Dit scenario is reëel indien Glofit-GemOx wel tot langere overleving leidt maar patiënten in de klinische praktijk wel langer actief gevolgd moeten worden. Het Zorginstituut heeft zelf in het model de invloed van levenslang ziektegerelateerde zorgkosten voor progressievrije patiënten kunnen onderzoeken. Dit heeft een aanzienlijke invloed op de ICER (91.692/QALY, +62%). Ook leeftijd wordt niet goed onderzocht in scenarioanalyses ondanks dat de deterministische gevoeligheidsanalyse laat zien dat de leeftijd veel invloed heeft op de QALYs.

Tabel 31. Resultaten van scenarioanalyses

	Korte beschrijving scenarioanalyse	ICER	NMB* nieuwe behandeling	NMB* vergelijkende behandeling	Kans op kosten-effectiviteit
	Base case	56.696,78	-4.159,82	-57.942,98	93%
1.	Gezondheidszorgperspectief zonder indirecte kosten in gewonnen levensjaren	48.910,38	49.263,74	-21.006,22	98%
2.	Verschillende varianten van de tijdshorizon - base case = 45 jaar				
	a. Tijdshorizon van 35 jaar	57.430,62	-7.599,57	-57.804,87	94%
	b. Tijdshorizon van 20 jaar	67.094,69	-37.825,58	-62.123,49	79%
	c. Tijdshorizon gelijk aan duur klinische studie (i.e., 3 jaar)	323.756,56	-163.848,67	-83.369,99	0%
	d. Tijdshorizon halverwege de geëxtrapolerde tijdshorizon (i.e., 22,5)	64.934,86	-31.214,54	-61.059,58	83%
3.	Geen discontering van kosten of effecten (0%)				
	a. Kosten: 0%, effecten: 1,5%	61.271,98	-23.711,95	-67.005,15	90%
	b. Kosten: 3%, effecten: 0%	48.263,15	35.285,79	-50.748,72	97%
	c. Kosten: 0%, effecten: 0%	51.996,89	18.183,90	-59.584,61	96%
4.	Discontering van kosten en effecten (1,5 - 6%)				
	a. Kosten: 6%, effecten: 1,5%	53.994,20	8.140,13	-50.907,28	93%
	b. Kosten: 3%, effecten: 0%	87.093,35	-85.276,78	-74.619,75	35%

	6%				
	c. Kosten: 6%, effecten: 6%	81.443,35	-71.532,83	-69.351,04	46%
5.	Alle relevante verdelingen voor extrapolatie time-to-event data (aanpassing geldt voor beide behandelarmen)				
	a. PFS: Exponential	82.848,48	-71.248,20	-64.980,77	39%
	b. PFS: Weibull	75.974,66	-53.981,59	-62.775,40	61%
	c. PFS: Gompertz	45.884,68	40.765,42	-39.964,07	93%
	d. PFS: Log-logistic	59.529,13	-6.763,82	-53.429,90	91%
	e. PFS: Gamma	78.419,40	-60.011,53	-63.492,71	54%
	f. PFS: Generalized gamma	52.591,41	24.209,24	-40.130,76	92%
	g. OS: Exponential	133.286,06	-118.986,05	-75.672,69	3%
	h. OS: Weibull	86.026,02	-83.510,33	-75.502,10	40%
	i. OS: Gompertz	52.603,43	49.380,50	-29.853,70	95%
	j. OS: Log-logistic	59.812,42	-14.897,20	-54.315,96	87%
	k. OS: Gamma	100.194,60	-99.330,13	-76.600,37	19%
	l. OS: Generalized gamma	59.345,95	13.363,08	-26.316,89	80%
6.	Alternatieve bron voor de kwaliteit van leven gegevens	59.110,87	-20.791,85	-66.234,22	89%
7.	Meenemen van kwaliteit van leven mantelzorgers (indien dit wordt beïnvloed door de interventie)	57.390,52	-6.483,48	-58.507,78	92%
8.	Aanname omtrent het rekenen van kosten voor patiënten in langdurige remissie				
	a. Vanaf 2 jaar	52.289,30	9.523,82	-54.668,89	96%
	b. Vanaf 5 jaar	64.521,67	-26.025,78	-61.636,37	83%
9.	Kosten van R-PECC projecteren op de R-GemOx arm	57.876,67	-5.558,95	-56.313,40	92%
10.	Alternatieve utiliteit waardes vlak voor het overlijden	55.007,55	7.968,36	-51.165,26	95%
11.	Glofit-GemOx arm met dezelfde OS als R-GemOx	1.511.335,18	-126.859,33	-58.505,19	0%
12.	Verschillende verdelingen met goede fit voor de behandelarmen in het model				
	a. Glofit-GemOx: gamma, R-GemOx: Log-normal	26.332,77	148.382,49	-57.380,95	100%

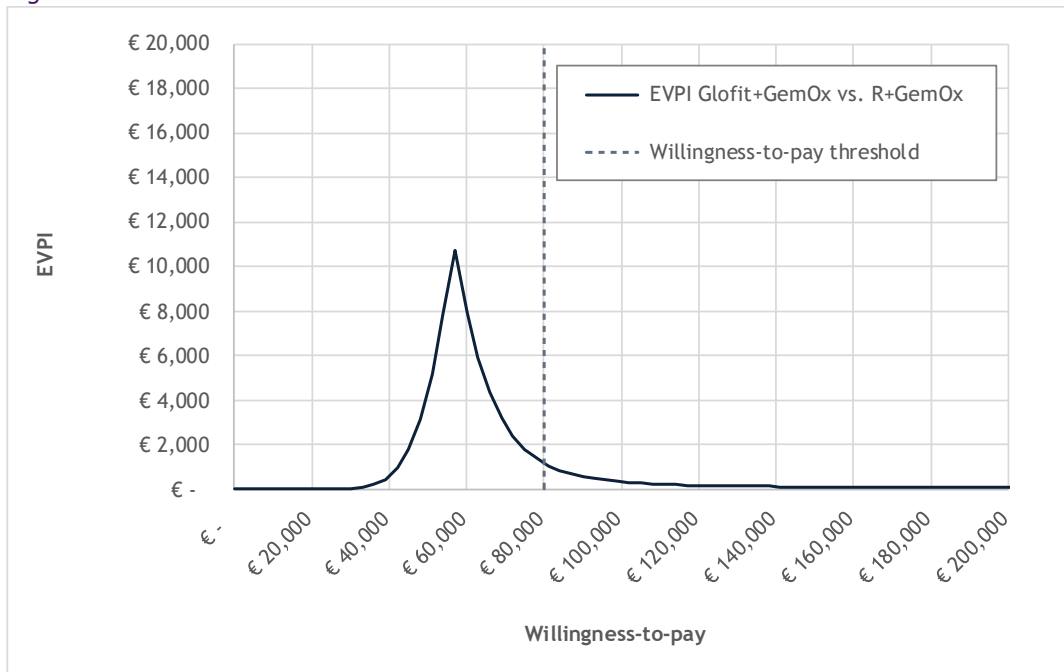
	b. Glofit-GemOx: Log-normal, R-GemOx: Log-logistic	89.606,14	-8.661,36	4.255,83	38%
13.	Arbeidsparticipatie van patiënten is maar de helft van die van de Nederlandse bevolking	56.561,89	-782,78	-54.367,94	93%
14.	Alternatieve varianten van het toepassen van de vervolg behandelkosten				
	a. Niet meenemen van vervolg behandelkosten	68.909,49	-9.003,12	-16.096,31	77%
	b. Gelijke CAR T frequentie tussen beide behandelarmen	66.147,38	-26.578,21	-58.195,94	80%
	c. Glofitamab niet meenemen als vervolgbehandeling	57.476,42	-3.554,44	-55.637,09	92%
15.	Productiviteitsverliezen in het model	55.744,34	3.501,53	-51.584,95	94%
16.	Post progressie overleving gelijkstellen tussen beide behandelarmen	Glofit-GemOx Dominated	-7.652,37	84.934,34	0%
17.	Alternatieve aanname over kwaliteit van leven van patiënten in langdurige remissie	57.093,09	-6.225,10	-57.993,61	93%
18.	<i>Mixture Cure</i> model	61.315,12	56.152,83	21.279,37	65%

*bij een referentiewaarde van [€80.000]

4.6.3 Value of Information (VOI) analyse

De EVPI per patiënt bedraagt €1.147 bij een referentiewaarde van 80.000/QALY. De maximale EVPI bedraagt €10.698 bij een WTP-threshold van €57.000 per QALY (Figuur 25). Deze drempelwaarde komt nagenoeg overeen met het punt in de CEAC waarop Glofit-GemOx en R-GemOx een gelijke kans hebben om de meest kosteneffectieve behandeloptie te zijn. Op dit punt bestaat de meeste onzekerheid over welke behandeling optimaal is en waar de grootste kostenverliezen kunnen ontstaan bij het maken van de verkeerde behandelkeuze. Op basis van de budgetimpactanalyse is aangenomen dat jaarlijks 186 patiënten gebruik zullen maken van Glofit-GemOx voor de behandeling van R/R DLBCL. Over een periode van 5 jaar, met 3% discontering, levert dit een populatie-EVPI op van €1.005.919. Bijlage 5 geeft een overzicht van de resultaten van de EVPPI-analyses.

Figuur 25 EVPI als functie van de referentiewaarde



Afkortingen: EVPI, expected value of perfect information

5 Discussie en conclusie

Voor de verschillende aspecten van de farmaco-economische analyse (modelstructuur, analysetechniek, inputgegevens, validatie, onzekerheidsanalyses en resultaten) heeft het Zorginstituut beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hieronder genoemd.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- De gemiddelde leeftijd van 70 jaar in het model is niet representatief voor de inzet van Glofit-GemOx in de Nederlandse klinische praktijk. Ook de gemiddelde leeftijd (76 jaar) van tweedelijns DLBCL-patiënten, die *ineligible* zijn voor auto-SCT in de Europese NIVEAU studie, leidt door de inclusiecriteria mogelijk tot vertekening van de verwachte inzet in Nederland. De beroepsgroep geeft aan dat de gemiddelde leeftijd van patiënten in de Nederlandse populatie hoger ligt dan 70, maar mogelijk iets lager dan in de NIVEAU studie. Het Zorginstituut acht daarom een gemiddelde van de leeftijd op moment van diagnose (=70 jaar) en de leeftijd in de NIVEAU studie (76 jaar) representatief voor de inzet van Glofit-GemOx in de Nederlandse klinische praktijk. Aanpassing van het model naar een gemiddelde leeftijd van 73 jaar levert een deterministische ICER op van €67.357 (+19%).
- De achtergrondsterfte in het farmaco-economisch model is niet in lijn gebracht met de leeftijd in het model. Hierdoor ontstaat een onrealistisch lange overleving. De deterministische ICER van het model verandert hierdoor van €56.364/QALY naar €64.554/QALY (+15%). Dit is eenvoudig te corrigeren in het model.

Er is (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de door de registratiehouder gekozen extrapolaties van het behandelingseffect van Glofit-GemOx en R-GemOx. De gekozen distributie voor de PFS van R-GemOx komt niet overeen met de geobserveerde resultaten uit STARGLO. De *generalised gamma*, met een gemodelleerde 2-jaars PFS van 16,5%, sluit beter aan bij STARGLO (2-jaars PFS 22%) en is klinisch plausibeler dan de gekozen *lognormal* distributie (2-jaars PFS van 9,7%). Naar oordeel van het Zorginstituut moet voor beide behandelarmen de *generalised gamma* distributie gekozen worden voor PFS. Voor OS acht het Zorginstituut op basis van interne- en externe validatie, visuele fit en statistische fit de *lognormal* (Δ levensjaren=2,7 jaar) en *loglogistic* (Δ levensjaren=2,3 jaar) distributies de klinisch meest plausibele OS-curves. Vanwege het ontbreken van klinische validatie en lange termijn OS-data is het Zorginstituut van mening dat van deze curves de meest conservatieve curve gekozen moet worden. Naar oordeel van het Zorginstituut moet daarom voor beide behandelarmen de *loglogistic* OS-curve gekozen worden. Aanpassing van het geëxtrapolerde behandelingseffect levert een deterministische ICER op van €58.153 /QALY (+3%).
- De registratiehouder veronderstelt dat patiënten die 3 jaar na start van de behandeling nog progressievrij zijn geen ziektegerelateerde kosten meer maken. Het Zorginstituut is onzeker over de periode waarin progressievrije patiënten na behandeling met Glofit-GemOx ziektegerelateerde zorgkosten maken. De beroepsgroep geeft aan vanwege het gebrek aan klinische ervaring met en lange termijn data van behandeling met Glofit-GemOx onzeker te zijn over de follow-up bij patiënten op Glofit-GemOx die langdurig progressievrij blijven. Wel geeft de beroepsgroep aan dat indien patiënten langdurig progressievrij blijven, zij enkel nog gemonitord worden. Vanwege het feit dat de follow-up kosten voor deze patiënten daarbij beperkt zullen zijn acht het Zorginstituut, in lijn met de beoordeling van axicabtagene ciloleucel (axi-cel; Yescarta®), een periode van 5 jaar in progressievrije overleving voldoende representatief voor de klinische praktijk. Aanpassing van deze kosten resulteert in een verhoogde deterministische ICER van €64.142 (+13%).
- De aangenomen vervolgbehandelingkosten voor Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx zijn naar oordeel van het Zorginstituut te optimistisch. De beperkte follow-up in STARGLO kan

leiden tot een onderschatting van de inzet van vervolgbehandelingen na progressie van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx. Met name de inzet van curatieve vervolgbehandelingen (CAR-T celtherapie, auto-SCT en allo-SCT) heeft vanwege de hoge kosten potentieel grote impact op de resultaten. Afhankelijk van het lange termijn behandelingseffect van Glofit-GemOx zullen mogelijk relatief meer patiënten in de Glofit-GemOx arm na progressie nog een vervolgbehandeling ondergaan. Vanwege het ontbreken van lange termijn data over het behandelingseffect van Glofit-GemOx is het Zorginstituut zeer onzeker over de incrementele inzet van curatieve behandelopties (CAR-T, auto-SCT en allo-SCT) na progressie. De beroepsgroep onderschrijft deze onzekerheid en kan hierover geen klinische verwachting uitspreken. Het Zorginstituut concludeert dat het huidige bewijs niet toereikend is om vast te stellen dat vervolgbehandeling na Glofit-GemOx, en dus op langere termijn, minder vaak curatieve behandelingen zal betreffen. Het Zorginstituut acht, vanwege de grote mate van onzekerheid, een conservatievere base case aanname met gelijke curatieve behandelingsfrequenties noodzakelijk. Het toepassen van gelijke vervolgbehandelingfrequenties (CAR-T celtherapie, auto-SCT en allo-SCT) resulteert in een ICER van €65.171 (+15%). In scenarioanalyses kan de invloed van incrementele verschillen in inzet worden onderzocht.

Tot slot is er bij de volgende aspecten een gebrek aan bewijs:

- Er is geen standaard tweede- en derdelijnsbehandeling voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor auto-SCT. In het voorliggende rapport is uitgegaan van een standaardbehandeling bestaande uit chemo-immunotherapie. De registratiehouder heeft vanwege de internationale vergelijking hierbij gekozen voor R-GemOx als proxy. In de context van de farmaco-economische analyse kan het Zorginstituut zich erin vinden dat R-GemOx als proxy wordt genomen voor de vergelijkende behandeling die bestaat uit chemo-immunotherapieën. Door gebrek aan klinisch-wetenschappelijk bewijs blijft het echter onzeker of de effecten gepaard met R-GemOx gelijk zijn aan de effecten van andere chemo-immunotherapieën.
- De follow-up duur van de studie van gemiddeld 20,7 maanden is beperkt. Er is daardoor veel onzekerheid over het lange termijn behandelingseffect, met name voor Glofit-GemOx. Naast de beperkte duur waarop empirische inzichten zijn verkregen was klinische validatie niet goed haalbaar vanwege een gebrek aan valide data én klinische ervaring met Glofit-GemOx. Dit levert extra onzekerheid op over de validiteit van het model.
- De STARGLO resultaten zijn verkregen in een internationale context met veel variatie. Onder andere vanwege de qua omvang beperkte Europese subpopulatie bestaat er onzekerheid over de representativiteit van de effectiviteitsresultaten uit de klinische studie voor de Nederlandse klinische praktijk. Omdat de in de gehele populatie van STARGLO gevonden overleving bij R-GemOx overeenkomt met die van Europese patiënten in de NIVEAU-studie heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen dat de resultaten van STARGLO representatief zijn voor Europa. De registratiehouder heeft een scenarioanalyse uitgewerkt op grond van het geobserveerde behandelingseffect in de Europese en Amerikaanse subpopulatie. In dit scenario wordt Glofit-GemOx gedomineerd door R-GemOx. Het scenario laat zien dat de beleidsconsequenties ten aanzien van het oordeel over de representativiteit van de *overall* STARGLO populatie verstrekkend zijn.

Het Zorginstituut oordeelt dat de achtergrondsterfte in de ingediende base-case niet correct is verwerkt en dat enkele inputwaardes de incrementele kosten en effecten van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx niet goed reflecteren. Dit levert door de bovengenoemde kritiekpunten een te optimistische ICER op. Het Zorginstituut concludeert dat een aangepaste base-case moet voldoen aan de volgende punten om de betrouwbaarheid van de modeluitkomsten te vergroten:

1. Het mortaliteitsrisico dient gebaseerd te zijn op basis van de gemiddelde cohortleeftijd in het model. Deze aanpassing is noodzakelijk om de achtergrondsterfte in het model correct te weerspiegelen.
2. De gemiddelde cohortleeftijd in het model moet aangepast worden naar 73 jaar.
3. Het gemodelleerde behandelingseffect van Glofit-GemOx en R-GemOx moet aangepast worden naar de *generalised gamma* distributie voor PFS en de *loglogistic* distributie voor OS.

4. De duur waarop progressievrije patiënten na behandeling Glofit-GemOx of R-GemOx ziektegerelateerde zorgkosten maken moet aangepast te worden naar 5 jaar.
5. De curatieve vervolghandelfrequenties in de Glofit-GemOx arm moeten gelijk zijn aan de curatieve vervolghandelfrequenties in de R-GemOx arm.

Ook wanneer deze cruciale aanpassingen worden gedaan bestaat er nog veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van Glofit-GemOx, met name vanwege de onzekerheid over het lange termijn incrementele behandelingseffect van Glofit-GemOx ten opzichte van R-GemOx.

Eindconclusie

De registratiehouder rapporteert een ICER van €56.697 per gewonnen QALY. Het Zorginstituut concludeert echter dat de base case van de registratiehouder te optimistisch is. Dit leidt door de bovengenoemde kritiepunten tot een overschatting van het incrementele effect en een onderschatting van de incrementele kosten. Aanpassing van deze inputgegevens leidt tot een farmaco-economische analyse die van voldoende methodologische kwaliteit is en als zodanig bruikbaar voor besluitvorming. De door het Zorginstituut aangepaste base-case resulteert in een ICER van €94.584 per gewonnen QALY. Op basis van deze ICER moet de prijs van Glofit-GemOx met 28% dalen om kosteneffectief te zijn bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 November 2025.

6 Referenties

1. European Medicines Agency. Columvi Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) 2023.
2. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet* 2024; 404: 1940-54. via 10.1016/s0140-6736(24)01774-4.
3. IKNL (2025). NKR cijfers. Incidentie per jaar, Aantal Grootcellige B-cellymfomen. Retrieved 06, 2025, Via https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=98d20994-6af6-4f16-ba44-d4d2a5109dd7.
4. CBS Statline (2023). Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. leeftijdsgroep 65 tot 75 jaar. Via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?ts=1734555337608>.
5. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Via <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
6. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel lymfoom 2023.
7. Held G, Altmann B, Kerkhoff A, et al. R-GemOx Plus Nivolumab Vs R-GemOx As Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Interim Analysis of the Niveau Trial, an International, Randomized Phase 3 Study of the AGMT, GLA, HOVON, Lysa and PLRG. *Blood* 2023; 142: 435-. via 10.1182/blood-2023-172951.
8. Gigacalculators (2024). Body surface area calculator Retrieved 19-12-2024, Via <https://www.gigacalculator.com/calculators/bsa-calculator.php#:~:text=To%20estimate%20the%20body%20surface%20area%20of%20a,to%20square%20feet%2C%20inches%20or%20yards%20as%20needed>.
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Columvi - Variation. 2025 via
10. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066-73. via 10.1200/jco.2013.51.5866.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta) voor de behandeling van lymfeklierkanker 2024.
12. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy) 2020.
13. National Institute of Health and Care Excellence. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. www.nice.org.uk/guidance/ta559, 2019. Via
14. National Institute of Health and Care Excellence. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. www.nice.org.uk/guidance/ta567, 2019. Via
15. National Institute of Health and Care Excellence. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. www.nice.org.uk/guidance/ta649, 2020. Via
16. ZIN. Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta). 2019 via
17. National Institute of Health and Care Excellence. Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments - Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10931/documents/committee-papers-2>, 2024. Via
18. Assouline S, Wiesinger A, Spooner C, et al. Validity of event-free survival as a surrogate endpoint in haematological malignancy: Review of the literature and health technology assessments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 175: 103711. via 10.1016/j.critrevonc.2022.103711.
19. Rutherford M, Lambert P, Sweeting M, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. Available at: <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>. 2020 via
20. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose

- therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98: 1726-31. via 10.3324/haematol.2013.090597.
21. Latimer NR. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. 2013 via https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf
22. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2021; 62: 2161-8. via 10.1080/10428194.2021.1901090.
23. HOVON Lymfoom werkgroep. Vertrouwelijke abstractresultaten NIVEAU studie (NCT03366272) 2025 via
24. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2024. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/publicatie/2024/01/16/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>.
25. Ara R and Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010; 13: 509-18. via 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
26. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta) 2019.
27. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1091-6. via 10.1185/03007991003712258.
28. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 683-90. via 10.1038/sj.bjc.6603326.
29. National Institute of Health and Care Excellence. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (TA559) 2019.
30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 84. via 10.1186/1477-7525-6-84.
31. Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 50. via 10.1186/1477-7525-8-50.
32. Tolley K, Goad C, Yi Y, et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 749-59. via 10.1007/s10198-012-0419-2.
33. Roche. Nederlandse expertvalidatie mantelzorg ten behoeve van pola-BR dossier 2020. 2020. Via
34. Wittenberg E, Ritter GA and Prosser LA. Evidence of spillover of illness among household members: EQ-5D scores from a US sample. *Med Decis Making* 2013; 33: 235-43. via 10.1177/0272989x12464434.
35. Centraal Bureau Statistiek (2024). Jaarmutaties consumentenprijsindex; vanaf 1963. Via <https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/70936ned>.
36. Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PN, et al. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 778-84. via 10.1200/jco.2016.70.0765.
37. 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. via 10.1093/annonc/mdv304.
38. Z-Index. G-Standaard mei 2025.
39. National Institute of Health and Care Excellence. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (TA649) 2020.
40. Hakkaart-van Roijen L, PS, Kanters T., . Kostenhandleiding voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (ZIN): Methodologie en Referentieprijzen. Herziene versie 2024 (verdiepingsmodules). 2024 via
41. Bouwmans C, Janssen J, Huijgens P, et al. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Med Econ* 2009; 12: 164-9. via 10.3111/13696990903149479.

42. Erasmus MC. Erasmus pasanteprijslijst 2025 080057 OVPXXXXXX Diagnostische punctie of biopsie van niet palpabele afwijkingen of organen, onder röntgencontrole 2025.
43. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87. via
44. Erasmus MC. Erasmus pasanteprijslijst 2024 15D867 990061066 Radiotherapie (bestraling) standaard 2024.
45. NZA. DBC-zorgproduct 979003027 Donorselectie van een niet-verwante donor voor een stamceltransplantatie. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003027>.
46. NZA. DBC-zorgproduct 979003026 Selectie en aankoop van stamcellen van een niet-verwante donor voor een stamceltransplantatie. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003026>.
47. NZA. DBC-zorgproduct 979003035 DBC-zorgproduct 979003035 Aankoop van stamcellen van een niet-verwante donor voor een stamceltransplantatie. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003035>.
48. NZA. DBC-zorgproduct 979003010 Transplantatie van stamcellen van een niet-verwante donor of van een familiedonor met gedeeltelijk identieke weefseltypering. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003010>.
49. NZA. DBC-zorgproduct 979003004 Transplantatie van stamcellen van een familiedonor met identieke weefseltypering. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003004>.
50. NZA. DBC-zorgproduct 979003013 Behandeling/ controle na transplantatie van stamcellen van een niet-verwante donor of van een familiedonor met gedeeltelijk identieke weefseltypering. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003013>.
51. NZA. DBC-zorgproduct 979003009 Behandeling/ controle na transplantatie van stamcellen van een familiedonor met identieke weefseltypering. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003009>.
52. NZA. DBC-zorgproduct 979003011 Stimuleren en oogsten van eigen stamcellen voor een stamceltransplantatie met maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003011>.
53. NZA. DBC-zorgproduct 979003016 Stimuleren en oogsten van eigen stamcellen voor een stamceltransplantatie met 6 tot maximaal 28 dagbehandelingen en/of verpleegdagen. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003016>.
54. NZA. DBC-zorgproduct 979003003 Transplantatie van eigen stamcellen. Via <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979003003>.
55. CBS Statline (2024). Arbeidsdeelname; kerncijfers. Netto arbeidsparticipatie totaal mannen en vrouwen 55-65 jaar en 65-75 jaar. 2024 3de kwartaal. 19-12-2024, Via <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/85264NED/table?dl=AFDAE>.
56. CBS Statline (2024). Werkzame beroepsbevolking; arbeidsduur. Gemiddelde arbeidsduur in uren totaal mannen en vrouwen 55-65 jaar en 65-75 jaar. 2024 3de kwartaal. Retrieved 20-12-2024., Via <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/85275NED/table?ts=1734682507374>.
57. CBS Statline (2024). Vacatures; stroomcijfers, seizoengecorrigeerd. . 17-12-2024, Via <https://www.cbs.nl/nl-nl/cijfers/detail/84545NED>.
58. CBS Statline. Arbeidsdeelname; kerncijfers. Netto arbeidsparticipatie totaal mannen en vrouwen 55-65 jaar en 65-75 jaar. 2024 3de kwartaal. Accessed on: 19-12-2024. Available at: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/85264NED/table?dl=AFDAE>. 2024 via
59. CBS Statline. Werkzame beroepsbevolking; arbeidsduur. Gemiddelde arbeidsduur in uren totaal mannen en vrouwen 55-65 jaar en 65-75 jaar. 2024 3de kwartaal. Accessed on: 20-12-2024. Available at: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/85275NED/table?ts=1734682507374>. 2024 via
60. Roche. Roche UK HTA Advisory Board for Glofitamab- GemOx in Relapsed/Refractory DLBCL - Meeting report. 2024 via
61. Betts KA, Thuresson PO, Felizzi F, et al. US cost-effectiveness of polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab in diffuse large B-cell lymphoma. *J Comp Eff Res* 2020; 9: 1003-15. via 10.2217/cer-2020-0057.
62. Patel KK, Isufi I, Kothari S, et al. Cost-effectiveness of polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2020; 61: 3387-94. via 10.1080/10428194.2020.1808208.
63. Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk 2015.

64. Strong M, Oakley JE and Brennan A. Estimating multiparameter partial expected value of perfect information from a probabilistic sensitivity analysis sample: a nonparametric regression approach. *Med Decis Making* 2014; 34: 311-26. via 10.1177/0272989x13505910.
65. CRAN. Flexsurvcure: Flexible Parametric Cure Models. 2025-02-15. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurvcure/index.html> 2025 via

Bijlage 1. Klinische studies

Tabel B1: Klinische studies die gebruikt zijn in de farmaco-economische analyse

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	Aantal patiënten	Interventie en controle	Follow-upduur	Belangrijkste uitkomstmaten	
STARGLO (GO4194) Abramson 2024	Multicenter, gerandomiseerde, open-label, fase-III-studie	274	Patiënten ≥ 18 jaar met histologisch bevestigde R/R DLBCL met ≥ 1 systemische behandelregimes en een ECOG-PS van 0-2.	Interventie: Glofit-GemOx (n=183) Controle: R-GemOx (n=91)	mediaan 20,6 maanden	Primair: OS Secundair: PFS, CRR, DOCR

CRR, complete response rate; DOCR, duration of complete response; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GemOx, gemcitabine oxaliplatine; Glofit, glofitamab; OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving; R, rituximab; R/R DLBCL, recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom

Tabel 32. Overzicht van de gevonden economische evaluaties

1e auteur en jaar van publicatie	Indicatie	Land	Behandelingen	Modelstructuur	Totale effecten per behandeling	Totale kosten per behandeling	ICER
Bastos-Oreiro, 2022	RR DLBCL	Spanje	Axi-cel vs. Tisagenlecleucel	PSM			10,999/LYG en €13,049/QALY
Betts, 2020	RR DLBCL in the 2L+ setting who are ineligible for HSCT	VS	Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab vs. Bendamustine + rituximab	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)			\$35,864 per QALY and \$29,881 per LYG
Calamia, 2021	RR DLBCL who are ineligible for autologous stem-cell transplantation (ASCT)	VS	Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab vs. Tafasitamab + lenalidomide	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	Health outcomes were also higher for this regimen (0.32 QALYs)	this analysis identified higher costs for the tafasitamab + lenalidomide regimen, with a difference of \$220,902	\$649,241/QALY gained
Carey, 2023	RR DLBCL	Ierland	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)			Tisagenlecleucel is not cost-effective, versus salvage chemotherapy (with or without HSCT), for RR DLBCL in Ireland
Cher, 2020	RR DLBCL who are in the 3L+ setting	Singapore	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy	Hybride decision tree (treatment model), PSM (3 toestanden: progressie-vrij,			(\$320,200/LYG and \$508,531/QALY)

				post-progressie, dood)		
Choe, 2022	RR DLBCL after ≥1 line of therapy	VS	Axi-cel (2L) Tisagenlecleucel (2L and 3L+) vs. SOC	Hybride decision tree (treatment model), PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)		\$150,000 per QALY
Choe, 2024	Adult patients with RR DLBCL	VS	Liso-cel (2L) vs. SOC	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)		\$99,669 per QALY from a healthcare sector perspective and \$68,212 per QALY from a societal perspective
Cummings-Joyner, 2022	RR DLBCL	VS	Axi-cel of Liso-cel vs. Tisagenlecleucel	Decision tree (the model incorporated CRS and neurological events in inpatient and outpatient settings)	In comparison with tisagenlecleucel or liso-cel, axi-cel provided greater QALY (7.240 versus 5.005 and 7.705 versus 5.898, respectively) and life-year gains (9.251 versus 6.568 and 9.787 versus 7.460, respectively)	tisagenlecleucel and liso-cel (ICER/QALY: \$8,946 and \$24,506, respectively)
Garcia-Sancho, 2024	RR LBCL	Spanje	Axi-cel (2L) vs. SOC	PSM (3 hoofd-toestanden: progressie-vrij	In comparison with SOC, axi-cel provided greater	ICER/QALY: 47,308 EUR

				[op/van behandeling], post- progressie [op volgende behandeling, van behandeling af], dood)	QALY (7.85 vs 6.04, respectively) and life-year gains (10 vs 8.28, respectively)			
Hillis, 2022	Adult patients with RR DLBCL in the 3L+ setting	Canada	Axi-cel vs. BSC (cyclophosphamide, etoposide, and gemcitabine)	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)				\$132,747 per QALY
Kambhampati 2022	Adult (mean age, 65 years) patients with RR DLBCL who either had primary refractory disease or early relapse (<12 months from initial therapy)	VS	Axi-cel (2L) vs. SOC	Markov model				-
Kelkar, 2023	High-risk patients with DLBCL	VS	Axi-cel (2L) of Liso-cel (2L) vs. SOC	State transition, microsimulation 3 toestanden: 2L-PFS, post-progressie, ≥3L-PFS, dood				-
Kuruville, 2025	Patiënten met RR LBCL die voldeden aan de ZUMA-7 inclusiecriteria	Canada	Axi-cel (2L)	SOC	PSM	Levenslang	Betalert	
Kymes, 2012	Patients with relapsed DLBCL undergoing HSCT	VS	G-CSF + plerixafor vs. G-CSF alone	Markov model				ICER/QALY: \$14,574

Li, 2022	Adult patients with RR DLBCL in the 3L+ setting	China	Axi-cel vs. Salvage chemotherapy (R-DHAP)	Decision tree, semi-Markov PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	axi-cel was found to not be cost-effective at a WTP threshold of \$31,320/QALY
Li, 2023	Adult patients with RR LBCL in the 2L setting	China, VS	Axi-cel (2L) vs. SOC	Decision tree, semi-Markov PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	When compared to standard chemotherapy, axi-cel was found not to be cost-effective as 2L for treating DLBCL in China. However, axi-cel showed a cost-effectiveness advantage as a 2L treatment for DLBCL in the US
Lin, 2019	Patients with RR DLBCL in the 3L+ setting	VS	Axi-cel vs. Tisagenlecleucel	Markov model	40% 5-year PFS results in an ICER of \$129,000/QALY but for a 30% 5-year PFS, the ICER was \$159,000/QALY
Liu, 2021	Patients with RR LBCL in the 3L+ setting	VS	Axi-cel vs. Tisagenlecleucel	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	Axi-cel was cost-effective compared with tisagenlecleucel as axi-cel dominated tisagenlecleucel

Loftager, 2023	Patients with RR LBCL in the 2L setting	Zweden	Axi-cel (2L) vs. SOC	PSM (3 hoofd-toestanden: progressie-vrij [op/van behandeling], post-progressie [op volgende behandeling, van behandeling af], dood)	Over a lifetime horizon of 50 years, 2L treatment with axi-cel was shown to be cost-effective when compared to SOC
Masucci, 2024	RR LBCL in the 3L+ setting	Canada	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy	DES (3 hoofd-toestanden progressie-vrij, post-progressie, langetermijn remissie)	At a WTP threshold of \$100,000/QALY, tisa-cel was found not to be cost-effectives when compared to salvage chemotherapy
Moradi-Lakeh, 2021	Patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia and adult RR DLBCL in the 3L+ setting	Zwitserland	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie/relapsed, dood)	The ICER value was CHF113,179/QALY at hypothetical WTP thresholds of CHF100,000–150,000/QALY gained
Oluwole, 2022	adult patients with RR LBCL in the 3L+ setting	VS	Axi-cel vs. Liso-cel	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	\$7,843/QALY
Oluwole, 2024a [Update of the CUA reported by Liu 2021	Patients with RR LBCL in the 3L+ setting	VS	Axi-cel vs. Tisagenlecleucel	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	When compared to tisa-cel, axi-cel was cost-effective at a

	(23); including longer-term follow-up data from ZUMA-1 and JULIET]							WTP threshold of \$150,000/QALY
Oluwole, 2024b [Update of the CUA reported by Perales, 2022(7); including longer-term follow-up data from ZUMA-7]	Evaluated axi-cel versus SOC as a 2L treatment of RR DLBCL	VS	Axi-cel (2L) vs. SOC	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)				When compared to SOC, axi-cel was cost-effective with an incremental cost-effectiveness ratio of \$98,040/QALY (using a WTP threshold of \$150,000/QALY)
Oluwole, 2025	Patiënten met RR LBCL die 2L-therapieën ontvangen	VS	Axi-cel	Liso-cel	Beslisboom en PSM	Levenslang (50 jaar)	Betaler	
Parker, 2023	RR LBCL in the 3L+ setting	VS	Liso-cel vs. Axi-cel of Tisagenlecleucel	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)				When compared to axi-cel and tisa-cel, liso-cel was cost-effective in RR DLBCL in the 3L+ setting
Patel, 2020	Patients with RR DLBCL after a median of 2 lines of prior therapy and who were ineligible for HSCT	VS	Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab vs. Bendamustine + rituximab	Markov model (s toestanden voor elke arm: in behandeling, post-progressie, dood)				\$52,519/QALY
Patel, 2025	Patiënten met DLBCL die 2L- of 3L-therapieën ontvangen	VS	Axi-cel	"ASCT, Polatuzumab vedotin +	DES	Levenslang (50 jaar)	Betaler	

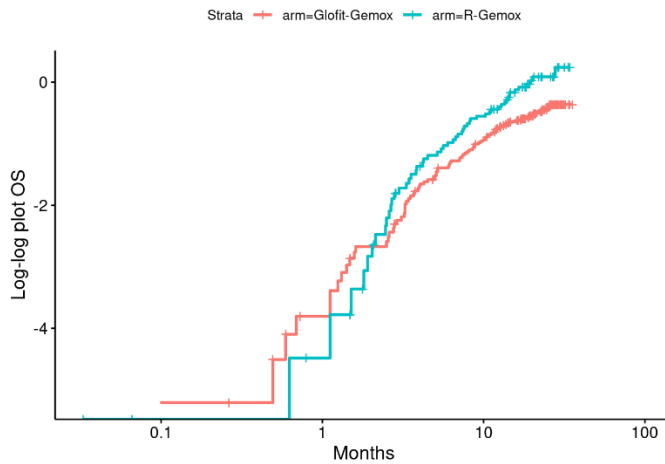
				bendamustine + rituximab, Tafa-len, R-GemOx (2L)", "Salvage chemotherapie, BsAbs, glofitamab en epcoritamab (3L)"	
Perales, 2022	RR LBCL in the 2L setting	VS	Axi-cel (2L) vs. SOC	PSM (3 hoofdtoestanden: progressie-vrij [op/van behandeling], post-progressie [op volgende behandeling, van behandeling af], dood)	When compared to SOC, axi-cel was shown to be cost-effective in RR LBCL patients in the 2L setting
Qi, 2021	RR DLBCL in the 3L+ setting	VS	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	\$78,652/QALY
Roth, 2018	RR LBCL meeting ZUMA-1 inclusion criteria in the 3L+ settings	VS	Axi-cel vs. Salvage chemotherapy	PSM	\$58,146/QALY
Tsutsue, 2024a	RR LBCL in 2L+ setting	Japan	Axi-cel vs. Liso-cel of Tisagenlecleucel	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	When compared to tisa-cel and liso-cel, axi-cel was cost-effective in patients with RR LBCL in the 2L+ setting

Tsutsue, 2024b	RR LBCL in the 2L setting	Japan	Axi-cel (2L) vs. SOC	PSM (3 hoofd-toestanden: progressie-vrij [op/van behandeling], post-progressie [op volgende behandeling, van behandeling af], dood)	When compared to SOC, axi-cel generated higher QALYs (8.69 vs 6.63)	\$23,590.34
Wakase, 2021	RR DLBCL who were ineligible for, or relapsed after, ASCT	Japan	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie/relapsed, dood)		¥5,476,496/QALY
Wang, 2017	patients with newly diagnosed DLBCL, patients with palliative care, and 2L (with and without ASCT) and 3L treatment	VK	Initial decision to administer 1L chemotherapy for curative intent vs. Manage supportively with a palliative approach	DES		£1,535 per LY
Wang, 2021	RR DLBCL in the 3L+ setting	Singapore	Tisagenlecleucel vs. Salvage chemotherapy with or without HSCT	PSM (3 toestanden: progressie-vrij, post-progressie, dood)	2.78 QALYs	SGD8,477
Whittington, 2019	RR B-cell lymphoma	VS	Axi-cel vs. Chemotherapy	Semi-Markov PSM (3 toestanden: levend en reageert op behandeling, levend en reageert niet op behandeling, dood)		\$896,600/QALY

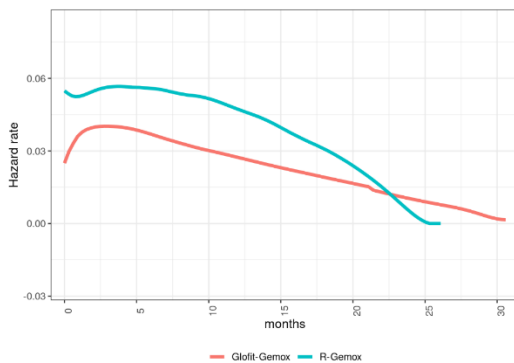
Wu, 2023	DLBCL in 2L+ setting	China	Liso-cel of Tisagenlecleucel of Axi-cel vs. SOC (with or without ASCT)	Markov model			CNY257,240/QALY
Yamamoto, 2025 †	Patiënten met DLBCL die refractair waren of die terugvielen binnen 12 maanden na de initiële immunochemotherapie, 60 jaar oud zonder comorbiditeiten die hen zouden verhinderen ASCT, CAR-T, of andere vergelijkbare behandelingen te ontvangen	Japan en VS	Onmiddellijke CAR-T (ging direct over tot CAR-T)	Late CAR-T (begonnen met ASCT voor patiënten die reageerden op platina-gebaseerde chemo-immunotherapie en snel overgeschakeld naar CAR-T wanneer patiënten niet reageerden of terugvielen)	Markov-model	Levenslang	Betaler
Zheng, 2025	Volwassen patiënten met RR DLBCL, niet in aanmerking komend voor ASCT en die ≥ 1L lijn van therapie hadden ontvangen	China	Glofit-GemOx	R-GemOx	PSM	10 jaar	Betalert

Bijlage 2. Tabellen en figuren survivaalextrapolaties

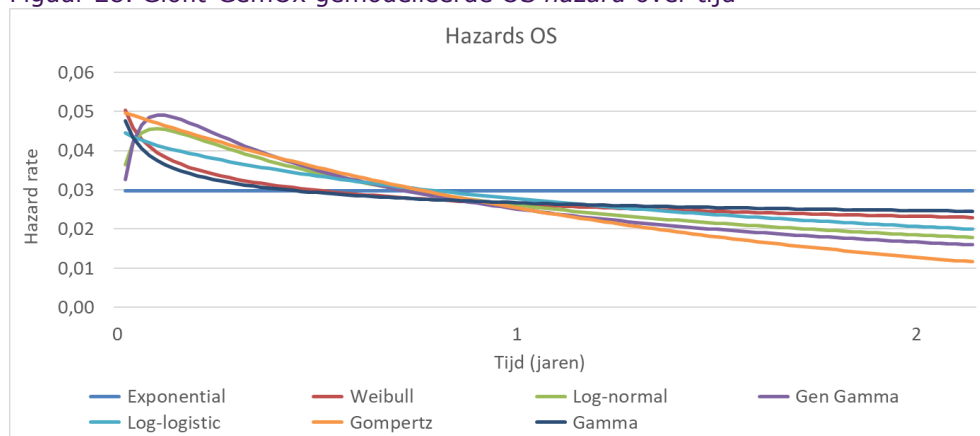
Figuur 26 Log-cumulative hazards plot van OS: Glofit-GemOx en R-GemOx



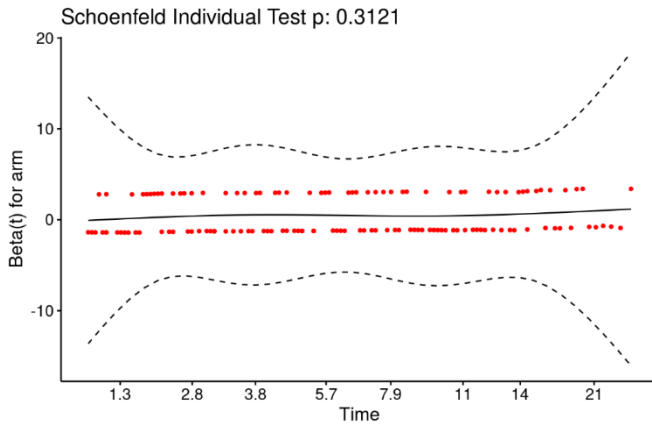
Figuur 27 Hazard functie over de tijd van OS: Glofit-GemOx en R-GemOx.



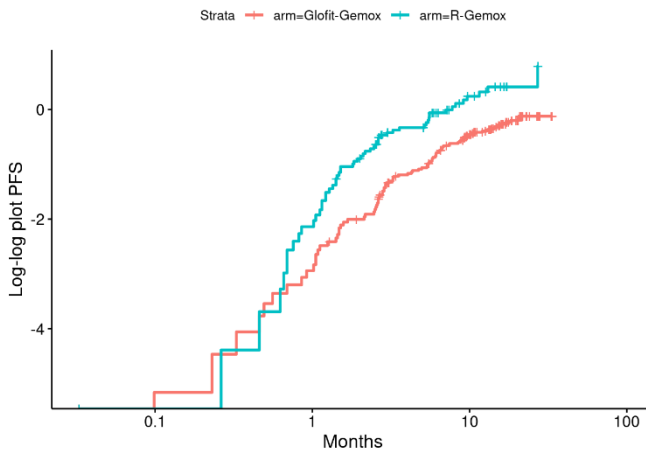
Figuur 28. Glofit-GemOx gemodelleerde OS hazard over tijd



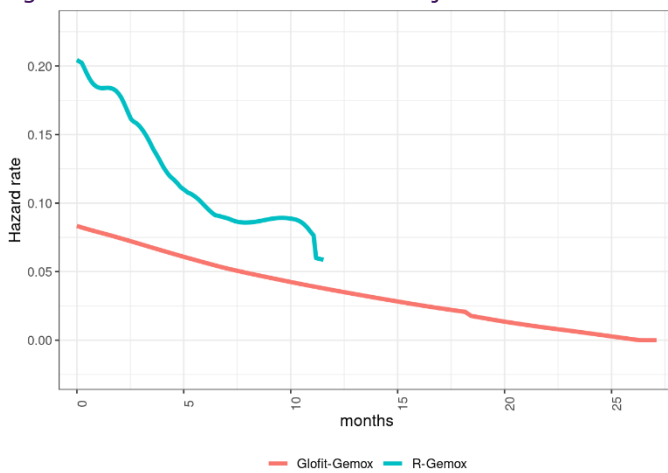
Figuur 29 Schoenfeld-residuen plots van OS: Glofit-GemOx en R-GemOx.
Global Schoenfeld Test p: 0.3121



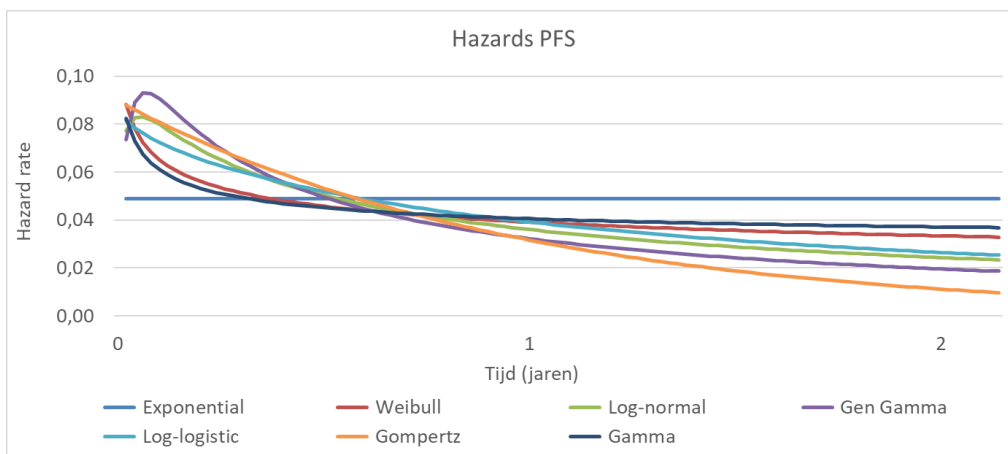
Figuur 30. Log-cumulative hazards plot van PFS: Glofit-GemOx en R-GemOx.



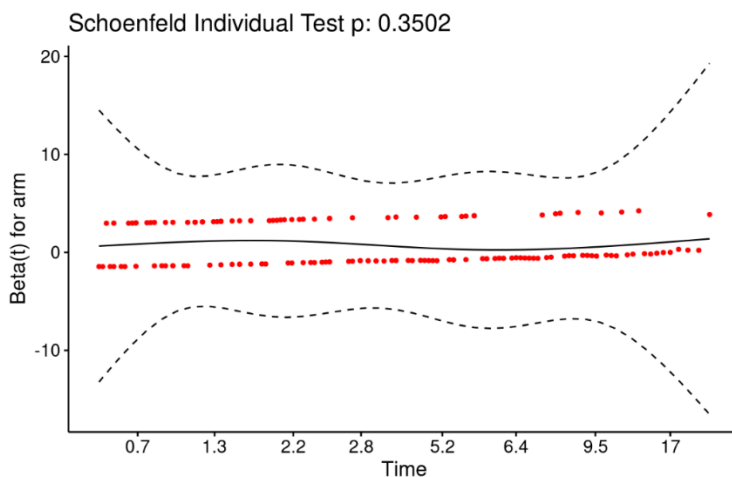
Figuur 31. Hazard functie over de tijd van PFS: Glofit-GemOx en R-GemOx.



Figuur 32. Glofit-GemOx PFS *hazard* over tijd



Figuur 33 Schoenfeld-residuen plots van PFS: Glofit-GemOx en R-GemOx.
Global Schoenfeld Test p: 0.3502



Bijlage 3. Inputparameters voor deterministische gevoeligheidsanalyse en probabilistische analyse

Tabel 33. Parameterwaarden die worden gebruikt in de deterministische onzekerheidsanalyse en probabilistische analyse

Parameter	Base-case waarde	Probabilistische gevoeligheidsanalyse		Deterministische gevoeligheidsanalyse	
		SE	Distributie	Ondergrens	Bovengrens
Baseline age	67,43	3,44	Custom	60,69	74,17
Baseline body weight	78,40	15,68	Normal	47,67	109,13
Baseline height	172,50	8,80	Custom	155,25	189,75
Proportion of male patients	0,58	0,12	Beta	0,35	0,80
First cycle (cost per treatment) 'Intraveneuze toediening ziekenhuis' Glofitamab+GemOx	186,25	37,25	Gamma	120,53	266,04
First cycle (cost per treatment) 'Verpleegkundige voor IV toediening (aanname)' Glofitamab+GemOx	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
First cycle (cost per treatment) 'Intraveneuze toediening ziekenhuis' Rituximab + GemOx	186,25	37,25	Gamma	120,53	266,04
First cycle (cost per treatment) 'Verpleegkundige voor IV toediening (aanname)' Rituximab + GemOx	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Subsequent cycles (cost per treatment) 'Intraveneuze toediening ziekenhuis' Glofitamab+GemOx	186,25	37,25	Gamma	120,53	266,04
Subsequent cycles (cost per treatment) 'Verpleegkundige voor IV toediening (aanname)' Glofitamab+GemOx	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Subsequent cycles (cost per treatment) 'Intraveneuze toediening ziekenhuis' Rituximab + GemOx	186,25	37,25	Gamma	120,53	266,04
Subsequent cycles (cost per treatment) 'Verpleegkundige voor IV toediening (aanname)' Rituximab + GemOx	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Administration of CAR-T cell therapies	43.114,58	8.622,92	Gamma	27.901,48	61.585,04

Glofitamab monitoring costs*	364,88	72,98	Gamma	236,13	521,19
% of pts experiencing Grade ≥2 CRS	0,13	0,03	Beta	0,08	0,18
Professional and social services: Hospice (day)	7.381,76	1.476,35	Gamma	4.777,09	10.544,13
Health care professionals and hospital resource use: Oncologist (visit)	149,76	29,95	Gamma	96,92	213,92
Health care professionals and hospital resource use: Haematologist (visit)	149,76	29,95	Gamma	96,92	213,92
Health care professionals and hospital resource use: Radiologist (visit)	149,76	29,95	Gamma	96,92	213,92
Health care professionals and hospital resource use: Nurse (visit)	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Health care professionals and hospital resource use: Specialist nurse (visit)	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Health care professionals and hospital resource use: GP (visit)	47,17	9,43	Gamma	30,53	67,38
Health care professionals and hospital resource use: District nurse (visit)	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Health care professionals and hospital resource use: CT scan	204,77	40,95	Gamma	132,51	292,49
Health care professionals and hospital resource use: Inpatient day	364,88	72,98	Gamma	236,13	521,19
Health care professionals and hospital resource use: Palliative care team	2.031,95	406,39	Gamma	1.314,97	2.902,45
Treatment follow-up: Full blood counts	4,07	0,81	Gamma	2,63	5,81
Treatment follow-up: LDH	4,07	0,81	Gamma	2,63	5,81
Treatment follow-up: Liver function	4,07	0,81	Gamma	2,63	5,81
Treatment follow-up: Renal function	4,07	0,81	Gamma	2,63	5,81
Treatment follow-up: Immunoglobulin	4,07	0,81	Gamma	2,63	5,81
Treatment follow-up: Calcium phosphate	4,07	0,81	Gamma	2,63	5,81
Treatment follow-up: Haematologist (visit)	149,76	29,95	Gamma	96,92	213,92

Treatment follow-up: Oncologist (visit)	149,76	29,95	Gamma	96,92	213,92
Treatment follow-up: Nurse (visit)	42,71	8,54	Gamma	27,64	61,00
Treatment follow-up: Radiologist (visit)	149,76	29,95	Gamma	96,92	213,92
Treatment follow-up: GP (visit)	47,17	9,43	Gamma	30,53	67,38
Mantelzorg	20,48	4,10	Gamma	13,25	29,25
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Hospice (day)	0,02	0,00	Gamma	0,01	0,03
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Oncologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Haematologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Radiologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Specialist nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state on treatment): GP (visit)	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71
Used value (Resource use of PFS state on treatment): District nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state on treatment): CT scan	0,27	0,05	Gamma	0,18	0,39
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Inpatient day	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,09
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Full blood counts	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state on treatment): LDH	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Liver function	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Renal function	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Immunoglobulin	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state on treatment):	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08

state on treatment): Calcium phosphate					
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Haematologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Oncologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state on treatment): Radiologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state on treatment): GP (visit)	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Hospice (day)	0,00	0,00	Gamma	0,00	0,01
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Oncologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Haematologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Radiologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Specialist nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state off treatment): GP (visit)	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71
Used value (Resource use of PFS state off treatment): District nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state off treatment): CT scan	0,27	0,05	Gamma	0,18	0,39
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Inpatient day	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,09
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Full blood counts	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state off treatment): LDH	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08

Used value (Resource use of PFS state off treatment): Liver function	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Renal function	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Immunoglobulin	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Calcium phosphate	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,08
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Haematologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Oncologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Nurse (visit)	1,17	0,23	Gamma	0,76	1,67
Used value (Resource use of PFS state off treatment): Radiologist (visit)	0,61	0,12	Gamma	0,40	0,88
Used value (Resource use of PFS state off treatment): GP (visit)	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71
Used value (Resource use of progression state): Hospice (day)	0,02	0,00	Gamma	0,01	0,03
Used value (Resource use of progression state): Oncologist (visit)	0,33	0,07	Gamma	0,21	0,47
Used value (Resource use of progression state): Haematologist (visit)	0,33	0,07	Gamma	0,21	0,47
Used value (Resource use of progression state): Radiologist (visit)	0,33	0,07	Gamma	0,21	0,47
Used value (Resource use of progression state): Nurse (visit)	0,62	0,12	Gamma	0,40	0,89
Used value (Resource use of progression state): Specialist nurse (visit)	0,62	0,12	Gamma	0,40	0,89
Used value (Resource use of progression state): GP (visit)	0,82	0,16	Gamma	0,53	1,18
Used value (Resource use of progression state): District nurse (visit)	0,62	0,12	Gamma	0,40	0,89
Used value (Resource use of progression state): CT scan	0,15	0,03	Gamma	0,10	0,21

Used value (Resource use of progression state): Inpatient day	0,06	0,01	Gamma	0,04	0,09
Used value (Resource use of progression state): Palliative care team	0,02	0,00	Gamma	0,01	0,03
Used value (Resource use of progression state): Full blood counts	0,08	0,02	Gamma	0,05	0,11
Used value (Resource use of progression state): LDH	0,08	0,02	Gamma	0,05	0,11
Used value (Resource use of progression state): Liver function	0,08	0,02	Gamma	0,05	0,11
Used value (Resource use of progression state): Renal function	0,08	0,02	Gamma	0,05	0,11
Used value (Resource use of progression state): Immunoglobulin	0,08	0,02	Gamma	0,05	0,11
Used value (Resource use of progression state): Calcium phosphate	0,08	0,02	Gamma	0,05	0,11
Used value (Resource use of progression state): Haematologist (visit)	0,33	0,07	Gamma	0,21	0,47
Used value (Resource use of progression state): Oncologist (visit)	0,33	0,07	Gamma	0,21	0,47
Used value (Resource use of progression state): Nurse (visit)	0,62	0,12	Gamma	0,40	0,89
Used value (Resource use of progression state): Radiologist (visit)	0,33	0,07	Gamma	0,21	0,47
Used value (Resource use of progression state): GP (visit)	0,82	0,16	Gamma	0,53	1,18
Used value (Resource use of progression state): Mantelzorg	6,44	1,29	Gamma	4,17	9,20
One off progression-costs: ECG	172,99	34,60	Gamma	111,95	247,10
One off progression-costs: MUGA	376,24	75,25	Gamma	243,48	537,42
One off progression-costs: MRI	290,81	58,16	Gamma	188,20	415,40
One off progression-costs: PET-CT	1.400,00	280,00	Gamma	906,01	1.999,77
One off progression-costs: Bone marrow biopsy	704,96	140,99	Gamma	456,21	1.006,97
Proportion of patients requiring resource ECG	0,21	0,04	Beta	0,14	0,30

Proportion of patients requiring resource MUGA	0,32	0,06	Beta	0,20	0,46
Proportion of patients requiring resource MRI	0,02	0,00	Beta	0,01	0,02
Proportion of patients requiring resource PET-CT	0,12	0,02	Beta	0,08	0,17
Proportion of patients requiring resource Bone marrow biopsy	0,25	0,05	Beta	0,16	0,35
Working days lost in PFS per week	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43
Working days lost in PD per week	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43
Hours worked per year (working people)	1.332,25	266,45	Gamma	862,16	1.902,99
Unemployment (%)	0,52	0,10	Beta	0,31	0,72
Costs non-working hour (€)	43,44	8,69	Gamma	28,11	62,05
Kilometers per visit (one-way)	7,10	1,42	Gamma	4,59	10,14
Cost per kilometer (€)	0,27	0,05	Gamma	0,18	0,39
Parking cost (€)	4,27	0,85	Gamma	2,76	6,10
Travel frequency in PFS (in model cycle)	0,50	0,10	Gamma	0,32	0,71
Travel frequency in Progression (in model cycle)	0,82	0,16	Gamma	0,53	1,18
Indirect medical costs: Glofitamab + GemOx	56.497,74	11.299,55	Gamma	36.562,36	80.701,59
Indirect medical costs: R + GemOx	37.829,03	7.565,81	Gamma	24.480,95	54.035,13
EQ-5D 5L Values (NL tariff) On PFS - On treatment	0,78	0,01	Beta	0,76	0,80
EQ-5D 5L Values (NL tariff) On PFS - Off treatment	0,78	0,01	Beta	0,75	0,80
EQ-5D 5L Values (NL tariff) On PPS	0,71	0,02	Beta	0,68	0,75
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) ON TX ≤ 10 weeks before death	0,74	0,03	Beta	0,69	0,80
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) ON TX > 10 & ≤ 30 weeks before death	0,75	0,02	Beta	0,71	0,78

Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) ON TX > 30 & ≤ 60 weeks before death	0,79	0,01	Beta	0,76	0,82
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) ON TX > 60 weeks before death	0,79	0,01	Beta	0,77	0,82
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) OFF TX ≤ 10 weeks before death	0,72	0,02	Beta	0,69	0,76
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) OFF TX > 10 & ≤ 30 weeks before death	0,76	0,01	Beta	0,74	0,79
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) OFF TX > 30 & ≤ 60 weeks before death	0,78	0,01	Beta	0,75	0,80
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) OFF TX > 60 weeks before death	0,80	0,02	Beta	0,76	0,83
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) cutoff_1	10,00	2,00	Normal	6,08	13,92
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) cutoff_2	30,00	6,00	Normal	18,24	41,76
Proximity to death utilities (based on EQ-5D 5L [NL tariff], Longworth et al 2014) cutoff_3	60,00	12,00	Normal	36,48	83,52
AE disutility: Anaemia	0,12	0,02	Beta	0,08	0,17
AE disutility: CRS	0,76	0,15	Beta	0,41	0,97
AE disutility: Diarrhoea	0,10	0,02	Beta	0,07	0,15
AE disutility: Febrile neutropenia	0,15	0,03	Beta	0,10	0,21
AE disutility: Leukopenia	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13
AE disutility: Lymphopenia	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13
AE disutility: Lymphocyte count decreased	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13
AE disutility: Neutrophil count decreased	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13
AE disutility: Neutropenia	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13

AE disutility: Pneumonia	0,20	0,04	Beta	0,13	0,28
AE disutility: Platelet count decreased	0,11	0,02	Beta	0,07	0,15
AE disutility: Sepsis	0,15	0,03	Beta	0,10	0,21
AE disutility: Thrombocytopenia	0,11	0,02	Beta	0,07	0,15
AE disutility: Vomiting	0,04	0,01	Beta	0,03	0,06
AE disutility: White blood cell count decreased	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13
AE duration: Anaemia	16,00	3,20	Gamma	10,35	22,85
AE duration: CRS	4,00	0,80	Gamma	2,59	5,71
AE duration: Diarrhoea	37,00	7,40	Gamma	23,94	52,85
AE duration: Febrile neutropenia	6,00	1,20	Gamma	3,88	8,57
AE duration: Leukopenia	10,00	2,00	Gamma	6,47	14,28
AE duration: Lymphopenia	88,00	17,60	Gamma	56,95	125,70
AE duration: Lymphocyte count decreased	64,00	12,80	Gamma	41,42	91,42
AE duration: Neutrophil count decreased	17,00	3,40	Gamma	11,00	24,28
AE duration: Neutropenia	9,00	1,80	Gamma	5,82	12,86
AE duration: Pneumonia	3,00	0,60	Gamma	1,94	4,29
AE duration: Platelet count decreased	50,00	10,00	Gamma	32,36	71,42
AE duration: Sepsis	13,00	2,60	Gamma	8,41	18,57
AE duration: Thrombocytopenia	28,00	5,60	Gamma	18,12	40,00
AE duration: Vomiting	72,00	14,40	Gamma	46,59	102,85
AE duration: White blood cell count decreased	40,00	8,00	Gamma	25,89	57,14
AE costs: Anaemia	2.423,06	484,61	Gamma	1.568,08	3.461,11
AE costs: CRS	6.646,24	1.329,25	Gamma	4.301,10	9.493,52
AE costs: Diarrhoea	3.627,89	725,58	Gamma	2.347,78	5.182,10
AE costs: Febrile neutropenia	3.794,53	758,91	Gamma	2.455,62	5.420,12

AE costs: Leukopenia	1.745,28	349,06	Gamma	1.129,46	2.492,97
AE costs: Lymphopenia	1.745,28	349,06	Gamma	1.129,46	2.492,97
AE costs: Lymphocyte count decreased	1.727,96	345,59	Gamma	1.118,25	2.468,23
AE costs: Neutrophil count decreased	1.727,96	345,59	Gamma	1.118,25	2.468,23
AE costs: Neutropenia	1.727,96	345,59	Gamma	1.118,25	2.468,23
AE costs: Pneumonia	3.627,89	725,58	Gamma	2.347,78	5.182,10
AE costs: Platelet count decreased	4.553,65	910,73	Gamma	2.946,88	6.504,45
AE costs: Sepsis	3.627,89	725,58	Gamma	2.347,78	5.182,10
AE costs: Thrombocytopenia	4.553,65	910,73	Gamma	2.946,88	6.504,45
AE costs: Vomiting	4.049,86	809,97	Gamma	2.620,85	5.784,83
AE costs: White blood cell count decreased	1.727,96	345,59	Gamma	1.118,25	2.468,23
Occurrence Anaemia: Glofitamab+GemOx	24,00	0,06	Gamma	23,88	24,12
Occurrence Lymphocyte count decreased: Glofitamab+GemOx	24,00	0,14	Gamma	23,73	24,28
Occurrence Neutrophil count decreased: Glofitamab+GemOx	58,00	0,18	Gamma	57,64	58,36
Occurrence Neutropenia: Glofitamab+GemOx	36,00	0,18	Gamma	35,65	36,35
Occurrence Platelet count decreased: Glofitamab+GemOx	54,00	0,23	Gamma	53,56	54,45
Occurrence Thrombocytopenia: Glofitamab+GemOx	26,00	0,19	Gamma	25,62	26,38

Occurrence White blood cell count decreased: Glofitamab+GemOx	29,00	0,26	Gamma	28,49	29,52
Occurrence Anaemia: Rituximab + GemOx	8,00	0,40	Gamma	7,24	8,80
Occurrence Neutrophil count decreased: Rituximab + GemOx	11,00	0,22	Gamma	10,57	11,44
Occurrence Platelet count decreased: Rituximab + GemOx	9,00	0,13	Gamma	8,76	9,25
Occurrence Thrombocytopenia: Rituximab + GemOx	8,00	0,21	Gamma	7,59	8,42
Occurrence White blood cell count decreased: Rituximab + GemOx	8,00	0,33	Gamma	7,36	8,67
Cost post progression: Radiotherapy	6.602,34	1.320,47	Gamma	4.272,69	9.430,81
Cost post progression: 'Donorselectie' (Allogeneic SCT)	47.221,65	9.444,33	Gamma	30.559,37	67.451,60
Cost post progression: 'Aankoop bij beenmergtransplantatie' A (Allogeneic SCT)	56.217,58	11.243,52	Gamma	36.381,05	80.301,41
Cost post progression: 'Aankoop bij beenmergtransplantatie' B (Allogeneic SCT)	41.910,13	8.382,03	Gamma	27.122,03	59.864,59
Cost post progression: 'Transplantatie van stamcellen' A (Allogeneic SCT)	38.105,79	7.621,16	Gamma	24.660,06	54.430,46
Cost post progression: 'Transplantatie van stamcellen' B (Allogeneic SCT)	44.890,40	8.978,08	Gamma	29.050,70	64.121,63
Cost post progression: 'Behandeling/controle na transplantatie' A (Allogeneic SCT)	37.521,44	7.504,29	Gamma	24.281,90	53.595,77
Cost post progression: 'Behandeling/controle na transplantatie' B (Allogeneic SCT)	28.030,36	5.606,07	Gamma	18.139,77	40.038,68
Cost post progression: 'Pre-transplantatie' A (Autologous SCT)	12.315,00	2.463,00	Gamma	7.969,62	17.590,79
Cost post progression: 'Pre-transplantatie' B (Autologous SCT)	33.072,87	6.614,57	Gamma	21.403,02	47.241,41
Cost post progression: 'Transplantatie' (Autologous SCT)	19.751,04	3.950,21	Gamma	12.781,83	28.212,46

Number of registered diagnoses: 'Aankoop bij beenmergtransplantatie' A	14,00	2,80	Gamma	9,06	20,00
Number of registered diagnoses: 'Aankoop bij beenmergtransplantatie' B	13,00	2,60	Gamma	8,41	18,57
Number of registered diagnoses: 'Transplantatie van stamcellen' A	40,00	8,00	Gamma	25,89	57,14
Number of registered diagnoses: 'Transplantatie van stamcellen' B	8,00	1,60	Gamma	5,18	11,43
Number of registered diagnoses: 'Behandeling/controle na transplantatie' A	50,00	10,00	Gamma	32,36	71,42
Number of registered diagnoses: 'Behandeling/controle na transplantatie' B	14,00	2,80	Gamma	9,06	20,00
Number of registered diagnoses: 'Pre-transplantatie' A	58,00	11,60	Gamma	37,53	82,85
Number of registered diagnoses: 'Pre-transplantatie' B	66,00	13,20	Gamma	42,71	94,27
Share of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (R-GEMOX): Glofit-GemOx	0,05	0,01	Beta	0,04	0,08
Share of subsequent treatment: Drug-antibody conjugate (Pola-BR): Glofit-GemOx	0,13	0,03	Beta	0,08	0,18
Share of subsequent treatment: Other (Other/Clinical Trial): Glofit- GemOx	0,24	0,05	Beta	0,15	0,33
Share of subsequent treatment: Radiotherapy (Radiotherapy): Glofit- GemOx	0,09	0,02	Beta	0,06	0,13
Share of subsequent treatment: Stem-cell transplant (Autologous SCT): Glofit-GemOx	0,04	0,01	Beta	0,02	0,05
Share of subsequent treatment: Bi- specific antibody (Glofitamab): Glofit- GemOx	0,04	0,01	Beta	0,02	0,05
Mean duration of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (BR): Glofit-GemOx	0,43	0,09	Gamma	0,28	0,61
Mean duration of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (R- GEMOX): Glofit-GemOx	4,81	0,96	Gamma	3,11	6,87
Mean duration of subsequent	3,50	0,70	Gamma	2,27	5,00

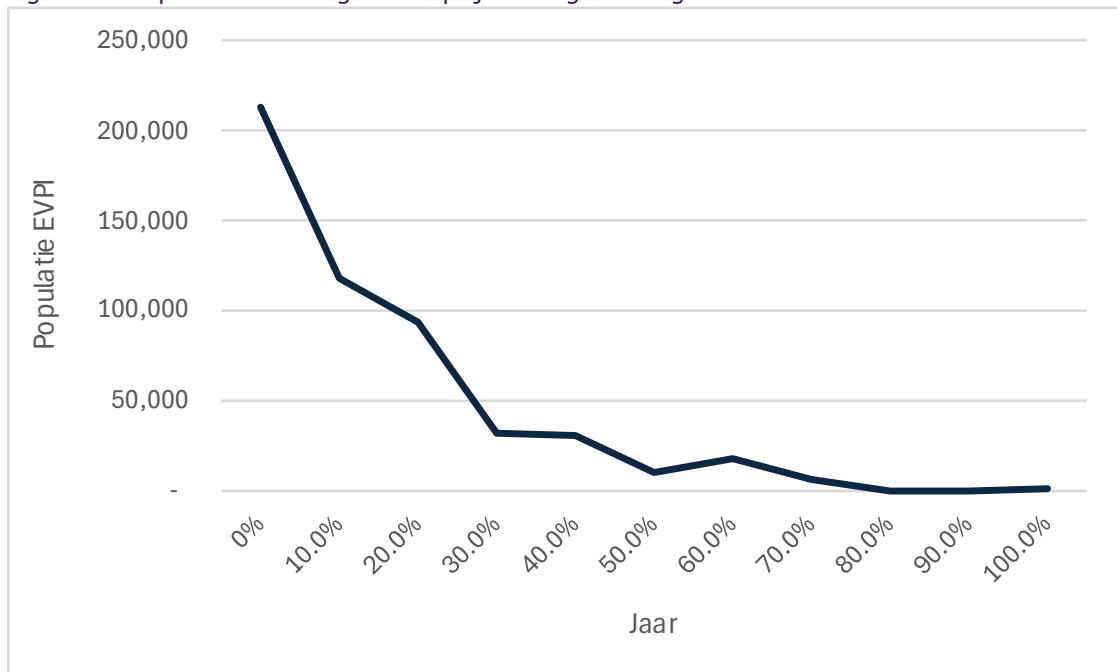
treatment: Anti-CD20 + chemo (R-CHOP): Glofit-GemOx					
Mean duration of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (Other R-chemo regimens): Glofit-GemOx	2,55	0,51	Gamma	1,65	3,64
Mean duration of subsequent treatment: Other (Other/Clinical Trial): Glofit-GemOx	6,07	1,21	Gamma	3,93	8,66
Mean duration of subsequent treatment: CAR-T (CAR-T): Glofit-GemOx	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43
Mean duration of subsequent treatment: Bi-specific antibody (Glofitamab): Glofit-GemOx	3,43	0,69	Gamma	2,22	4,90
Share of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (BR): R-GemOx	0,01	0,00	Beta	0,01	0,02
Share of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (R-GEMOX): R-GemOx	0,05	0,01	Beta	0,04	0,08
Share of subsequent treatment: Drug-antibody conjugate (Pola-BR): R-GemOx	0,04	0,01	Beta	0,03	0,06
Share of subsequent treatment: Other (Other/Clinical Trial): R-GemOx	0,29	0,06	Beta	0,18	0,40
Share of subsequent treatment: Radiotherapy (Radiotherapy): R-GemOx	0,18	0,04	Beta	0,11	0,25
Share of subsequent treatment: Stem-cell transplant (Allogeneic SCT): R-GemOx	0,01	0,00	Beta	0,01	0,02
Share of subsequent treatment: Bi-specific antibody (Glofitamab): R-GemOx	0,07	0,01	Beta	0,05	0,11
Mean duration of subsequent treatment: Anti-CD20 + chemo (Other R-chemo regimens): R-GemOx	2,08	0,42	Gamma	1,35	2,97
Mean duration of subsequent treatment: Drug-antibody conjugate (Pola-BR): R-GemOx	2,19	0,44	Gamma	1,42	3,13
Mean duration of subsequent treatment: Other (Other/Clinical Trial): R-GemOx	6,13	1,23	Gamma	3,97	8,75
Mean duration of subsequent treatment: Radiotherapy (Radiotherapy): R-GemOx	1,00	0,20	Gamma	0,65	1,43

Bijlage 4. Value of information analyse

Tabel 34 EVPPI resultaten

Parameter groep	EVPPI per persoon, €	Populatie-EVPPI per jaar, €	Populatie-EVPPI over 5 jaar, €
Alle kosten, behalve medicijnkosten	20	3.756	17.717
Alle inputs gerelateerd aan zorggebruik	36	6.683	31.527
Alle inputs gerelateerd aan productiviteit en reiskosten	0,00	0,00	0,00
Inputs gerelateerd aan TToT	0,00	0,00	0,00
Alle effectiviteitsinputs (OS en PFS)	0,00	0,00	0,00
Utiliteiten van de gezondheidstoestanden en disutiliteiten	8	1.523	7.185
Alle inputs gerelateerd aan de genezingsaanname	0,00	0,00	0,00
Patiëntkarakteristieken	0,00	0,00	0,00
Indirecte medische kosten	0,00	0,00	0,00

Figuur 34 Populatie EVPI tegenover prijskortingen van glofitamab



Afkortingen: EVPI, expected value of perfect information