

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Glofitamab (Columvi)

som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk terapi

ID2022_147

05.07.2024

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetshaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Columvi (glofitamab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at glofitamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_147. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for glofitamab (Columvi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk terapi.
Legemiddelfirma	Roche
Preparat	Columvi
Virkestoff	Glofitamab
ATC-kode	L01FX28
Aktuell indikasjon	<p>Glofitamab (Columvi) som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (r/r DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.</p> <p>Markedsføringstillatelsen er betinget med følgende betingelser/forpliktelser:</p> <ul style="list-style-type: none">• Innehaver av markedsføringstillatelsen skal levere den oppdaterte kliniske studierapporten med minst 2 års oppfølging fra slutten av behandlingen av den siste pasienten som ble registrert i den primære sikkerhetspopulasjonen i studie NP30179 i omfanget av prosedyre EMEA/H/C/005751/0000 (Frist Q4 2024).• For å gi ytterligere bevis på effekt og sikkerhet ved glofitamab i DLBCL vil innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge resultatene av studien GO41944, en fase III open-label, multisenter, randomisert studie som evaluerer effekten og sikkerheten til glofitamab i kombinasjon med gemcitabin pluss oxaliplatin versus rituximab i kombinasjon med gemcitabin og oxaliplatin hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL (frist Q3 2024).
Virkningsmekanisme	Glofitamab er et bispesifikt monoklonalt antistoff som binder seg bivalent til CD20 uttrykt på overflaten av B-celler og monovalent til CD3 i T-cellereseporkomplekset uttrykt på overflaten av T-celler. Ved samtidig binding til CD20 på B-cellen og CD3 på T-cellen, medierer glofitamab dannelsen av en

	immunologisk synapse med påfølgende potent T-celleaktivering og proliferasjon, sekresjon av cytokiner og frigjøring av cytolytiske proteiner som resulterer i lysis av B-celler som uttrykker CD20.			
Dosering	Legemiddelet administreres intravenøst og dosering begynner med en opptrappende doseringsplan i syklus 1 som er utformet for å redusere risikoen for CRS. Opptrappingsplanen fører til den anbefalte dosen på 30 mg etter fullført forbehandling med obinutuzumab på syklus 1, dag 1. Hver syklus er 21 dager og behandlingen fortsetter i maksimalt 12 sykluser.			
	Behandlingssyklus, dag		Dose med glofitamab	
	Syklus 1 (forbehandling og opptrappingsdose)	Dag 1	Forbehandling med obinutuzumab	
		Dag 8	2,5 mg	4 timer
		Dag 15	10 mg	
	Syklus 2	Dag 1	30 mg	
Syklus 3 til 12	Dag 1	30 mg	2 timer	
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>			
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.			
Kommentar	DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse. Et kostnadsestimat for glofitamab og relevant komparator presenteres i rapporten.			

Sykdom

Residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	
Om sykdommen	DLBCL er en aggressiv type lymfekreft med utspring fra modne B-celler. DLBCL er den vanligste undergruppen av non-Hodgkin lymfom. Pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold, klinisk presentasjon og forløp, med økende insidens hos de eldre og med median debutalder på ca. 65 år. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder.

Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fagekspert DMP har konferert med anslår at 50-70 pasienter kan være aktuelle for behandling med glofitamab i Norge per år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Ved relapserende eller refraktær (r/r) sykdom er behandling avhengig av pasientens alder, generelle helsetilstand og hvilken type behandling de har fått før. I tredje linje kan pasienter med r/r DLBCL behandles med Pola-BR eller i noen tilfeller CAR-T celleterapi. CAR-T har imidlertid nylig fått godkjenning for bruk i andre behandlingslinje og er derfor ikke like relevant for tredje linje i dag (anslått <5 pasienter årlig).

Helseøkonomisk analyse

Leverandør har sendt inn en helseøkonomisk analyse (kostnad-per-QALY). Basert på DMP sin vurdering av dokumentasjonen som ligger til grunn for den relative effekten i modellen (indirekte effektsammenligning, se 2.3 for en mer utfyllende beskrivelse), har ikke DMP vurdert eller validert den innsendte helseøkonomiske analysen. Det presenteres imidlertid kostnadsestimat for glofitamab og relevante komparatorer.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Den betingete markedsføringstillatelsen for glofitamab er basert på effekt- og sikkerhetsdata fra den enarmede fase I/II studien NP30179. Studien inkluderte pasienter fra ulike kohorter (n = 154) med r/r DLBCL etter minimum to tidligere behandlingsregimer, hvorav 33,5 % av pasientene hadde mottatt tidligere behandling med CAR-T.

40,0 % (95 % KI: 32,2-48,2) av pasientene oppnådde komplett respons (CR) i studien. Ved median oppfølging på 18,2 måneder var median PFS 4,9 (95 % KI: 3,4-7,8) måneder og median OS 12 (95 % KI: 7,9-17,8) måneder. Median varighet av respons (DOR) var 18,4 måneder (95 % KI: 12,6 - ikke nådd). Fullt respons etter CAR-T behandling var 37,0 % (95 % KI: 24-51).

Basert på innspill fra medisinske fagekspert mener DMP at Pola-BR er den mest relevante komparatoren. Evidenssyntese for å estimere relativ effekt av glofitamab sammenlignet med relevant komparator Pola-BR er uankret, og basert på ikke-randomisert evidens. DMP vurderer basert på de innleverte analysene fra de inkluderte kohortene i studiene NP39179 (glofitamab) og GO29365 (Pola-BR), at det ikke er grunnlag for å konkludere med at glofitamab har ulik effekt fra Pola-BR i denne pasientgruppen med hensyn på endepunktene OS, PFS, CRR, DOR, DOCR og ORR. Brede konfidensintervaller for alle utfallsmål i den indirekte sammenlikningen begrenser muligheten til å tolke de relative behandlingseffektene observert mellom glofitamab og Pola-BR. For sikkerhet er kun avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser analysert, og analysen viser ingen forskjell mellom de to analyserte intervensjonene.

CAR-T er nylig innført i 2. behandlingslinje til disse pasientene. Flere pasienter vil bli behandlet med CAR-T i 2. linje i norsk klinisk praksis og DMP mener det er positivt at effekten av glofitamab i studie NP39179 er

vist å være uavhengig av om pasienten har fått CAR-T eller ikke i linjen før, noe som også løftes av EMA i deres rapport.

De medisinske fageksperterne DMP har konferert i arbeidet med metodevurderingen angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom bl.a. Compassionate use-programmer (før MT), og opplever behandlingen som godt tolerert hos de fleste pasienter. De gir tilbakemelding om at de har høyere forventninger til effekt enn ved behandling med Pola-BR, og anser bispesifikke antistoffer som et stort fremskritt innen sykdomsområdet.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Det er i denne saken ikke gjort en helseøkonomisk analyse. Det presenteres kostnadsestimat for glofitamab og relevant komparator Pola-BR. Alle kostnader som presenteres i dette avsnittet tar utgangspunkt i maksimal AUP uten mva.

Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadsberegningene. Kostnader basert på disse konfidensielle prisene vil presenteres i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Legemiddelkostnaden for en behandlingssyklus a 21 dager med glofitamab er om lag 110 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingssyklus med glofitamab er ca. [REDACTED] NOK per pasient (ikke diskontert). Beregningen er basert på [REDACTED] behandlingssykluser som var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studie NP39179. Dette er [REDACTED] NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med Pola-BR (basert på 3,5 behandlingssykluser som var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studie GO29365).

Både glofitamab og Pola-BR har begrensninger i preparatomtalen for maksimal behandlingssykluslengde, på henholdsvis 12 og 6 sykluser. Ved å legge til grunn maksimalt antall behandlingssykluser blir totalkostnaden om lag 1 350 000 NOK for glofitamab og om lag 780 000 NOK for Pola-BR.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

5-års relativ overlevelse ved DLBCL for perioden 2019-23 varierer, avhengig av alder, fra omtrent 50 % (80-90 år) til omtrent 85 % (18-64 år) (1). Prognosen er betydelig dårligere for pasienter med relapserende/refraktær (r/r) sykdom. Medisinske fageksperter DMP har konferert med, anslår at pasienter aktuelle for behandling med glofitamab i norsk klinisk praksis i gjennomsnitt er rundt 70 år. DMP har i tidligere, lignende saker estimert absolutt prognosetap (APT) som varierer fra 12 til 16 QALY. Tidligere estimerte prognosetap kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, da både pasientpopulasjon, komparator og behandlingssyklus varierer mellom metodevurderingene.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk glofitamab ved behandling av r/r DLBCL fra 3. behandlingssyklus vil være 10 -13 millioner NOK per år i det femte budsjettåret basert på

maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er en svakhet at studie NP39179 er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere og kvantifisere effekten av glofitamab opp mot dagens behandling som er Pola-BR. Enarmede studier har lav validitet på linje med pasientserier (case series), med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og med mer standardisert oppfølging.

Behandlingsnyttens er primært dokumentert gjennom responsrater, støttet av responsvarighet. Disse anses klinisk relevante i målpopulasjonen. Tid til hendelse-endepunkter som PFS og OS er sekundære og oppfølgningstiden er foreløpig begrenset, noe som gjør disse resultatene utfordrende å tolke, spesielt i en enarmet studie.

DMP mener datagrunnlaget ikke er tilstrekkelig til å estimere en eventuell mereffekt av glofitamab sammenlignet med Pola-BR da analysene er basert på umodne data og få deltakere. Siden dette er en indirekte sammenligning med relativt få pasienter i komparatorarmen og der gruppene kan være ulike ved baseline til tross for hensiktsmessig justering, er det usikkerhet knyttet til resultatene.

Pasientpopulasjonen behandlet med Pola-BR i GO29365 er ikke tidligere behandlet med CAR-T og effekten av Pola-BR i en CAR-T-behandlet populasjon er ukjent. Dette vil igjen kunne påvirke det relative effektestimater i den indirekte sammenligningen, og løftes som en usikkerhet. Subgruppeanalyser av effektpopulasjonen i glofitamab-studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i primærendepunktet CR-rate mellom subpopulasjonen som hadde fått CAR-T i en tidligere linje mot populasjonen som ikke hadde fått CAR-T i en tidligere linje.

Forskjeller i totale legemiddelkostnader per pasient som behandles med glofitamab eller Pola-BR avhenger av behandlingsvarighet. DMP har basert kostnadsberegningene på observert gjennomsnittlig behandlingsvarighet i ulike studier, som ikke nødvendigvis er direkte sammenlignbare. Varighet av behandlingen kan avvike fra dette i norsk klinisk praksis, men det understrekes at både glofitamab og Pola-BR har begrensninger for maksimal behandlingsvarighet angitt i sine respektive preparatomtaler. Dette medfører at behandlingsvarigheten ikke er forventet å overstige maksimal 12 sykluser for glofitamab eller 6 sykluser for Pola-BR

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	9
LISTE OVER TABELLER	11
LISTE OVER FIGURER	12
LOGG	13
ORDLISTE	15
1 BAKGRUNN	17
1.1 Oversikt over oppdraget	17
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme.....	18
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	19
1.2 Residiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL), 3. behandlingslinje.	19
1.3 Behandling av Diffust storcellet B-celle lymfom i norsk klinisk praksis	19
1.4 Alvorlighetsgrad og prognosetap	20
1.5 Forventet plassering av glofitamab i behandlingsalgoritmen	20
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	21
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	21
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	21
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	24
2.3.1 Datakilder	24

2.3.2	Prognostiske og effektmodifiserende faktorer, statistisk håndtering.....	26
2.3.3	Endepunkter	27
2.3.4	Analysemetode.....	27
2.3.1	Sammenligning av inkluderte studier	28
2.3.2	Sammenligning av pasientkarakteristika	30
2.3.3	Relativ effekt.....	33
2.3.4	Oppsummering relativ effekt og sikkerhet og DMPs vurdering	41
3	ØKONOMISK ANALYSE	42
3.1	Ressursbruk og kostnader.....	42
3.1.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	42
3.1.2	Administrasjonskostnader.....	44
4	BUDSJETTBEREGNINGER	45
4.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med glofitamab ved r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje i Norge 45	
4.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	45
4.3	Budsjettkonsekvenser	46
4.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	46
	REFERANSER	47
	APPENDIKS 1: EVIDENSSYNTSE	48
	APPENDIKS 2: RELEVANTE PÅGÅENDE STUDIER FOR GLOFITAMAB.....	54
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	56

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder, slik den er beskrevet av EMA (2, 3)	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	18
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	21
Tabell 4 Oversikt over pasientfordeling i de Inkluderte kohortene (kilde Roche).....	24
Tabell 5 Oversikt over manglende data og imputering (kilde Roche).....	26
Tabell 6 Sammenlignbarhet av studiedesign NP30179 og GO29365	28
Tabell 7 Ujusterte og IPTW-justerte pasientkarakteristika for deltakere i glofitamab-studien og Pola-BR-studien (kilde Roche).....	31
Tabell 8 Resultater fra NP39179 og GO29365 (kilde Roche)	33
Tabell 9 Studieresultater for de ulike kohortene fra GO29365 og den filtrerte kohorten i NP39179 (kilde Roche)	34
Tabell 10 Studieresultater og propensity score analyse, komplett responsrate glofitamab mot Pola- BR (kilde Roche)	35
Tabell 11 Studieresultater og propensity score analyse, totaloverlevelse (OS) glofitamab mot Pola- BR (kilde Roche)	35
Tabell 12 Studieresultater og propensity score analyse, progresjonsfri overlevelse (PFS) glofitamab mot Pola- BR (kilde Roche)	37
Tabell 13 Studieresultater og propensity score analyse for DOR, DOCR og ORR i glofitamab-studien sammenlignet med Pola-BR-studien.....	39
Tabell 14 Studieresultater og propensity score analyse for avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser relatert til legemiddelet, glofitamab mot Pola- BR.....	40
Tabell 15 Legemiddelpriser (maksimal AUP med og uten mva.) benyttet til å estimere legemiddelkostnader for de ulike behandlingsalternativene	43
Tabell 16 Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene (angitt i NOK, basert på maksimal AUP med og uten mva.)	43
Tabell 17. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	45
Tabell 18. Legemiddelutgifter per pasient for glofitamab og Pola-BR. Maksimal AUP inkludert mva. Angitt i NOK. Basert på gjennomsnittlig behandlingsvarighet i hhv. Studiene NP30179 og GO20365.....	45
Tabell 19. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av glofitamab til behandling av r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).....	46
Tabell 20 Pasientkarakteristika fra de inkluderte kohortene fra GO29365 (kilde Roche)	48
Tabell 21 Klassifisering av prognostiske og effektmodifiserende faktorer (kilde Roche)	51
Tabell 22 Oversikt over modellparametre for å estimere propensity score (kilde Roche).....	52
Tabell 23 Relevante pågående studier for glofitamab.....	54

Liste over figurer

Figur 1 Kaplan-Meier plot for overlevelse i glofitamab-kohorten (rød) og Pola-BR-kohorten (blå), ujustert utvalg.....	36
Figur 2 Kaplan-Meier plot for overlevelse i glofitamab-kohorten (rød) og Pola-BR-kohorten (blå), IPTW utvalg.....	37
Figur 3 Kaplan-Meier plot for progresjonsfri overlevelse i glofitamab-gruppen (rød) og Pola-BR-gruppen (blå), ujustert utvalg.....	38
Figur 4 Kaplan-Meier plot for overlevelse i glofitamab-gruppen (rød) og Pola-BR-gruppen (blå), IPTW utvalg.....	38

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	07-07-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	12-12-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-11-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	09-01-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	31-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	05-03-2024
Rapport ferdigstilt	05-07-2024
Total tid hos DMP ¹	245 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	54 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	191 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	67 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	89 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Jon Riise	Helse Sør-Øst
Øystein Fluge	Helse Vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Kommunikasjon mellom DMP og medisinske fageksperter har foregått på digitale møter og over e-post. Fagekspertene har fått rapportutkast til gjennomlesing for å kvalitetssikre avsnitt der vi henviser til norsk klinisk praksis. DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Annette Vogt Flatby	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Camilla Hjelm	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksveileder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Statistiker	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikring	Enhetsleder
Hilde Røshol	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
ATE	Gjennomsnittlig behandlingseffekt
AUP	Apotekenes utsalgspris
CR	Komplett respons
CRR	Komplett responsrate
CRS	Cytokinfrigjøringsyndrom
DLBCL	Diffust storcellet B-celle-lymfom
EMA	European Medicines Agency
ESS	Effektiv utvalgsstørrelse
HR	Hasardrate
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV	Vurdering av utprøver
IPTW	Invers sannsynlighetsvekting av behandling
IRC	Vurdering av uavhengig komité
KI	Konfidensintervall
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MVA	Merverdiavgift
OR	Odds ratio
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PMBCL	Primary mediastinal large B cell lymphoma
PS	Propensity score

QALY	Kvalitetsjustert leveår
r/r	Refraktær/residiverende
SPC	Preparatomtale (Summary of product characteristics)

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at glofitamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder, slik den er beskrevet av EMA (2, 3)

Glofitamab (Columvi)		
Indikasjon relevant for metodevurderingen	<p>Glofitamab (Columvi) som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (r/r DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.</p> <p>Glofitamab har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon.</p> <p>Roche skal levere oppdaterte kliniske data med minst 2 års oppfølging etter avsluttet behandlingen av den siste pasienten som ble registrert i studie NP30179. Frist Q4 2024.</p> <p>For å ytterligere dokumentere effekt og sikkerhet av glofitamab i DLBCL skal Roche sende inn resultatene fra studie GO41944 til EMA, en fase III, åpen, multisenter, randomisert studie som evaluerer effekt og sikkerhet til glofitamab i kombinasjon med gemcitabin pluss oxaliplatin versus rituximab i kombinasjon med gemcitabin og oxaliplatin hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL. Frist Q3 2024.</p>	
	<p>Glofitamab er et bispesifikt antistoff som binder samtidig til CD20 på B-celler og CD3 på T-celler. Dette fører til aktivering av T-cellene med påfølgende proliferasjon og frisetting av cytokiner og cytolytiske proteiner som forårsaker ødeleggelse av tumorceller.</p>	
Dosering ved relevant indikasjon	<p>Glofitamab administreres intravenøst og dosering begynner med en opptrappende doseringsplan som er utformet for å redusere risikoen for cytokinfrigjøringsyndrom (CRS). Opptrappingsplanen fører til den anbefalte dosen på 30 mg etter fullført forbehandling med obinutuzumab på syklus 1, dag 1. Hver syklus er 21 dager og behandlingen fortsetter i maksimalt 12 sykluser.</p>	
	Behandlingssyklus, dag	Dose glofitamab
		Varighet av infusjon
	Dag 1	Forbehandling med obinutuzumab

	Syklus 1 (forbehandling og opptrappingsdose)	Dag 8	2,5 mg	4 timer
		Dag 15	10 mg	
	Syklus 2	Dag 1	30 mg	
	Syklus 3 til 12	Dag 1	30 mg	2 timer

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk betinget markedsføringstillatelse 7. juli 2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	ID2022_147: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for glofitamab (Colomvi) til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer.
Analysetype(r)	Bestilt: Kostnad-per-QALY analyse og budsjettkonsekvensanalyse
PICO	
	Beskrivelse
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon
Intervensjon	Glofitamab intravenøs infusjon 30 mg hver 21. dag etter gjennomført opptrappingsplan i maksimalt 12 sykluser.
Komparator	Polatuzumab-vedotin + bendamustin + rituksimab (Pola-BR) intravenøs infusjon i 6 sykluser á 21 dager Anbefalt dose av polatuzumab-vedotin er 1,8 mg/kg gitt som intravenøs infusjon hver 21. dag, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, i 6 sykluser. Anbefalt dose av bendamustin er 90 mg/m ² /dag på dag 1 og dag 2 av hver syklus og anbefalt dose av rituksimab er 375 mg/m ² på dag 1 av hver syklus (4).
Utfallsmål	Komplett responsrate (CRR), objektiv responsrate (ORR), totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), varlighet av respons (DOR), varlighet av komplett respons (DOCR), uønskede hendelser, ressursbruk.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

En kostnad-per-QALY analyse og budsjettkonsekvensanalyse ble bestilt og levert av Roche. DMP har vurdert at de kliniske dataene som ligger til grunn for metodevurderingen, ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse der det legges til grunn mereffekt for glofitamab sammenlignet med Pola-BR. DMP har i stedet presentert en sammenstilling av kostnader for de relevante behandlingsoalternativene og estimert budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av glofitamab.

1.2 Residiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL), 3. behandlingslinje.

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), og utgjør 35 % av tilfellene. Dette tilsvarer omtrent 380 nye tilfeller av DLBCL i Norge årlig (5, 6). Median alder ved diagnose er ca. 70 år, og like mange menn og kvinner får sykdommen.

DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask behandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og redusert allmentilstand, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder (5). 5-års relativ overlevelse for perioden 2018-22 varierer, avhengig av alder, fra omtrent 50 % (80-90 år) til omtrent 85 % (18-64 år) (7). Omtrent 40 % av pasientene med denne diagnosen vil ikke kureres med førstelinjebehandling og av disse vil kun om lag 15 % kureres med andrelinjebehandling ifølge innspill til Bestillerforum fra det medisinske fagmiljøet (8).

1.3 Behandling av Diffust storcellet B-celle lymfom i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av lymfekreft, sist oppdatert 6. mars 2023 (5). Anbefalt behandling for pasienter med DLBCL er kjemoimmunterapi (CIT) i første linje etterfulgt av stråleterapi for noen. Ved svikt på førstelinjebehandling og ved residiv gis CAR-T eller høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Allogen stamcelletransplantasjon kan være aktuelt for selekterte grupper (5). Kimær antigenreseptor (CAR)-T-cellebehandling (axi-cel; Yescarta) har nylig blitt tilgjengelig i andre behandlingslinje (9), og er aktuell hos pasienter som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi. Dersom CAR-T blir gitt i andre linje eller pasienten ikke er aktuell for CAR-T-behandling grunnet alder, allmentilstand eller andre forhold, er Pola-BR et alternativ i tredje linje i dag ifølge medisinske fageksperter. CAR-T er også relevant i tredje linje for pasienter med sent residiv som da får HMAS og deretter CAR-T. Bispesifikke antistoffer som glofitamab har vært sporadisk tilgjengelig for denne gruppen gjennom compassionate use-program (5).

De pasientene som opplever tilbakefall av sykdommen eller ikke responderer på denne behandlingen (residiv/refraktær), har behov for et behandlingsoalternativ i tredje linje. Ifølge medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med, omfatter dette 50-70 pasienter årlig i Norge og gjennomsnittlig alder ved oppstart av tredje linje behandling er ca. 70 år, muligens litt høyere.

1.4 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Absolutt prognosetap (APT) estimert av DMP i tidligere, lignende saker:

- I vurderingen av Pola-BR fra andre behandlingslinje (ID2019_035) ble det estimert en APT på om lag 12 QALY for aktuelle pasienter (gjennomsnitt 69 år) behandlet med BR.
- I vurderingen av axi-cel fra andre behandlingslinje (ID2022_020) ble det estimert en APT på om lag 13 QALY for aktuelle pasienter (gjennomsnitt 57 år) behandlet med CIT og stamcelletransplantasjon (SCT).
- I vurderingen av axi-cel fra tredje behandlingslinje (ID2019_143) ble det estimert en APT på om lag 15-16 QALY for aktuelle pasienter (gjennomsnitt 60 år) behandlet med CIT.

Tidligere estimerte prognosetap kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, som omfatter pasienter i en senere behandlingslinje enn i vurderingene av Pola-BR og axi-cel fra andre behandlingslinje. I tillegg varierer både komparator samt pasientenes alder og prognose mellom de ulike metodevurderingene.

1.5 Forventet plassering av glofitamab i behandlingsalgoritmen

Ingen bispesifikke antistoffer er innført til behandling av DLBCL-pasienter på nåværende tidspunkt, men glofitamab og epkoritamab har vært tilgjengelig for noen pasienter i tredje behandlingslinje eller senere gjennom compassionate use-program (5). Glofitamab er forventet å plassere seg i tredje linje hvis det blir innført og medisinske fagekspertener mener at det da i stor grad vil erstatte dagens behandling med Pola-BR, og i enkelte tilfeller axi-cel (CAR-T). Sammenlignet med CAR-T er glofitamab et ferdig produkt som administreres intravenøst. Dette gjør behandlingen raskere tilgjengelig for pasienten enn CAR-T-behandling, som krever innhøsting og genmodifisering av egne T-celler før disse føres tilbake til pasienten. Glofitamab kan derfor være et alternativ til CAR-T i tredje behandlingslinje for pasienter som trenger rask behandling, er eldre eller har en relativt dårlig allmenntilstand. Glofitamab vil også være aktuelt å gi etter CAR-T behandling i andre linje.

Medisinske fagekspertener antar at dersom glofitamab innføres i aktuell indikasjon, så vil Pola-BR i de fleste tilfeller forskyves til en senere behandlingslinje.

DMPs konklusjon om komparator

Relevant komparator er polatuzumab vedotin + bendamustin i kombinasjon med rituksimab (Pola-BR). I enkelte tilfeller vil glofitamab også kunne erstatte CAR-T-behandling i tredje linje.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Det foreligger ikke direkte sammenliknende studier mellom glofitamab og komparator Pola-BR. Roche har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, og begrunner det med at relativ effekt er basert på sammenligning med en relevant komparator i en studie fra Roche med tilgang på individuelle pasientdata.



DMPs vurdering

Et søk kunne identifisert andre relevante studier, men dette er en pragmatisk tilnærming, og i forhold til aggregerte data er individuelle pasientdata å foretrekke ved indirekte sammenlikning av ikke-randomisert evidens. På bakgrunn av dette godtar DMP begrunnelsen fra Roche.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Studie NP30179 (glofitamab)	
Studie ID	NCT03075696
Design	Fase I/II (doseeskalering og doseeksponerings kohorter), ikke-kontrollert, åpen multi-senter studie

<p>Part I Dose Escalation (single patient cohorts)</p> <p>Part II Dose Escalation (Multi patient cohorts)</p>	<p>Part III Dose Expansion cohorts</p>
<p>Monotherapy (q2w)^{a §}</p> <p>A₁ q2w: Glofit as single agent</p> <p>Monotherapy (q2w^a / q3w^{b §})</p> <p>A₂ q2w: Glofit as single agent</p> <p>B₂ q3w: Glofit as single agent</p> <p>D₂ q3w: Cycle 1 step-up Glofit as single agent</p> <p>F₂ q3w: Extended step-up Glofit as single agent</p> <p>Combo Therapy (q3w^c)</p> <p>C₂ q3w: Glofit combined with obinutuzumab</p> <p>E₂ q3w: Cycle 1 step-up Glofit combined with obinutuzumab</p> <p>G₂ q3w: Extended step-up Glofit combined with obinutuzumab</p>	<p>Monotherapy^{† # §} (q2w^a / q3w^b)</p> <p>B₃ Glofit as single agent in r/r DLBCL</p> <p>B₄ Glofit as single agent in r/r FL</p> <p>D₃ q3w: step-up Glofit as single agent in r/r DLBCL</p> <p>D₄ q3w: step-up Glofit as single agent in r/r FL</p> <p>D₅ q3w: step-up Glofit as single agent in r/r DLBCL Dexamethasone</p> <p>Combo Therapy^{# §} (q3w^c)</p> <p>C₃ Glofit combined with obinutuzumab in r/r DLBCL</p> <p>C₄ Glofit combined with obinutuzumab in r/r FL</p> <p>E₃ Step-up Glofit combined with obinutuzumab in r/r DLBCL</p> <p>E₄ Step-up Glofit combined with obinutuzumab in r/r FL</p> <p>  Primary Efficacy population  Primary Safety population </p>
Studielokasjon	Global: USA, Canada, Australia, Europa, Asia
Populasjon	<p>De aktuelle kohortene (D2 subgruppe 2, D3 og D5) omfatter personer over 18 år med r/r DLBCL etter minimum to tidligere behandlingsregimer og ingen tilgjengelige behandlingsalternativer som er forventet å forlenge overlevelse.</p> <p>ECOG PS 0-1</p> <p>Forventet levetid ≥ 12 uker.</p> <p>Pasienter med Burkitt lymfom og CNS lymfom ble ekskludert fra studien.</p> <p>Disse kohortene samlet omtales som «sikkerhetspopulasjonen» (N=155).</p> <p>«Effektpopulasjonen» omfatter kun deltakerne i kohort D3 (N=108)</p>
Intervensjon	Glofitamab gis som intravenøs infusjon. Forbehandling med obinutuzumab 7 dager før første glofitamab-dose, deretter en opptrappingsplan til 30 mg. Glofitamab gis hver 21. dag i maksimalt 12 sykluser.
Komparator	Ingen komparator
Primært endepunkt	Komplett responsrate (CRR)

Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighet av objektiv respons (DOR), varighet av komplett respons (DOCR), uønskede hendelser.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 18,2 mnd.
Datakutt	Januar 2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
Studie GO29365 (Pola-BR)	
Studie ID	NCT02257567
Design	Fase Ib/II, randomisert, åpen multi-senter studie
Studielokasjon	Global: Nord-Amerika, Australia, Europa, Asia
Populasjon	Hele studien: N=225, Utgangspunkt for ITC: N=152 Etter filtrering på inklusjons-/eksklusjonskriterier: N=84 Personer over 18 år med r/r DLBCL ECOG PS 0-2 Minimum 1 tidligere behandlingslinje
Intervensjon	Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) intravenøs infusjon i 6 sykluser á 21 dager Polivy 1,8 mg/kg gitt som intravenøs infusjon hver 21. dag. Bendamustin 90 mg/m ² på dag 2 og 3 i syklus 1, deretter på dag 1 og 2 i påfølgende sykluser. Rituksimab 375 mg/m ² på dag 1 av hver syklus.
Komparator	Bendamustin og rituksimab (BR) intravenøs infusjon i 6 sykluser á 21 dager. Bendamustin 90 mg/m ² på dag 2 og 3 i syklus 1, deretter på dag 1 og 2 i påfølgende sykluser. Rituksimab 375 mg/m ² på dag 1 av hver syklus.
Primært endepunkt	Komplett responsrate (CRR)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighet av objektiv respons (DOR), varighet av komplett respons (DOCR), uønskede hendelser.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 22,3 mnd
Datakutt	April 2018

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, ikke for aktuell metode. Intervensjonsarmen i studien er benyttet i en indirekte sammenligning med glofitamab.
---	---

EMA har kun vurdert resultatene fra effektpopulasjonen (kohort D3, N=108) fremfor sikkerhetspopulasjonen (kohort D2 subgruppe 2, D3 og D5, N=155) i sin rapport og legger kun denne til grunn for markedsføringstillatelsen (se Tabell 3 for oversikt over kohorter). Begrunnelsen for dette er at deltakerne i kohort D5, som mottok samme doseringsregime for glofitamab som D3, i tillegg mottok obligatorisk forbehandling med dexametason (kortikosteroid) mens effektpopulasjonen (D3) ble premedisinert med behandlers foretrukne kortikosteroid. Siden kortikosteroider har anti-lymfomaktivitet, vurderer EMA at disse forskjellene i premedisinering gjør at kohortene er for ulike til å sees under ett.

Relevante pågående studier for glofitamab er presentert i Tabell 23 i Appendiks 2 hvorav én studie (GO41944 [STARGLO]) er en fase III randomisert studie. For å ytterligere dokumentere effekt og sikkerhet av glofitamab i DLBCL skal Roche sende inn resultatene fra studie GO41944 til EMA. Denne sammenligner imidlertid ikke glofitamab med Pola-BR, men glofitamab i kombinasjon med gemcitabin pluss oxaliplatin mot rituximab i kombinasjon med gemcitabin og oxaliplatin hos pasienter med r/r DLBCL.

DMPs vurdering

Studien NP30179 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av glofitamab, og er en enarmet, åpen, fase I/II- studie. EMA har kun vurdert resultatene fra effektpopulasjonen, men DMP har, basert på innsendt dokumentasjon, inkludert alle kohortene som utgjør sikkerhetspopulasjonen i sin vurdering. Det er en svakhet at NP30179 er uten kontrollgruppe. Enarmede studier har lav validitet på linje med pasientserier (case series), med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og med mer standardisert oppfølging. Ukontrollerte studier har svært liten verdi i metodevurderingssammenheng. En evidenssyntese for å estimere relativ effekt av glofitamab sammenlignet med relevant komparator Pola-BR vil være uankret, basert på ikke-randomisert evidens.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Direkte sammenliknende kliniske studier mellom glofitamab og komparatoren Pola-BR foreligger ikke, og det er nødvendig med indirekte sammenlikning av glofitamab og Pola-BR basert på resultater for subgruppen pasienter med r/r DLBCL som mottok behandlingen i tredje linje i de studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene for de to legemidlene (se oversikt over studiene i Tabell 3).

2.3.1 Datakilder

Roche hadde tilgang til individuelle pasientdata fra Pola-BR studien GO29365 og leverte derfor en propensity score-analyse. Roche inkluderte pasienter fra flere studiekohorter i analysepopulasjonene fra studiene NP30179 og GO29365, som vist i tabellen under.

Tabell 4 Oversikt over pasientfordeling i de Inkluderte kohortene (kilde Roche)

Studie	Kohort	Pasientfordeling (N)	Behandling
--------	--------	----------------------	------------

NP30179 primær sikkerhetspopulasjon (n=155)	D2 sub2 D3 D5	7 108 40	Glofitamab
GO29365 (n=152)	Safety run-in Randomisert fase Arm G Arm H	6 40 42 64	Pola-BR Pola-BR Lyofilisert Pola + BR Lyofilisert Pola + BR

Populasjonen fra Pola-BR-studien ble filtrert på inklusjons- og eksklusjonskriterier for å møte kriteriene til populasjonen i glofitamab-studien. Dette innebar blant annet å ekskludere pasienter med ECOG PS ≥ 2 og pasienter med kun én tidligere behandlingslinje fra Pola-BR-populasjonen. I tillegg ble pasienter med primære mediastinale B-cellelymfomer (PMBCL) ekskludert fra glofitamab-populasjonen da disse ikke var inkludert i Pola-BR-studien. Dette resulterte i [redacted] pasienter i glofitamab-armen og [redacted] pasienter i Pola-BR-armen som utgangspunkt for propensity score analysene.

QuEENS (NICE Quality of Effectiveness Estimates from Non-randomised Studies) sjekkliste for vurdering av kvalitet og pålitelighet til effektestimater fra ikke-randomiserte studier ble anvendt.

DMPs vurdering

Fra NP30179 har Roche anvendt den primære sikkerhetspopulasjonen (kohort D2 sub2, D3 og D5) som utgangspunkt for analysen (N = 155), mens den betingede markedsføringstillatelsen er basert på en mindre kohort, den primære effektpopulasjonen (D3) med 108 pasienter. DMP ba Roche redegjøre for valg av analysepopulasjon. Roche beskrev at årsaken til å slå sammen populasjonen var for å øke antallet pasienter tilgjengelig for indirekte sammenlikninger. Roche beskriver videre at det muligens er forskjeller i kvalifikasjonskriterier mellom kohort D3, D5 og D2 fordi kohortene ble åpnet på ulike tidspunkter i studien. Roche inkluderte derfor kun 7 pasienter fra D2 subgruppe 2 som ble vurdert som like pasienter i D3, og Roche beskriver at dette også ble akseptert av EMA. Kohort D3 og D5 mottok samme doseringsregime for glofitamab, men pasienter i kohort D5 mottok obligatorisk forbehandling med dexametason (kortikosteroid) mens effektpopulasjonen (D3) ble premedisinert med behandlers foretrukne kortikosteroid. DMP vurderer at type kortikosteroid ikke er av avgjørende betydning for effektestimaterne.

Studien GO29365 hadde en randomisert kohort der det var inkludert 40 pasienter i Pola-BR armen og 40 pasienter i BR armen, denne er tidligere metodevurdert i [ID2019_035](#) og besluttet innført. Roche har i aktuell analyse valgt å øke antallet pasienter behandlet med Pola-BR ved å selektere fra flere kohorter enn den randomiserte kohorten. Det totale antallet pasienter selektert fra kohortene i GO29365 var 152, og 84 etter filtrering på inklusjons- og eksklusjonskriterier for å møte kriteriene til populasjonen i glofitamab-studien. DMP etterspurte beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier for de ulike kohortene, Tabell 20 i Appendiks 1 viser dette. Pasientkarakteristika viser at disse er overveiende sammenliknbare i de ulike kohortene med unntak av i safety run-in. Imidlertid skyldes dette sannsynligvis et svært lavt antall pasienter fra denne kohorten (n=6), og dette vurderer DMP trolig er av mindre betydning.

2.3.2 Prognostiske og effektmodifiserende faktorer, statistisk håndtering

Prognostiske og effektmodifiserende faktorer ble basert på innspill fra klinikere Roche kontaktet og inndelt i høy, medium og lav prioritet, se Tabell 21 i Appendiks 1.

Roche beskrev at i den statistiske håndteringen av prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer ble noen variabler rekategorisert/redefinert for å samsvare mellom studiene, imidlertid oppgir Roche på forespørsel at ingen variabler trengte redefinering i disse analysene. Ved manglende data ble mode (hyppigst forekommende verdi) eller gjennomsnitt brukt til å imputere verdier og slik opprettholde utvalgsstørrelsen. Andelen manglende data var lav med unntak av for celletype, som vist under.

Tabell 5 Oversikt over manglende data og imputering (kilde Roche)

Covariate		Method for imputation
Glofitamab pasientpopulasjon N=155		
Ann Arbor Stage (4 patients)	Categorical covariate	The most frequently occurring value (mode)
High LDH (2 patients)	Categorical covariate	The most frequently occurring value (mode)
Double-/triple-hit lymphoma (1 patient)	Categorical covariate	The most frequently occurring value (mode)
Bulky disease (1 patient)	Categorical covariate	The most frequently occurring value (mode)
Time since completion of previous therapy (5 patients)	Continuous covariates	The mean value (without the missing data points in the data set)
Cell type of origin (24.5% of the patients)	Categorical covariate	Missing treated as a separate category
Pola-BR pasientpopulasjon (N=84)		
High LDH (1 patients)	Categorical covariate	The most frequently occurring value (mode)
HGBCL histology (1 patient)	Categorical covariate	The most frequently occurring value (mode)
Cell type of origin (53.5% of the patients)	Categorical covariate	Missing treated as a separate category

DMPs vurdering

DMP vurderer at andelen manglende data var så lav at imputering sannsynligvis har hatt liten innvirkning på resultatene. Et unntak er imidlertid for variabelen celletype der andelen var høy. For denne variabelen ble derfor manglende data ikke imputert, men klassifisert som en egen kategori.

2.3.3 Endepunkter

Følgende endepunkter var relevante for analysene: Komplet responsrate (CRR), generell responsrate (ORR), varighet av komplett respons (DOCR), varighet av respons (DOR) og progresjonsfri overlevelse (PFS), samt totaloverlevelse (OS). Alle er vurdert både av utprøver og en uavhengig blindet komité.

I tillegg ble behandlingsavbrudd som følge av uønskede hendelser analysert.

Roche beskriver at noen endepunkter i NP30179 også ble omdefinert for å matche den andre studien (GO29365) og at dette kunne krevd at endepunktet ble redefinert via re-estimering. DMP etterspurte oversikt over hvilke endepunkter fra hvilken studie som er redefinert til å matche den andre studien og ba også Roche gjøre rede for hva slags endring som er gjort.

DMPs vurdering

Det er relevante endepunkter som analyseres, både hva gjelder tumorrespons og overlevelse. Roche beskrev på forespørsel fra DMP at responsvarighet i GO29365 var definert som «Duration of response (DOR) in a subset of CR patients» og ble derfor redefinert. For begge studiene ble dermed responsvarighet beregnet basert på «time of onset of a CR» til DOCR.

2.3.4 Analysemetode

Alle analyser ble gjort i R, med pakkene stepAIC function, MatchIt, cobalt, survival and survminer.

Valgt estimand var ATE (gjennomsnittlig behandlingseffekt), og logistisk regresjon ble brukt for å estimere propensity scores (PS) for behandlingsindikator på et utvalg av baseline karakteristika som var variabler i analysen. Alle mulige to-veis interaksjoner ble testet med ulike modellbyggingstrategier, se Tabell 22 i appendiks 1.

Overlapp ble vurdert ved å se på distribusjon av de estimerte PS, deretter vurdert etter ekstreme verdier før og etter matching. PS-distribusjonen ble også sett på for å identifisere hvilke pasienter som ble forkastet eller tillagt større vekt etter matchingen. Balanse mellom karakteristika ble vurdert ved absolutt standardisert gjennomsnittlig forskjell (aSMD) med terskel 0,1 samt grad av overlappende koeffisienter før og etter matching.

Roche brukte to metoder for å justere ubalanse i baseline pasientkarakteristika mellom pasientpopulasjonene i NP30179 og GO29365:

1. Propensity score matching – fire ulike metoder ble undersøkt 1) nearest neighbour matching without replacement, 2) nearest neighbour matching with replacement, 3) optimal pair matching and 4) full matching. Roche valgte den matchingmetoden som ga best balanse vurdert ut fra aSMD og overlappende koeffisienter, samt vurdering av presisjon gjennom effektiv utvalgsstørrelse (ESS).

2. IPTW (inverse probability of treatment weighting) er godt egnet sammenliknet med matching når det er begrenset utvalgsstørrelse da metoden ikke forkaster noen observasjoner fra analysen. Stabiliserte vektorer ble brukt da en behandlet med PS nær 0 eller en ubehandlet (kontroll) nær 1 vil gi ekstremt store IPTW-ATE vektorer. Trimming ble unngått fordi utvalgsstørrelsen i utgangspunktet var liten. Vektene ble brukt videre i Cox proporsjonal hasardsmodell for forløpsdataene og logistisk regresjon for responsdataene.

Roche beskriver at optimal pair matching og IPTW var de metodene som gav best kovariatbalanse og overlappende koeffisienter etter matching med minst tap av presisjon i form av redusert ESS. Av de to metodene viste også IPTW bedre samlet balanse og ble valgt som justeringsmetode i hovedanalysen.

DMPs vurdering



ATE er en vanlig estimand og estimerer gjennomsnittlig behandlingseffekt. PS-analysen og justeringen for ubalanse er transparent beskrevet. Analyse av alle mulige to-veis interaksjoner kan lede til tilfeldige funn på grunn av multiplisitet. Interaksjonsanalyse bør være drevet av biologisk plausibilitet. DMP støtter Roche sitt valg av IPTW som justeringsmetode i hovedanalysen.

2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare.

Tabell 6 Sammenlignbarhet av studiedesign NP30179 og GO29365

	Glofitamab NP30179	Pola-BR GO29365	Betydning for indirekte sammenlikning
Virkningsmekanisme	Glofitamab er et bispesifikt monoklonalt antistoff som binder seg bivalent til CD20 uttrykt på overflaten av B-celler og monovalent til CD3 i T-cellerreseptorkomplekset uttrykt på overflaten av T-celler.	Polatuzumab-vedotin er et CD79b-spesifikt antistoff-legemiddelkonjugat Rituximab er et kimært mus/humant monoklonalt antistoff Bendamustin er et alkylende cytostatikum	Ulike virkningsmekanismer. Dette kan ha betydning for respons dersom det også er ulikheter i refraktæritet som samtidig er en prognostisk faktor.
Studiedesign	Fase I/II (doseeskalering og doseekspansjons kohorter), ikke-kontrollert, åpen multi-senter studie	Fase Ib/II, randomisert, åpen multi-senter studie	Det er ikke mulig å gjøre en ankeret indirekte sammenlikning fordi NP30179-studien ikke er kontrollert. Uankrede analyser er basert på ikke-randomisert evidens som er krevende med tanke på kontroll av prognostiske faktorer og gir usikre estimater for relativ effekt

Antall pasienter, ITT-populasjon	155 (subgrupper: D2-sub2, D3 og D5)	152 (arm G + arm H)	ITT populasjonene er sammenliknbare i størrelse
Analysepopulasjon for indirekte sammenlikninger			Antall pasienter i komparatorarmen er lavt. Resultater fra analyser med lav utvalgsstørrelse er ustabile og kan være lite egnet til å kvantifisere relativ effekt.
Inklusjonskriterier	Personer over 18 år med r/r DLBCL ECOG PS 0-1 Minimum 2 tidligere behandlingslinjer	Personer over 18 år med r/r DLBCL ECOG PS 0-2 Minimum 1 tidligere behandlingslinje	Pasienter med kun én tidligere behandlingslinje og ECOG PS ≥ 2 i GO29365 ble ekskludert fra sammenlikningen. Forskjellene i inklusjonskriterier bør derfor ikke ha betydning for indirekte sammenlikninger
Eksklusjonskriterier	CNS lymfom og sykdom Burkitt lymfom	Pasienter med PMBCL-histologi	Pasienter i GO29365 som ikke var histologisk sammenliknbare med NP30179- kohorten ble ekskludert (<i>Epstein-Barr virus positiv +DLBCL, «DLBCL not otherwise specified», «T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma, follicular lymphoma</i>). Pasienter med PMBCL-histologi ble ekskludert fra NP30179- kohorten. Forskjellene i eksklusjonskriterier bør derfor ikke ha betydning for indirekte sammenlikninger
Oppfølgingstid	Median oppfølgingstid 18,2 mnd	Median oppfølgingstid 22,3 mnd	Sammenliknbart
Definisjon primært endepunkt komplett responsrate	Andel pasienter med komplett respons basert på Lugano kriterier	Andel pasienter med komplett respons basert på modifiserte Lugano	Sammenliknbare definisjoner og begge vurdert av en uavhengig blindet komité

	vurdert av en uavhengig blindet komité	kriterier vurdert av en uavhengig blindet komité	
Definisjon og kriterier viktige sekundære endepunkter	<p>ORR: Andel pasienter med delvis eller komplett respons basert på Lugano kriterier vurdert av både utprøver og en uavhengig blindet komité</p> <p>DOR: tid fra dokumentert delvis eller komplett respons til progresjon eller død, Lugano kriterier vurdert av en uavhengig blindet komité</p> <p>PFS: tid fra første behandling med studiemedisin til progresjon eller død, Lugano kriterier vurdert av en uavhengig blindet komité</p>	<p>ORR: Andel pasienter med delvis eller komplett respons basert på modifiserte Lugano kriterier vurdert av både utprøver og en uavhengig blindet komité</p> <p>DOR: Duration of response (DOR) in a subset of CR patients</p> <p>PFS: tid fra første behandling med studiemedisin til progresjon eller død, modifiserte Lugano kriterier vurdert av en uavhengig blindet komité</p>	<p>ORR: sammenliknbart</p> <p>DOR: avviker og varighet av respons kan derfor være ulik. Endepunktet ble redefinert DOCR for analyse i indirekte sammenlikning. Det kan likevel ha betydning for resultatene da det ikke er gitt at det er balanse mellom respondergruppene på tvers av behandlingsarmene</p> <p>PFS: sammenliknbart</p>

DMPs vurdering

DMP har sammenlignet studiedesignet, basert på tabellen over og vurderer at studiene er alt overveiende sammenliknbare, men endepunkter relatert til varighet av respons må tolkes med forsiktighet.

Responsvurderingene i begge studiene baserer seg på Lugano kriterier (10), men studien med Pola-BR har benyttet modifiserte Lugano kriterier (11) i sine responsevalueringer. Mindre forskjeller i hvordan respons måles og vurderes kan potensielt ha ført til at noen pasienter ville ha blitt klassifisert ulikt for CR og PR i de to studiene. Det er uklart hvordan PFS eventuelt påvirkes av disse ulikhetene i responsmålinger. Selv om dette kan være med på å øke usikkerheten i sammenlikning av effekt mellom de to armene vurderer DMP at dette er av mindre betydning for analysen og viser til andre land som også har godtatt den indirekte sammenlikningen (12, 13)

2.3.2 Sammenlikning av pasientkarakteristika

Sammenlikning av studiepopulasjonene

Roche har utført en propensity score-analyse justert med invers sannsynlighetsvekting av behandling (IPTW) for å beregne relativ effekt i indirekte analyser av glofitamab mot Pola-BR. Justeringsmetoden ble valgt fremfor ulike metoder for matching da IPTW ga best balanse i prognostiske faktorer mellom gruppene. Roche trekker frem variablene som inngår i IPI (international prognostic index)-score:

- Alder >60 år
- Forhøyet laktatdehydrogenase (LDH)
- Ekstranodal sykdom
- WHO status / Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 2

Variabel	Ujustert					IPTW justert				
	Glofitamab		Pola-BR		aSMD	Glofitamab		Pola-BR		aSMD
	Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD		Gj.snitt	SD	Gj.snitt	SD	
Tid siden forrige behandling, mnd.										9
Celletype GCB (%)										
Celletype ABC/ikke-GCB (%)										
Beinmarginvolving (%)										
Tidligere HMAS-behandling (ASCT) (%)										

ABC= aktivert B-celle-liknende, aSMD= absolutt standardisert gjennomsnitt, ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GCB= germinal center B-celle-liknende, HGBCL= Høygradig B-celle lymfom, HMAS= høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, IPI= International Prognostic Index, IPTW= inverse probability of treatment weighting, LDH= laktatdehydrogenase, mAb= monoklonalt antistoff.

I glofitamab populasjonene hadde 33,5 % av pasientene fått CAR-T behandling før glofitamab, ingen pasienter i Pola-BR-populasjonen hadde fått CAR-T (3).

Studiepopulasjoner sett opp mot norsk pasientpopulasjon

Ifølge medisinske fageksperter, avviker studiepopulasjonene fra aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis på flere punkter: gjennomsnittsalder er høyere, det vil være en lavere andel som har gjennomgått CAR-T-behandling og det er flere pasienter med ECOG ≥ 2 i norsk klinisk praksis. Videre spilles det inn at andelen pasienter som var primær refraktære i studiene var høy og at disse erfaringsmessig har en dårlig prognose. De pasientene som har feilet på CAR-T vil være litt yngre, mens de som ikke kan få CAR-T vil ha en høyere gjennomsnittsalder. Samlet sett vurderer medisinske fageksperter at aktuell gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis er 70 år, muligens litt eldre.

DMPs vurdering

DMP vurderer at selv om studiepopulasjonene avviker noe fra den norske pasientpopulasjonen, er det ikke større avvik enn hva man kan forvente fra en klinisk studie kontra klinisk praksis, og studiepopulasjonene vurderes som representative nok for norsk klinisk praksis.

Som en tommelfingerregel vil et absolutt standardisert gjennomsnitt (aSMD) $>0,1$ indikere ubalanse mellom gruppene, selv om tallet bør vurderes på en kontinuerlig skala. De fleste ujusterte variablene hadde aSMD $>0,1$ mens aSMD for alle utvalgte variabler var $<0,1$ etter IPTW-justering. At balanse ble oppnådd for gjennomsnittet i hver enkelt variabel sier imidlertid ikke noe om balanse i distribusjonen innad i gruppene eller om interaksjonen mellom variabler. Det er mulig å oppnå balanse for hver individuelle variabel uten å oppnå en samlet balanse mellom gruppene.

DMP vurderer likevel at pasientpopulasjonene i de to studiene er sammenlignbare nok og at metoden for å balansere variablene i de to gruppene er tilfredsstillende for å gjennomføre en indirekte sammenligning.

Uankrede indirekte sammenlikninger basert på ikke randomisert evidens sammenlikner absolutte utfall mellom studiene som inngår i sammenlikningen og krever derfor at alle prognostiske faktorer er kontrollert for. Tilgang til individuelle pasientdata som er tilfelle i denne metodevurderingen, gir noe bedre kontroll med prognostiske faktorer. DMP vurderer likevel at den innleverte analysen fra Roche ikke kan anvendes til å kvantifisere en eventuell mereffekt av glofitamab basert på utvidet sikkerhetskohort fra NP39179, relativt til Pola-BR basert på de sammenslåtte kohortene fra GO29365.

2.3.3 Relativ effekt

Relativ effekt er estimert for utfallene; komplett respons, progresjonsfri overlevelse, varighet av respons, varighet av komplett respons og respons rate (alle vurdert av både utprøver (INV) og uavhengig blindet komité (IRC), samt totaloverlevelse og seponering grunnet uønskede hendelser.

Tabellen gir en oversikt over resultater fra glofitamab-studien NP39179 og Pola-BR-studien GO29365.

Tabell 8 Resultater fra NP39179 og GO29365 (kilde Roche)

	Glofitamab pooled efficacy-evaluable population	Glofitamab primary efficacy population	Pola-BR	Pola-BR
Trial name	NP39179	NP39179	GO29365	GO29365
Population (n)	Primary Safety Population (largest population); subgroup (D2(sub2), D3 and D5) r/r DLBCL N=155	Efficacy-Evaluable Population (D3) N = 108	ARM C N = 40	ARM C/ PICO 1b N = 29
Data cut	16 January 2023	16 January 2023	30 April 2018 (if not other else stated)	30 April 2018 (if not other else stated)
Treatment regimen	glofitamab (obi pretreatment) 6-12x qw3	glofitamab (obi pretreatment) 6-12x qw3	Polivy + BR 6x qw2	Polivy + BR 6x qw2
Patient population	3L+ DLBCL	3L+ DLBCL	2L+ DLBCL, 73% 3L+ ^a	3L+DLBCL
Median age (years)	66 (21-90)	66 (21-90)	67 (33 - 86)	65 (33 -81)
Median follow-up (months)	18.2	ND	22.3	ND
mPFS (months)	IRC: 4,9 (CI: 3,4–7,8) INV: 3,5 (CI: 3,3–5,2)	IRC: 3,7 (CI: 3,3–5,7) INV: 3,4 (CI: 2,8–4,7)	IRC:9,5 (CI: 6,2 -13,9) ^c INV:7,6 (CI: 6,0 -17,0) ^c	IRC: 7,4 (NE - NE) ^d
mOS (months)	12 (7,9–17,8)	8,1 (6,9–15,7)	12,4 (9,04; 28,03) ^d	11,5 (7,7 -28,0) ^d
CR (%) ^b	IRC: 40,0% (32,2–48,2) INV: 38,1% (30,4–46,2)	IRC: 35,2% (26,2-45,0) INV:33,3% (24,6–43,1)	IRC: 21 (52,5%, 36 - 68) ^d IRC: CR at EOT: 16 (40% 24,9 - 56,7)	IRC: CR at EOT: 31% (17,3-49,2)
mDOR (months) / mDOCR	IRC: 18,4 (12,6–NE)/ 26,9 (18,4–NE) INV: 12,6 (5,4–24,1)/ NE (19,8–NE)	IRC: 18,4 (7,3–NE) /26,9 (22,0–NE) INV: 10,0 (3,8–NE) /NE (23,5–NE)	IRC: NE (8,8, NE INV: 10,3 (5,6, NE)	ND
CR after CAR-T	N = 52 IRC: 37% (CI 24% - 51%)	N = 38 IRC: 32% (CI 18% - 49%)	ND	ND

Any grade CRS	64,3	NA	-	ND
Gr>3 CRS (%)	2,8	NA	-	ND
Peripheral Neutropathy	2% ^f	NA	23%	ND

a: These data include patients from 2L treatment. As highlighted in the HTA for Polivy R/R DLBCL dedication, patients in the GO29365 trial which were in 3L+ treatment had shorter PFS and OS than patients that received Pola-BR as 2L treatment. PICO 1a and PICO 1b populations and results are further described in the Polivy HTA.). b: The proportion of patients whose BOR was a CR based on IRC assessment of PET-CT scans using the Lugano criteria (Cheson et al. 2014. CR at EOT: The CR rate by PET-CT imaging at the end of treatment (EOT; 6-8 weeks after day 1, cycle 6, or last dose of study treatment) as determined centrally by an IRC using the modified Lugano criteria. c: CCOD March 2019 d: CCOD October 2018 e: latest CCOD, October 21, 2021. f: Overall patient population treated with glofitamab and based on CSR data, not amongst the most common AEs. CCOD = clinical cut-off date, ND=no data, NE=not estimable.

Subgruppeanalyser av effektpopulasjonen i glofitamab-studien viste ingen statistisk signifikante forskjeller i endepunktet CR-rate mellom subpopulasjonen som hadde fått CAR-T i tidligere linjer mot populasjonen som ikke hadde fått CAR-T (3).

I tabellen under vises studieresultater for de ulike kohortene i GO29365 og den filtrerte kohorten i NP39179.

Tabell 9 Studieresultater for de ulike kohortene fra GO29365 og den filtrerte kohorten i NP39179 (kilde Roche)

	Phase Ib Safety run-in Cohort 1a/DLBCL N=6	Phase II (randomized) Arm C N=40*	Lyo Cohort ^a Arm G N=42	Lyo Cohort ^a Arm H N=64	Polivy+ BR ITC pooled population (after filtering) N=	Glofitamab, filtrert kohorte (N=)
OS median months, 95% CI						
PSF median months, 95% CI						
DOR median months, 95% CI						
DOCR median months, 95% CI						
ORR n (%) 95% CI						
CR n (%) 95% CI						

Discontinuation due to AEs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
----------------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Komplett respons

Komplett responsrate (CRR) er primærutfallsmål i begge studier og viser til antall pasienter som opplever komplett remisjon på respons til behandling, basert på radiologiske undersøkelser. Estimert odds ratio (OR) for komplett respons viser [REDACTED] var vurdert av utprøver (INV) og av en uavhengig, blindet komité (IRC). Inputdata og odds ratio (OR) for komplett respons i glofitamab-kohorten sammenlignet med Pola-BR-kohorten er presentert i tabellen under.

Tabell 10 Studieresultater og propensity score analyse, komplett responsrate glofitamab mot Pola- BR (kilde Roche)

Studie	Filtrert kohort fra NP39179	Sammenslått filtrert kohort fra GO29365
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Totaloverlevelse

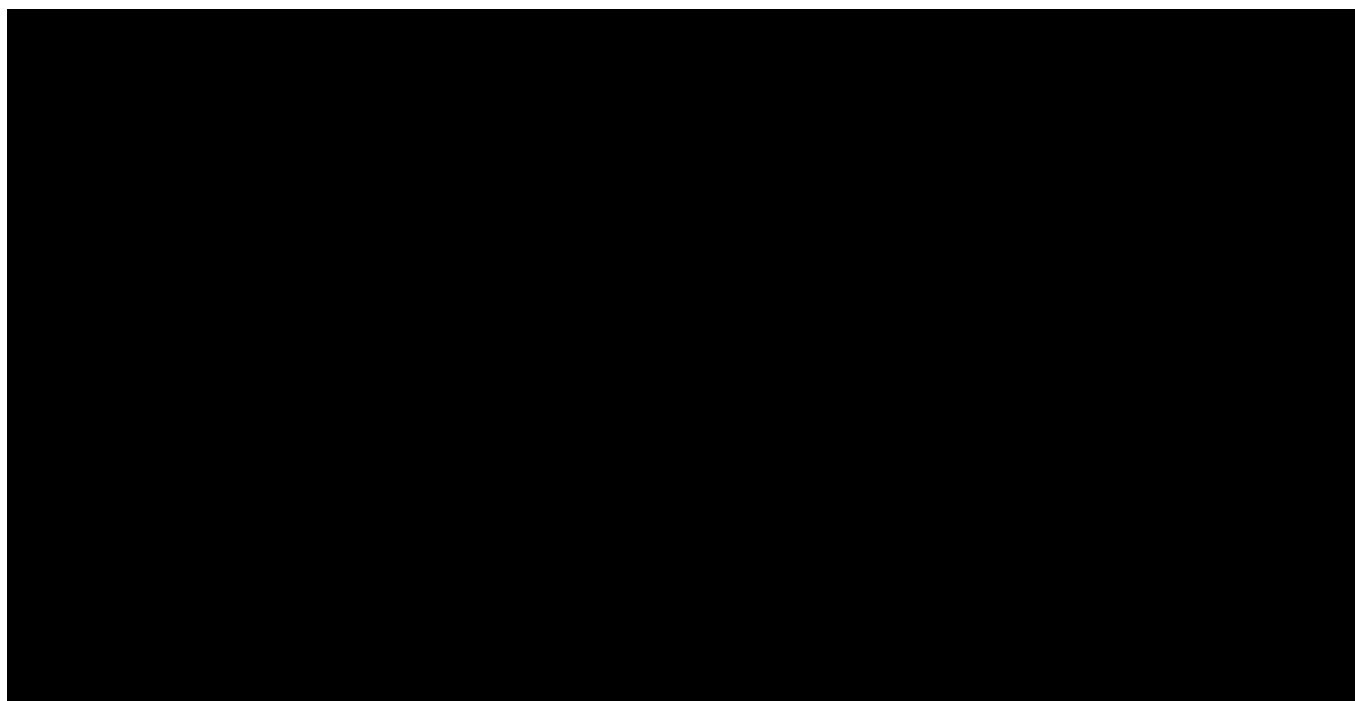
Inputdata og hasard ratio (HR) for totaloverlevelse i glofitamab-kohorten sammenlignet med Pola-BR-kohorten er presentert i tabellen under.

Tabell 11 Studieresultater og propensity score analyse, totaloverlevelse (OS) glofitamab mot Pola- BR (kilde Roche)

Studie	Filtrert kohort fra NP39179	Sammenslått filtrert kohort fra GO29365
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

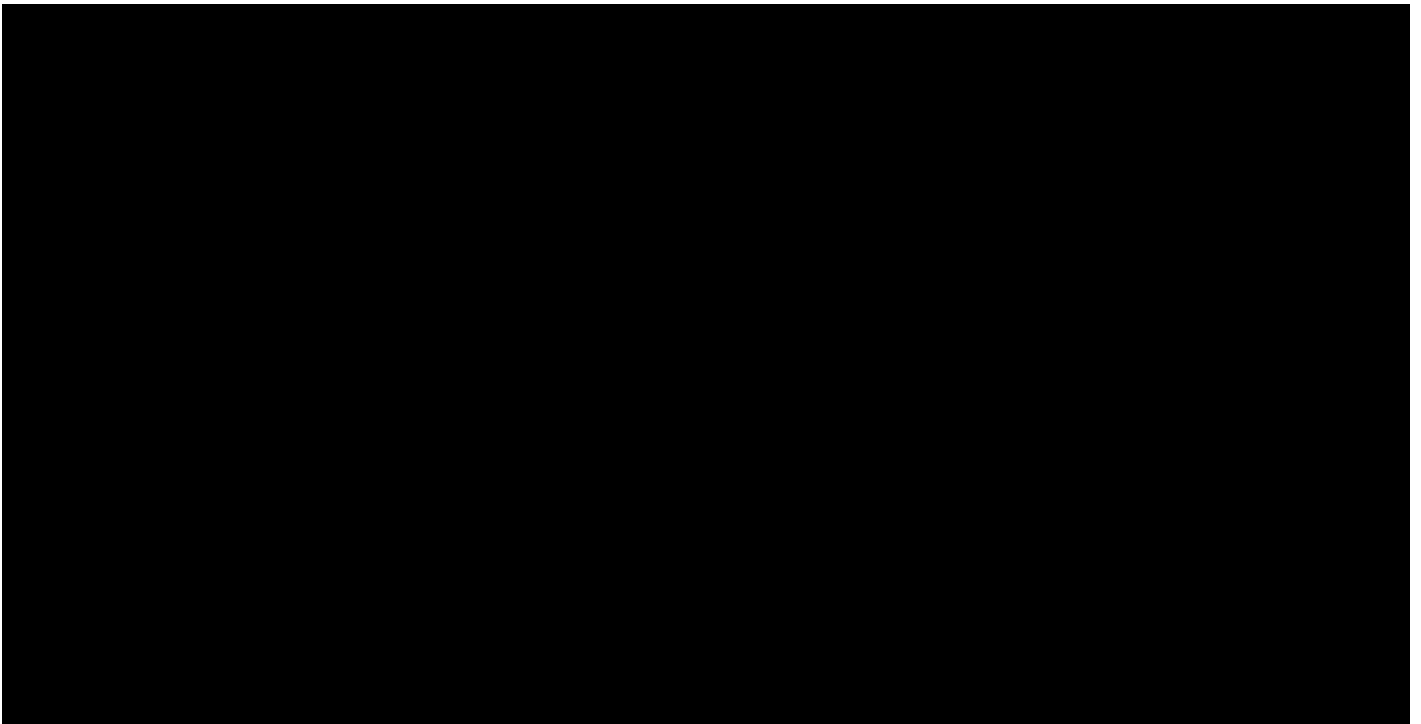
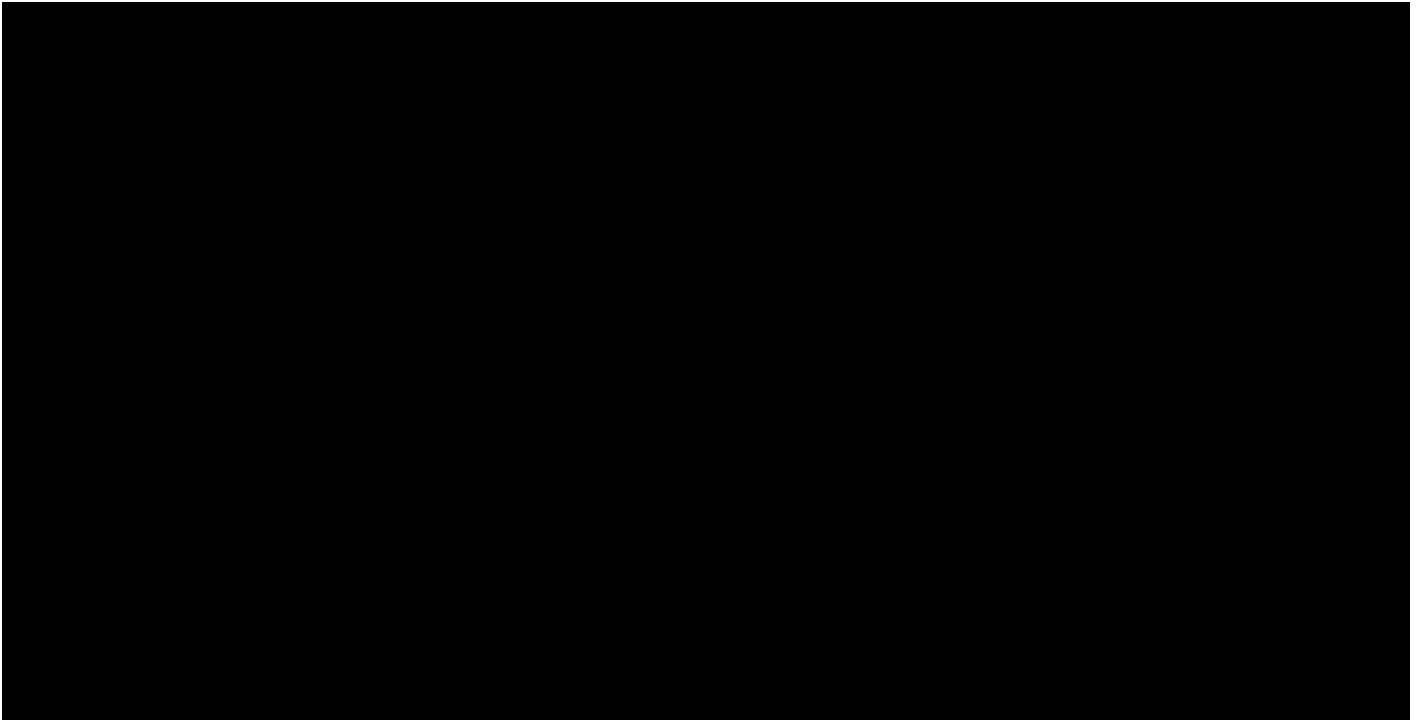
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Totaloverlevelse i de to kohortene er presentert med Kaplan-Meier-plot i Figur 1 og Figur 2 under.



Figur 1 Kaplan-Meier plot for overlevelse i glofitamab-kohorten (rød) og Pola-BR-kohorten (blå), ujustert utvalg.

Progresjonsfri overlevelse omfatter tiden fra studiestart til pasientens død, progresjon i sykdom eller studiens slutt. Overlevelse i de to studiegruppene er presentert med Kaplan-Meier-plot er vist i Figur 3 og Figur 4 under.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Sikkerhet

Totalt 140 pasienter (90,9%) i glofitamab-studien opplevde minst én uønsket hendelse og 46 pasienter (29,9%) opplevde en alvorlig, uønsket hendelse relatert til glofitamab-behandlingen. Den hyppigst forekommende, uønskede hendelsen var CRS som oppstod hos 99 (64,3%) av pasientene, 25 pasienter (16,2%) hadde grad ≥ 2 CRS. Ifølge medisinske fageksperter er CRS en bivirkning som håndteres bra i klinisk praksis og som hovedsakelig forekommer i tidlig fase av behandlingen.

Et av målene for hvor godt behandlingen tolereres, er rapportert i form av antall deltakere som avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser. Inputdata og OR for avsluttet behandling grunnet bivirkninger i glofitamab-kohorten sammenlignet med Pola-BR-kohorten er presentert i tabellen under.

Tabell 14 Studieresultater og propensity score analyse for avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser relatert til legemiddelet, glofitamab mot Pola- BR

Studie	Filtrert kohort fra NP39179	Sammenslått filtrert kohort fra GO29365
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.4 Oppsummering relativ effekt og sikkerhet og DMPs vurdering

Oppsummert vurderer DMP, basert på de innleverte analysene fra de inkluderte kohortene i NP39179- og GO29365-studiene, at det ikke er grunnlag for å konkludere med at glofitamab har ulik effekt fra Pola-BR i denne pasientgruppen med hensyn på OS, PFS, CRR, DOR, DOCR og ORR. Med hensyn til sikkerhet er kun avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser analysert, og analysen viser ingen forskjell mellom de to analyserte intervensjonene. Datagrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å estimere en eventuell mereffekt av glofitamab sammenlignet med Pola-BR da analysene er basert på umodne data og få deltakere. Brede konfidensintervaller for alle utfallsmål i den indirekte sammenlikningen, begrenser muligheten til å tolke de relative behandlingseffektene observert mellom glofitamab og Pola-BR. Siden dette er en indirekte sammenligning med relativt få pasienter i komparatorarmen og der gruppene kan være ulike ved baseline til tross for hensiktsmessig justering, er det usikkerhet knyttet til resultatene.

CAR-T er nylig innført i 2. behandlingslinje til disse pasientene. Pasientpopulasjonen behandlet med Pola-BR i GO29365 er ikke tidligere behandlet med CAR-T og effekten av Pola-BR i en CAR-T- behandlet populasjon er ukjent. Dette vil igjen kunne påvirke det relative effektestimatet i ITC analysen, og løftes som en usikkerhet. Subgruppeanalyser av effektpopulasjonen i glofitamab studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i primærendepunktet CR-rate mellom subpopulasjonen som hadde fått CAR-T i en tidligere linje mot populasjonen som ikke hadde fått CAR-T i en tidligere linje. Flere pasienter vil bli behandlet med CAR-T i 2. linje i norsk klinisk praksis og DMP mener det er positivt at effekten av glofitamab i studie NP39179 er vist å være uavhengig av om pasienten har fått CAR-T eller ikke i linjen før, noe som også løftes av EMA i deres rapport.

De medisinske fagekspertene DMP har konferert i arbeidet med metodevurderingen angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom bl.a. Compassionate use-programmer (før MT), og opplever behandlingen som godt tolerert hos de fleste pasienter. De gir tilbakemelding om at de har høyere forventninger til effekt enn ved behandling med Pola-BR, og anser bispesifikke antistoffer som et stort fremskritt innen sykdomsområdet.

3 Økonomisk analyse

Roche har levert inn en kostnad-per-QALY analyse. Som presentert i kapittel 2, mener DMP at den innleverte ITC ikke kan benyttes til å kvantifisere mereffekt av glofitamab sammenlignet med Pola-BR. På bakgrunn av dette har ikke DMP vurdert eller validert Roches innsendte helseøkonomiske analyse. Den vil heller ikke presenteres i dette kapitlet. For en mer utfyllende beskrivelse av vurderingene av innsendte ITC, henvises det til kapittel 2.3.

Som presentert i avsnitt 1.5 vurderes Pola-BR som den mest aktuelle behandlingen for pasienter med r/r DLBCL. I tillegg kan axi-cel være et aktuelt behandlingsalternativ for et lite antall pasienter (<5).

I dette kapitlet presenteres kostnadsestimat for de relevante behandlingsalternativene (legemiddelkostnader), samt budsjettvirkninger av å innføre glofitamab til den aktuelle pasientpopulasjonen som omfatter denne metodevurderingen.

3.1 Ressursbruk og kostnader

3.1.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

I tråd med at DMP vurderer at Pola-BR er det mest relevante behandlingsalternativet for den aktuelle pasientgruppen i Norge i dag, har DMP gjort kostnadsestimat og budsjettberegninger der Pola-BR legges til grunn som det primære sammenligningsgrunnlaget. Det vil også presenteres kostnadsestimat for axi-cel, selv om det er forventet at axi-cel vil være det relevante sammenligningsgrunnlaget for svært få av de aktuelle pasientene.

DMP har lagt til grunn følgende legemiddelpriser for å estimere legemiddelkostnadene til de ulike behandlingsalternativene:

Tabell 15 Legemiddelpriser (maksimal AUP med og uten mva.) benyttet til å estimere legemiddelkostnader for de ulike behandlingalternativene

Virkestoff	Varenummer (pkn.størrelse)	Maksimal AUP med mva. (NOK)	Maksimal AUP uten mva. (NOK)
Polivy (polatuzumabvedotin)	382647 (140 mg)	141 207	112 966
	386940 (30 mg)	30 287	24 230
Rixathon (rituksimab)	537151 (100 mg)	5 262	4 210
	137019 (500 mg)	13 137	10 510
Bendamustine Fresenius Kabi (bendamustin)	412454 (312,5 mg)	3 944	3 155
	515182 (1250 mg)	15 666	12 532
Columvi (glofitamab)	040601 (2,5 mg)	12 268	9 814
	577074 (10 mg)	48 209	38 567
Yescarta (aksikabtageciloleucel)	402302 (1 pkn injeksjonsvæske)	3 984 724	3 187 779
Gazyvaro (obinutuzumab)	571358 (1000 mg)	41 706	33 365

Basert på disse legemiddelprisene har DMP beregnet følgende kostnader for de ulike behandlingalternativene:

Tabell 16 Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene (angitt i NOK, basert på maksimal AUP med og uten mva.)

Behandlingsregime	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkl. mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)	Kommentar
Glofitamab (Columvi) (inkl. kostnader til forbehandling med 1000 mg obinutuzumab i 1. behandlingssyklus) ⁴	Kostnad per behandlingssyklus a 21 dager	141 090	112 872	Beregnet som gjennomsnittlig kostnad for de 12 første behandlingssykluser
	Kostnad for [REDACTED] behandlingssykluser	[REDACTED]	[REDACTED]	Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien NP30179
	Kostnad for 12 behandlingssykluser	1 693 084	1 354 467	Basert på maksimalt antall behandlingssykluser angitt i preparatomtale

⁴ Roche trakk søknaden hos EMA om forbehandling med Gazyvaro for å redusere risikoen for CRS 04.07.23 knyttet til den aktuelle indikasjonen for glofitamab. Forbehandling er imidlertid inkludert i preparatomtalen, og er derfor inkludert i kostnadsberegningene som presenteres her.

Pola+BR (polatuzumab, bendamustin og rituximab)	Kostnad per behandlingssyklus a 21 dager	162 762	130 210	
	Kostnad for 3,46 behandlingssykluser	563 158	450 527	Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien GO29365
	Kostnad for 6 behandlingssykluser	976 575	781 260	Basert på maksimalt antall behandlingssykluser angitt i SPC
Axi-cel (Yesarta)	1 infusjonspose	3 984 724	3 187 779	Gis som engangsbehandling

DMP gjør oppmerksom på at legemidlene i kostnadsestimatene over kan ha rabattert pris, og at legemiddelkostnadene for de ulike behandlingalternativene i praksis kan avvike fra de overnevnte estimatene. Basert på maksimal AUP vil de direkte legemiddelkostnadene for et gjennomsnittlig antall behandlingssykluser som er sett i relevante kliniske studier være høyere for glofitamab enn for Pola-BR, men lavere enn kostnaden for en engangsbehandling med axi-cel. Det gjøres oppmerksom på at dette vil være en «naiv» sammenligning av gjennomsnittlig behandlingsvarighet sett i ulike studier, som ikke nødvendigvis er direkte sammenlignbare.

3.1.2 Administrasjonskostnader

Roche har lagt til grunn følgende administrasjonskostnader for de ulike behandlingalternativene i sine kostnadsestimat:

For både glofitamab og Pola-BR: 3 185 NOK per administrasjon basert på kostnaden til en intravenøs injeksjon (enhetskostnadsdatabasen).

DMP sin vurdering av administrasjonskostnader

Administrasjonskostnader vurderes å ha minimal påvirkning i denne saken, og er derfor ikke inkludert i kostnads- eller budsjettestimaterne.

4 Budsjettberegninger

4.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med glofitamab ved r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje i Norge

Roche har i sin dokumentasjonspakke lagt til grunn at 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med glofitamab årlig (5 år etter innføring) i Norge. Dette er et anslag som ligger noe lavere enn anslaget på 50 – 70 pasienter årlig som er gitt av de medisinske fagekspertene som DMP har konferert med i denne saken. DMP velger å legge anslaget gitt av de medisinske fagekspertene til grunn.

Som tidligere gjort rede for, vil DMP (som Roche) legge til grunn Pola-BR som komparator i budsjettberegningene.


Tabell 17. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med glofitamab, dersom glofitamab blir innført	50 - 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Pola+BR, dersom glofitamab blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Pola+BR, dersom glofitamab IKKE blir innført	50 - 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70

4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene som legges til grunn som kostnadsestimat per pasient er basert på beregningene i Tabell 16.

Tabell 18. Legemiddelutgifter per pasient for glofitamab og Pola-BR. Maksimal AUP inkludert mva. Angitt i NOK. Basert på gjennomsnittlig behandlingsvarighet i hhv. Studiene NP30179 og GO20365

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Glofitamab		0	0	0	0
Pola-BR	563 158	0	0	0	0

4.3 Budsjettkonsekvenser

I denne saken presenteres budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten for de direkte legemiddelkostnadene. Siden den helseøkonomiske modellen ikke er vurdert og validert, har DMP ikke tilgang på kostnadsestimat for den samlede spesialisthelsetjenesten, eller samlet for helse- og omsorgstjenesten- og disse analysene er derfor utelatt. DMP har heller ikke identifisert forhold som skulle tilsi at de ulike behandlingsalternativene i budsjettanalysen skulle ha store, ulike effekter på budsjettforhold utover legemiddelkostnadene i spesialisthelsetjenesten eller andre steder i helse- og omsorgstjenesten.

Alle budsjettanalyser i dette kapittelet er basert på maks. AUP priser inkl. mva.

4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 19.

Tabell 19. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av glofitamab til behandling av r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Glofitamab blir innført	38 000 000– 53 000 000	38 000 000– 53 000 000	38 000 000– 53 000 000	38 000 000– 53 000 000	38 000 000– 53 000 000
Glofitamab blir ikke innført	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000
Budsjettvirkning av anbefaling	10 000 000 – 13 000 000	10 000 000 – 13 000 000	10 000 000 – 13 000 000	10 000 000 – 13 000 000	10 000 000 – 13 000 000

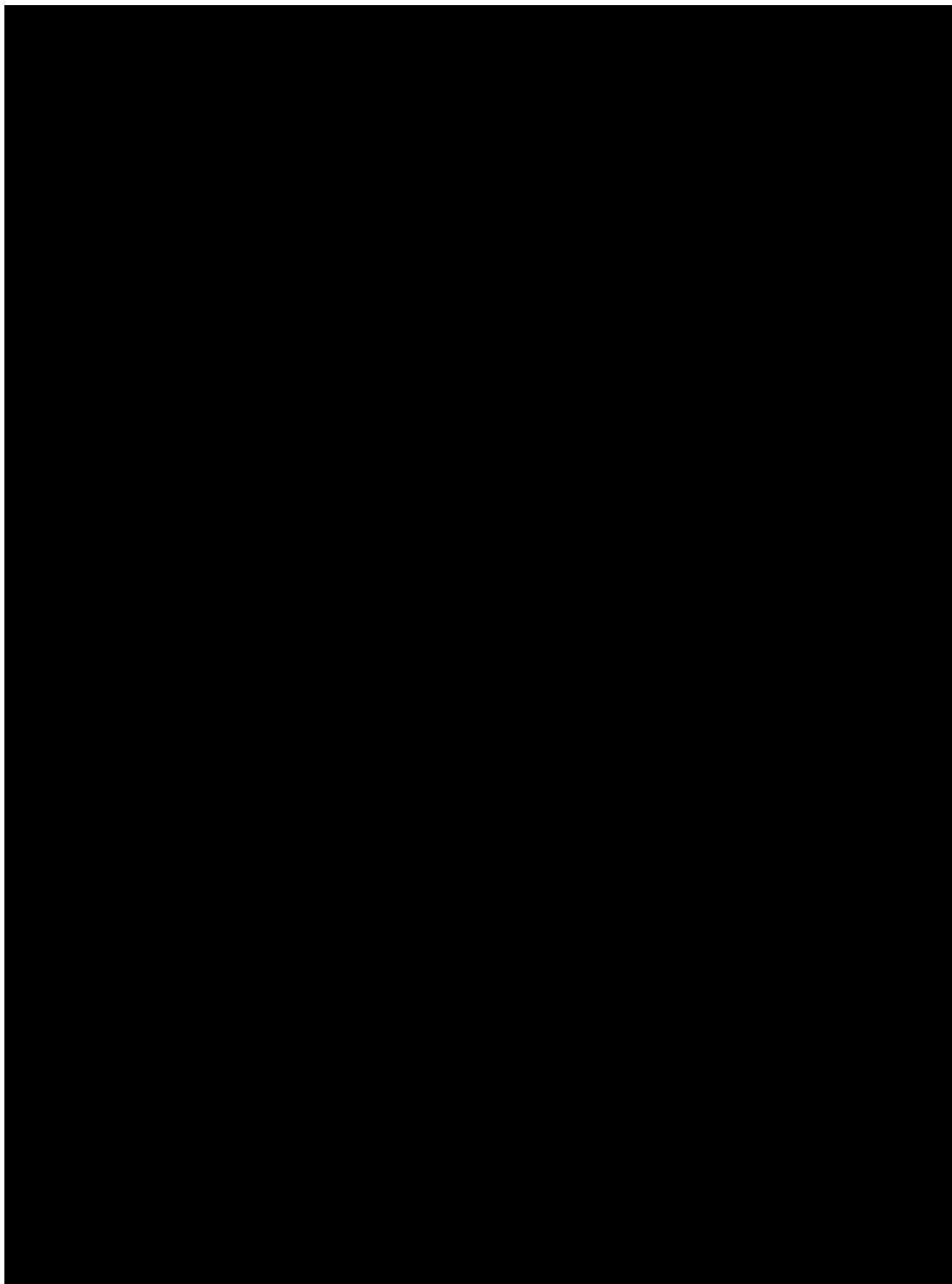
Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

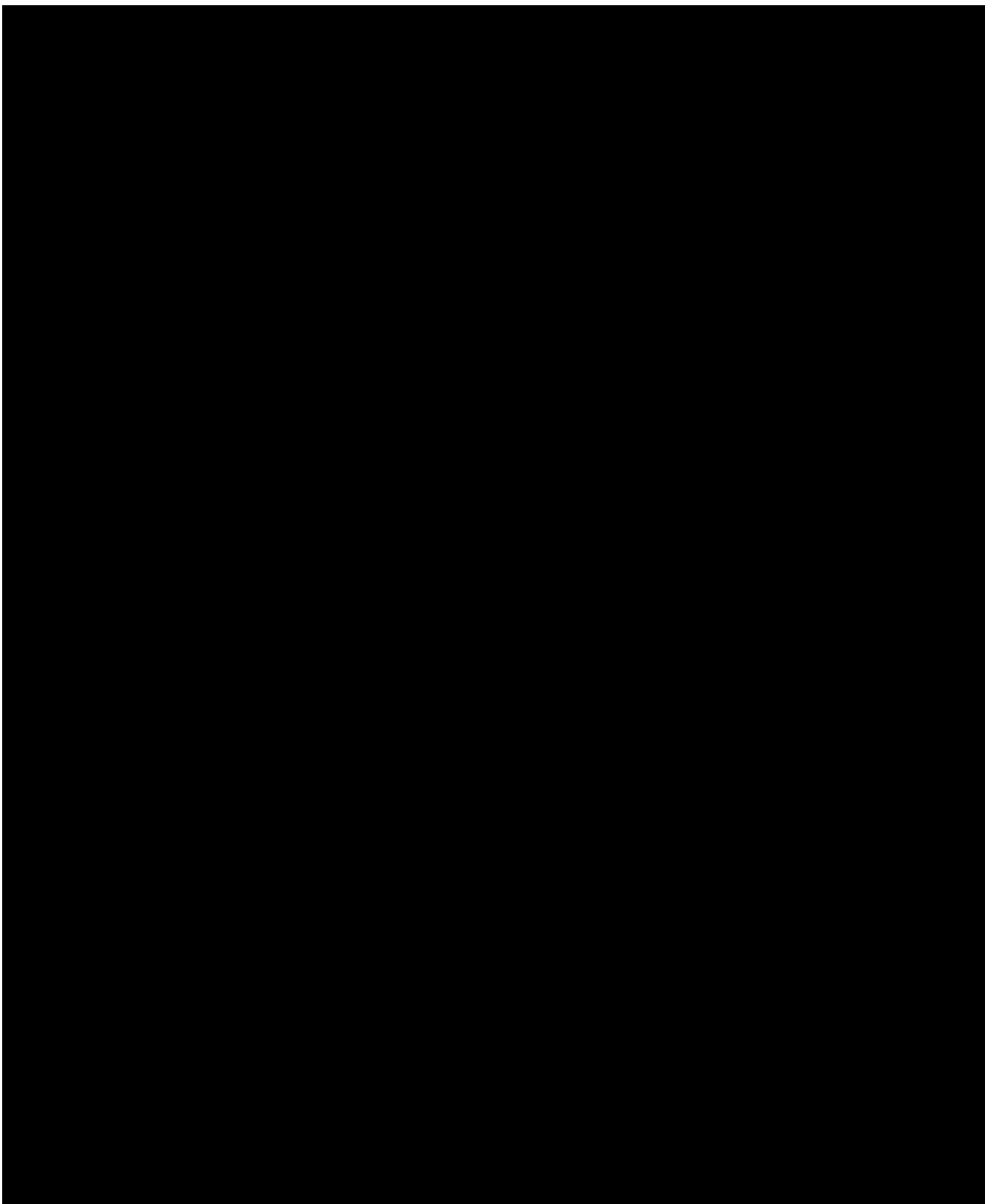
De totale budsjettvirkningene er estimert til mellom 10 og 13 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Det gjøres også oppmerksom på at et eller flere legemidler i denne budsjettanalysen kan ha rabatterte priser, som kan endre den reelle budsjettvirkningen.

Det er i denne beregningen ikke tatt høyde for at et fåtall pasienter kan være aktuelle for behandling med axi-cel. Dersom kostnadene til axi-cel inkluderes i budsjettanalysen for disse pasientene vil budsjettvirkningen reduseres marginalt.

Referanser

1. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. 2024.
2. European Medicines Agency. CHMP assessment report Columvi. 2023.
3. European Medicines Agency. EPAR - Preparatomtale Columvi. 2023.
4. European Medicines Agency. EPAR - Preparatomtale Polivy. 2023.
5. Helsedirektoratet. Lymfekreft - handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>].
6. Nøkkeltall - Non-Hodgkin lymfom 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/lymfom/>.
7. Krefregisteret. Årsrapport 2022: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2022.
8. Bestillerforum for Nye metoder. Sakspapirer fra møte i Bestillerforum for Nye metoder 12.12.2022 2022 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/4af44d/siteassets/documents/bestillerforum-rhf----innkallinger-og-referater/bestillerforum-12.12.2022-sakspapirer-offentlige.pdf>].
9. Nye metoder. ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) - Indikasjon III. Behandling av voksne med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi 2023 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-indikasjon-iii/>].
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3059.
11. Sehnh LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(2):155.
12. (CADTH) CAfDaTiH. CADTH Reimbursement Review Glofitamab (Columvi). 2024.
13. (NICE) NifHaCE. Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments [ID3970]. 2023.
14. AL - Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P, Gang AO, Thorsteinsson AL, Rasoul K, et al. Real - world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population - based study on 189 patients with relapsed/refractory large B - cell lymphomas. *British Journal of Haematology*. 2023.

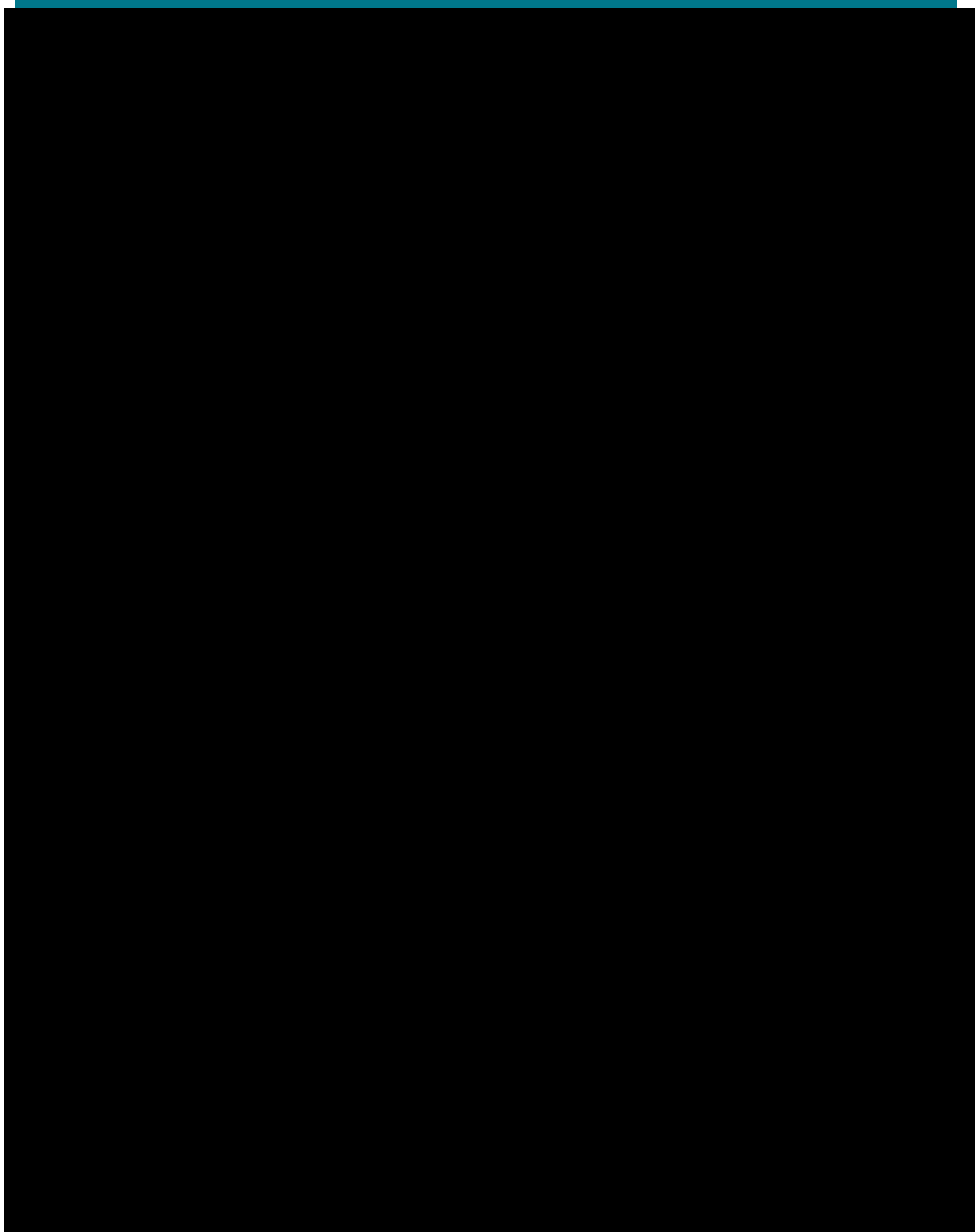


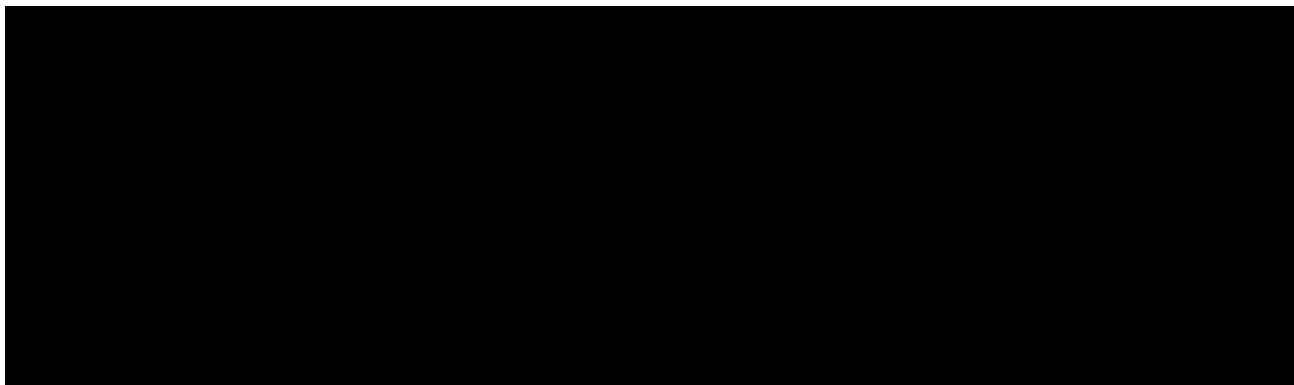


Prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer

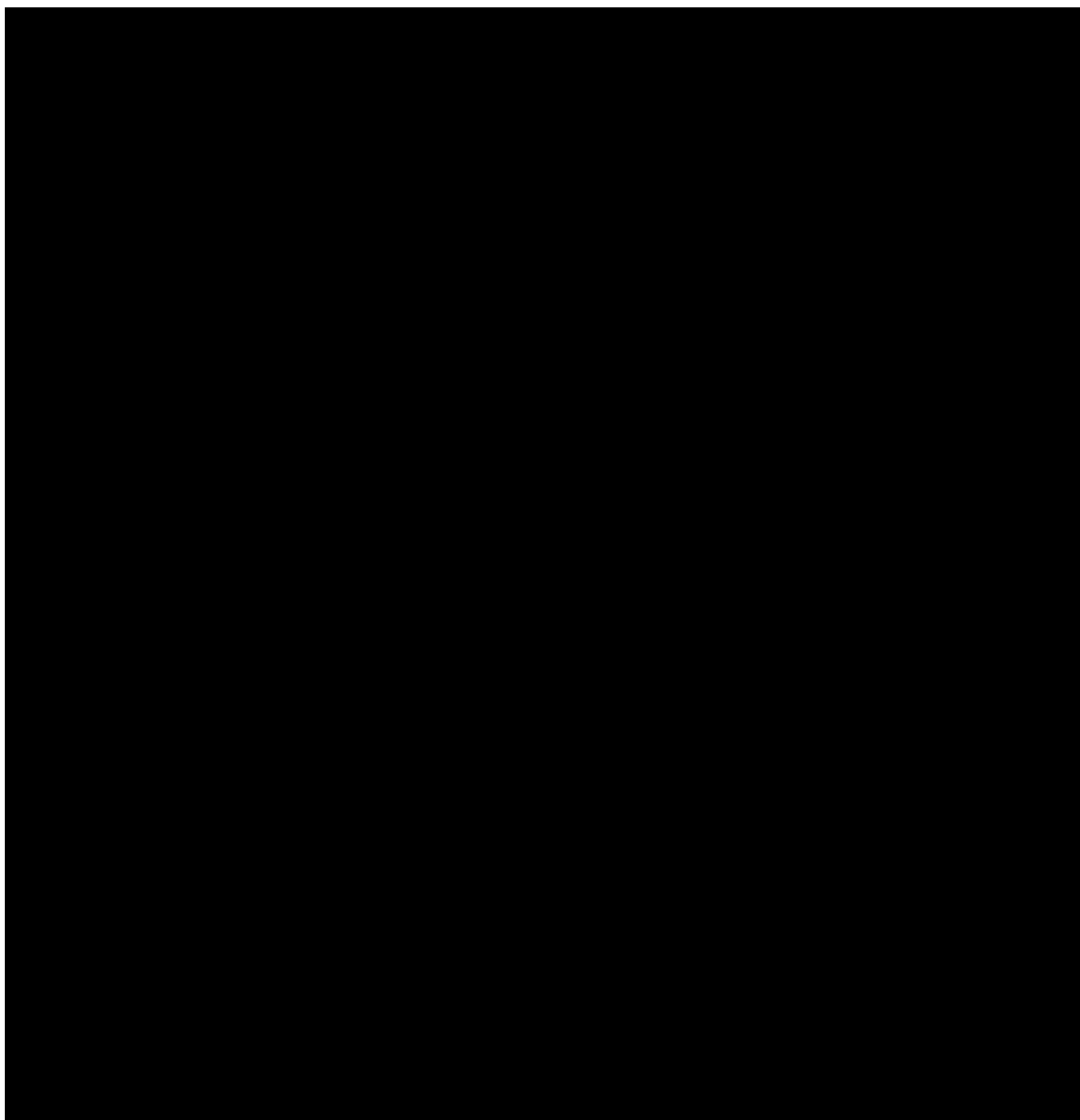
Klassifisert som høy, medium eller lav prioritet basert på innspill fra Roche sine interne klinikere.

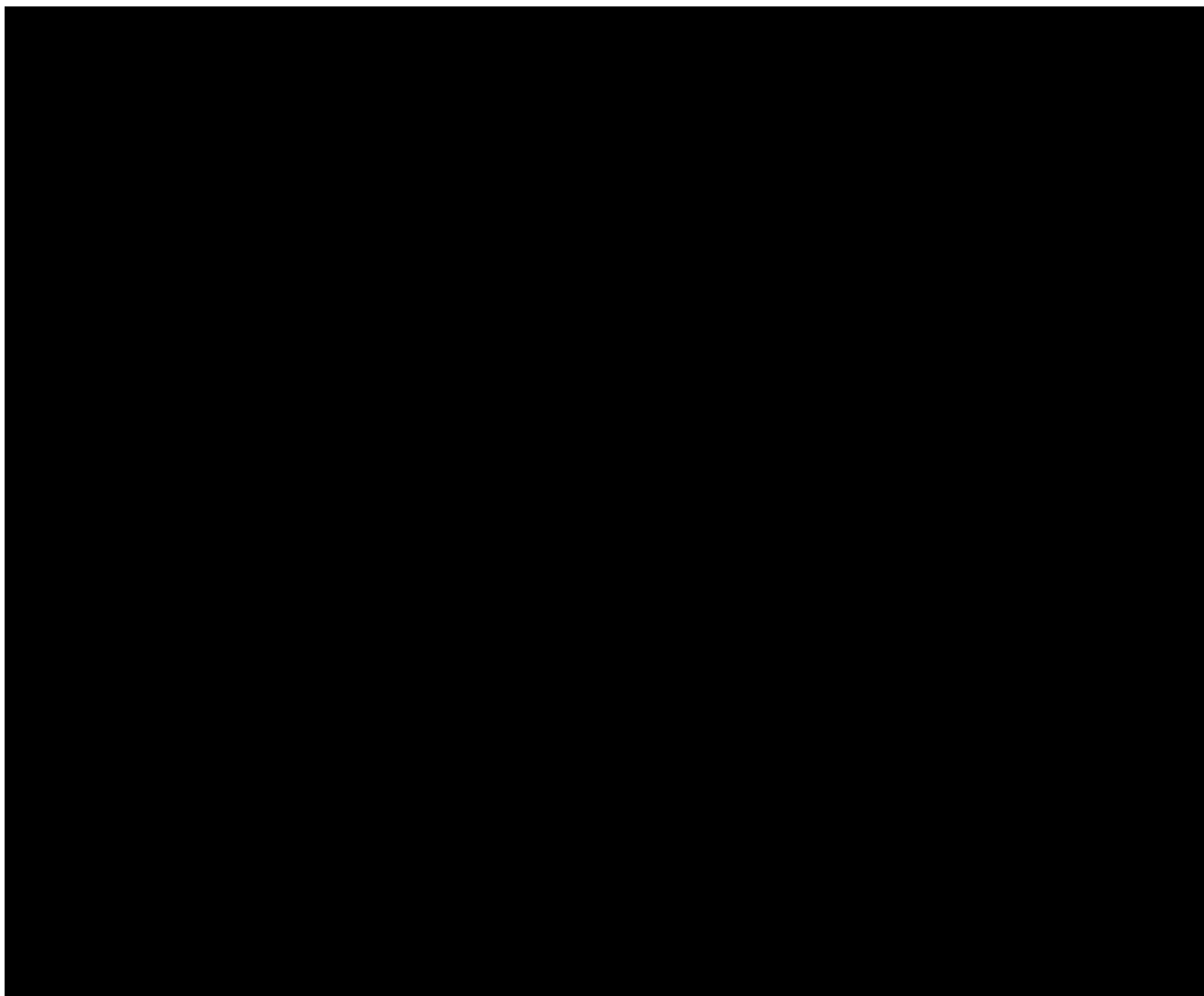
Tabell 21 Klassifisering av prognostiske og effektmodifiserende faktorer (kilde Roche)





Tabell 22 Oversikt over modellparametre for å estimere propensity score (kilde Roche)





Appendiks 2: Relevante pågående studier for glofitamab

Tabell 23 Relevante pågående studier for glofitamab

Studie ID	Fase	Design	Indikasjon	Pasienter N	Behandling	Hensikt	Start dato	Slutt dato	Status
NP30179 (NCT03075696)	I/II	Multicenter open-label dose escalation	R/R NHL	860	Glo monotherapy Glo + G	Evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of a novel T-Cell bispecific (TCB), glofitamab, administered by intravenous (IV) infusion as a single agent and in combination with obinutuzumab, following pre-treatment with a one-time, fixed dose of obinutuzumab.	Feb 17	Aug 25	Active, not recruiting
NP39488 (NCT03533283)	Ib	Multicenter open-label dose finding	R/R NHL	280	Glo + Atezo Glo + Pola	A assess the maximum tolerated dose (MTD) and/or recommended Phase II dose (RP2D) for this combination treatment and to evaluate the general safety, tolerability, pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic, and preliminary anti-tumor activity of this combination treatment in adult patients.	May 18	Nov 24	Active, recruiting
NP40126 (NCT03467373)	Ib	Multicenter open-label dose finding	R/R NHL 1L DLBCL	172	Glo + G/R - CHOP	Evaluating the safety, preliminary activity, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic effects of this combination will be the main objectives of this study. The study is divided in two parts: Part I: Dose finding in participants with r/r NHL; test use of G vs R in Cycle 1 Part II: Dose Expansion. The maximum tolerated dose or optimal biological dose (MTD or OBD) will be further assessed in participants with untreated DLBCL (>18 years of age with an age-adjusted International Prognostic Index (IPI) of 2-5). Glofitamab will be studied in combination with R-CHOP and Pola-R-CHP.	Mar 18	Dec 23	Active, not recruiting
GO41943 (NCT04313608)	Ib	Multicenter open-label safety run- in	R/R DLBCL	176	Glo + GemOx Mosun + GemOx	This study is designed to evaluate the safety and efficacy of glofitamab or mosunetuzumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-GemOx or Mosun-GemOx) in participants with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or high-grade B-cell lymphoma (HGBCL).	Jun 20	Oct 21	Completed
GO41944 [STARGLO] (NCT04408638)	III	Multicentre open-label randomised	R/R DLBCL	270	Glo + GemOx vs R + GemOx	This study will evaluate the efficacy and safety of glofitamab in combination with gemcitabine plus oxaliplatin (Glofit-GemOx) compared with rituximab in combination with gemcitabine plus oxaliplatin (R-GemOx) in patients with R/R DLBCL.	Feb 21	Apr 25	Active, not recruiting
GO43075 (NCT04980222)	II	Multicentre open-label	1L HR DLBCL	40	Glo + R-CHOP	Evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of glofitamab in combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in individuals with circulating tumor DNA (ctDNA) high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), as the first line of treatment	Mar 22	Jun 25	Recruiting

YO42610 [GLOSHINE] (NCT04657302)	I	Multicentre open-label	R/R DLBCL	30	Glo monotherapy	Evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy of glofitamab as a single agent following a fixed single dose of obinutuzumab in Chinese patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who have failed two or more lines of systemic therapy.	Jan 21	Aug 23	Active, not recruiting
GO43693 (NCT05364424)	Ib	Multicentre open-label	R/R DLBCL	40	Glo + (R)ICE	Evaluate the preliminary efficacy, safety, and pharmacokinetics of glofitamab (glofit) in combination with rituximab plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (R-ICE) in participants with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), who have failed one prior line of therapy incorporating an anti-cluster of differentiation (CD) 20 antibody (i.e., rituximab) and an anthracycline, and who are transplant or chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy eligible, defined as being medically eligible for intensive platinum-based salvage therapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) or for CAR-T therapy.	Nov 22	Jun 24	Recruiting
BP41072 (NCT04077723)	I	Multicentre open-label dose escalation	R/R NHL	420	CD19-4-1BBL + Glo + G	Evaluate the safety, tolerability, and efficacy of RO7227166 in participants with relapsed/refractory Non-Hodgkin's Lymphoma (r/r NHL).	Aug 19	Mar 25	Recruiting
BP43015 (ISRCTN17975931)	Ib	Multicentre open-label	R/R DLBCL	16	Glo SC	Evaluate the safety, tolerability, processing by the body, mechanism of action, and effectiveness of subcutaneous (SC) glofitamab following obinutuzumab pretreatment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma	Feb 21	Dec 23	Active, not recruiting
BP43131 (NCT05219513)	I	Open-label first-in- human	R/R NHL	200	CD19-CD28 + Glo	Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or recommended Phase 2 dose (RP2D) for intravenous (IV) and/or subcutaneous (SC) dosing schemes of this combination treatment, and to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary anti-tumor activity of this combination treatment in participants with relapsed/refractory B-cell non Hodgkin lymphoma (r/r NHL).	Feb 22	Apr 24	Recruiting
CO43805 (NCT05169515)	Ib	Multicentre open-label	B-cell NHL	112	M or Glo + CELMoDs (CC-220 and CC-99282)	Evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of mosunetuzumab or glofitamab in combination with CELMoDs (CC-220 or CC-99282) in participants with B-cell NHL.	Oct 22	Apr 27	Recruiting

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Roche takker Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for muligheten til å gi innspill.

Columvi - et stort fremskritt i DLBCL

Vi er glade for at DMP fremhever i metodevurderingsrapporten at medisinske fageksperter har høyere forventninger til effekt enn ved behandling med Pola-BR, at bispesifikke antistoffer anses som et stort fremskritt innen sykdomsområdet, og at det kliniske miljøet har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom bl.a. Compassionate use-program i Norge.

At Columvi er et stort fremskritt innen DLBCL bekreftes også av fase III data fra GO41944 studien (STARGLO) som ble presentert for første gang på European Hematology Congress (EHA) 15 juni i år (1). Overførbarheten av disse dataene til denne metodevurderingen skal selvsagt tolkes med forsiktighet, men med resultatene fra STARGLO-studien er Columvi det første bispesifikke CD20xCD3-antistoffet som viser en overlevelsesfordel i DLBCL i en randomisert fase III-studie. Disse observasjonene viderefører de positive resultatene sett i fase I/II studien for denne metodevurderingen og bekrefter at Columvi er en effektiv behandling for DLBCL pasienter.

Indirekte sammenligning (ITC) av effekt

Roche anerkjenner at det kan være utfordringer knyttet til det å fastsette en relativ effekt basert på fase I/II. Vi synes likevel at DMPs krav knyttet til en ITC for en liten, men svært alvorlig, populasjon er uproporsjonale. Med en indirekte sammenligning, basert på pasientnivådata fra både Columvi og komparator Polivy BR, hadde vi forventet at DMP, i likhet med NICE, ville kunne akseptere ITC og estimere en relativ effekt, om så med usikkerhet. En slik praksis gjør at beslutningstakerne går glipp av relevante beslutningsunderlag. Vi mener at DMP med fordel kunne lagt til den forventede nytten basert på ITC. Dette ville også gjort at DMP kunne vurdert kostnadseffektiviteten av nytten av Columvi mot standardbehandling i Norge.

Kostnadseffektivitet basert på Roche sin innsendte analyse til DMP

I base case scenarioet innsendt av Roche, uten rabatterte priser, er behandling med Columvi estimert til å være kostnadsbesparende og gi økt nytte sammenlignet med Polivy BR. Flere scenarioanalyser er presentert, og kostnad per gode leveår (ICER) er for de aller fleste analyser dominant eller har en ICER under 100 000 kr. De fleste scenarioene fører til en liten forskjell i ICER, og scenarioet med høyest ICER har en ICER på under 190 000 kr. Roche sine kostnadseffektivitetsanalyse har blitt vurdert av andre HTA-myndigheter som bekrefter disse funnene. NICE i UK vurderte at Columvi var kostnadseffektiv, og hadde en ICER godt under £30 000 sammenlignet med Polivy BR (2).

I innsendt modell fra Roche var absolutt prognosetap (ATP) beregnet til 12,73, som stemmer godt overens med tidligere alvorligheten som DMP presenterer fra tidligere metodevurderinger. Basert på innsendt analyse, som DMP dessverre ikke har vurdert, er Columvi godt innenfor hva som normalt vil anses som kostnadseffektivt for denne populasjonen.

Pasientantall

Det er usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil være aktuelle for behandling med Columvi i tredje og senere linje. Dette er blant annet grunnet endringer i tidligere linjer som innføring av CAR-T, heterogenitet i pasientenes helsetilstand og varierende tilgang på studier. Roche har levert en detaljert utregning av antall pasienter til DMP. Denne viser at pasientantallet trolig er litt over 40, noe som er i linje med DMPs nedre anslag på 50 pasienter. Vi mener derfor at et anslag på opp mot 70 pasienter er for høyt.

Referanser

- (1) Abramson J, et al. Presented at EHA 2024. LB3438 <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/4136516/jeremy.abramson.glofitamab.plus.gemcitabine.and.oxaliplatin.28glofit-gemox29.for.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dlb3438>
- (2) NICE TA927, 3 Committee discussion: Cost-effectiveness estimates
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta927/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness-estimates>