

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Columvi (glofitamab)

Utvärderad indikation

Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är lämplig för autolog stamcellstransplantation (ASCT).

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Roche AB
Produkt	Columvi (glofitamab), Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg, L01FX28
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är lämplig för autolog stamcells transplantation (ASCT). Företaget uppskattar att [--] patienter årligen kan komma att bli aktuella för behandling.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar den förväntade årliga försäljningen till cirka [--] kronor år 2028.
Datum för beslut om expediering av underlag	2026-02-20

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Reimers (medicinsk utredare) och Hannah Almqvist (hälsoekonom).

Klinisk expert: Mats Hellström, docent, specialistläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Den kliniska experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att de relevanta jämförelsealternativen till behandling med Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin utgörs av rituximab gemcitabin oxaliplatin (R GemOx) samt rituximab polatuzumab vedotin bendamustin (R-Pola Benda). Dessa alternativ baseras på rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet, och det går i nuläget inte att avgöra vilken av behandlingarna som är mest kostnadseffektiv. I denna utvärdering används R GemOx som jämförelsealternativ, eftersom det endast för denna behandling finns en direkt jämförande studie mot glofitamab i kombination med GemOx, vilket minskar osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att Glofit-GemOx har bättre effekt än R-GemOx med avseende på total överlevnad. Den hälsoekonomiska bedömningen av den relativa effekten baseras på resultaten från den öppna, randomiserade fas-III-studien, STARGLO, som jämför Glofit-GemOx med R-GemOx. Efter en medianuppföljning av 20,7 månader, sågs en statistik signifikant förbättring i total överlevnad (OS) för patienter behandlade med Glofit-GemOx. Medianöverlevnad 25,5 månader för Glofit-GemOx och 12,9 månader för R-GemOx (HR 0,62 (95% KI: 0,43–0,88)). I en uppdaterad analys vid medianuppföljning av 35,1 månader var resultaten konsekventa och medianöverlevnaden var 25,5 månader för Glofit-GemOx jämfört med 12,5 månader för R-GemOx-armen vilket ger ett HR på 0,60 (95 % KI: 0,43–0,83). TLV anser att evidensen för att behandling med glofitamab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin ger bättre effekt än jämförelsealternativet R-GemOx är god. TLV anser att studien i stort sett är representativ för patienter i en svensk klinisk kontext, detta stöds också av klinisk expert, och TLV konstaterar att användningen av resultat från en direkt jämförande randomiserad klinisk fas III-studie ger mindre osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen. Det finns begränsat med uppföljningsdata och effekten av behandling med Glofit-GemOx på lång sikt är osäker.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en partitionerad survival-modell där behandling med Columvi i kombination med GemOx jämförs mot R-GemOx hos patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL. TLV bedömer att modellstrukturen representerar sjukdomsförloppet genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen.
Modellering av klinisk Effekt	Eftersom modellens tidshorisont (patientens livstid) överskrider uppföljningstiden från STARGLO har företaget extrapolerat KM-data över progressionsfri överlevnad (PFS) och OS med parametrisk metod. Patienter som har varit progressionsfria i två år antas ha uppnått långtidsremission. Dessa patienter antas inte ha några vårdkostnader samt ha en livskvalitet och mortalitetsrisk som liknar den hos normalbefolkningen. Med stöd av tillgängliga studiedata och utlåtande från klinisk expert bedömer TLV företagets antagande om att patienter kan uppnå långtidsremission efter två år som rimligt. Baserat på tillgängliga studiedata bedömer TLV att företagets modellering av PFS hos patienter som behandlas med R-GemOx är underskattad. I enlighet med uppmätt PFS vid senaste databrytpunkten i STARGLO antar TLV att en större andel patienter uppnår långtidsremission, jämfört med företagets grundscenario. Företagets valda extrapoleringsfördelningar för PFS i Columvi-armen och OS i båda behandlingsarmarna bedömer TLV som rimliga. Mot bakgrund av att TLV justerar upp genomsnittsålder vid behandlingsstart sjunker den beräknade överlevnadsvinsten för patienter som behandlas med Columvi, jämfört med företagets grundscenario.
Hälsorelaterad livskvalitet	De livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska analysen baseras på data från STARGLO och samlades in med hjälp av EQ-5D-5L-formulär. TLV bedömer företagets livskvalitetsvikter som rimliga.
Viktigaste kostnaderna	Det är främst läkemedelskostnaden för Columvi som påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen. Även kostnader för efterföljande läkemedelsbehandling är av betydelse för resultatet. TLV justerar företagets antaganden om vårdbesök och efterföljande behandling med stöd av utlåtande från klinisk expert.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är medelhög. Det beror främst på att det föreligger viss osäkerhet i långsiktig relativ effekt och förväntad överlevnad efter studietidens slut då maximal uppföljningstid i

	STARGLO är cirka fyra år. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s känslighetsanalyser ligger dock inom ett relativt snävt spann kring TLV:s grundscenario.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 430 000 kronor. Columvi har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den faktiska kostnaden per vunnet QALY är lägre.

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Diffust storcelligt B-cellslymfom	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	5
6.1	Kliniska studier	5
7	Hälsoekonomi	12
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	12
7.2	Effektått	12
7.3	Kostnader	16
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	20
8.1	Företagets grundscenario.....	20
8.2	TLV:s grundscenario	20
8.3	Samlad bedömning av resultaten	22
9	Referenser.....	24
	Bilagor	26
	Bilaga 1 - Demografi och baslinjekarakteristika för patienter med R/R DLBCL i STARGLO.....	26
	Bilaga 2 - Modellering i TLV:s känslighetsanalyser	27

1 Bakgrund

Denna hälsoekonomiska bedömning avser Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är lämplig för autolog stamcellstransplantation (ASCT). TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk bedömning av Columvi vid behandling av patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (R/R DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling (dnr 531/2023).

2 Diffust storcelligt B-cellslymfom

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en högmalign, snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden och karaktäriseras av att cellerna är stora, växer diffust och vanligen uttrycker B-cellsmarkörer såsom CD19 och CD20.¹ (1)

DLBCL utgör omkring 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden (1). I Sverige får cirka 600 individer får diagnosen DLBCL varje år (1). Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder, men sjukdomen förekommer också hos barn och unga vuxna. Medianåldern vid insjuknande är omkring 70 år. Sjukdomen är något vanligare hos män. Vanliga debutsymtom är förstörade lymfkörtlar, trötthet, viktnedgång, nattsvettningar och feber (1). Störst andel av patienterna är diagnostiserade i avancerat sjukdomsstadium² (2). Vid tidpunkt för diagnos fastställs riskgrupp enligt Internationellt Prognostiskt Index (IPI)³ som ger en prognos om överlevnad (1, 3). Viktiga prognostiska faktorer är bland annat ålder, funktionsstatus⁴ och sjukdomsstadium. (1, 3)

Med nuvarande tillgängliga behandlingar som exempelvis immunkemoterapi är prognosen ofta god vid primärbehandling och cirka 60 procent av patienterna botas (4). För patienter med DLBCL rapporteras en successivt förbättrad överlevnad från 2018 och framåt. (2)

Risken för återfall är som störst under de två första åren. Patienter som återfaller tidigt (≤ 12 månader) eller med refraktär⁵ sjukdom har en dålig prognos (2, 4, 5). I en svensk registerstudie innefattande patienter med recidiverande och refraktär (R/R) DLBCL, som behandlats mellan 2007–2018, rapporteras progressionsfri och total överlevnad i median vara 3,9 respektive 6,6 månader (4). I en annan registerstudie av patienter med R/R DLBCL behandlade i Sverige mellan 2007–2014 var tvåårsöverlevnaden för patienter (18–76 år och utan betydande samsjuklighet) som erhöll tredje linjens behandling 18 procent (6). Tvåårsöverlevnad rapporterad från klinisk vardag i Danmark vid R/R DLBCL i tredje linjens behandling var 25 % (7).⁶ Exkluderades patienter som enbart fått bästa understödande behandling, med betydande

¹ CD är en förkortning för Cluster of Differentiation. Membranproteinerna CD19, CD20 och CD79 uttrycks vanligen på vita blodkroppar av typen B-celler.

² Stadium IV, vilket innebär engagemang av ett eller flera extranodala organ/vävnader, med eller utan lymfkörtelengagemang.

³ Internationellt Prognostiskt Index inkluderar fem oberoende kliniska variabler (stadium III/IV, förhöjt laktatdehydrogenas (LD)-värde, funktionsstatus (ECOG/WHO) 2–4, ålder >60 år och >1 extranodalt organ) som översätts till fyra riskgrupper med en estimerad 5-årsöverlevnad på mellan 73 (0–1 faktorer) och 26 procent (4–5 faktorer).

⁴ Funktionsstatus enligt WHO Eastern Cooperative Oncology (ECOG) 0–4. ECOG 0 innebär att patient klarar all normal aktivitet utan begränsning. Vid ECOG 1 klarar patienten inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete. Vid ECOG 2 är patienten uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. ECOG 3 innebär att patienten endast delvis kan sköta sig själv och bunden till säng/stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar. ECOG 4 innebär klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

⁵ Refraktär sjukdom är sjukdom som inte svarat på tidigare behandlingar. Definitionen av primärt refraktär DLBCL i svensk klinisk praxis är progressiv sjukdom under primärbehandlingen eller kvarvarande lymfom 6 månader efter avslutad behandling.

⁶ Inkluderade i analysen var patienter behandlade i Danmark, diagnostiserade med DLBCL mellan januari 2012 och december 2019, som tidigare erhållit rituximab och antracyklinbaserad kemoterapi och som erhållit en tredje eller senare behandlingslinje (3L+) mellan januari 2015 och augusti 2021 (n=189).

komorbiditet, en funktionsstatus ≥ 2 och vars sjukdom visat CNS engagemang, var rapporterad tvåårsöverlevnad 35 procent.⁷

3 Läkemedlet

Columvi innehåller den aktiva substansen glofitamab och fick marknadsgodkännande i Europa i juli 2023 (EMA/H/C/632530). Aktuell indikation blev godkänt i april 2025.

Columvi har sedan oktober 2021 sär-läkemedelsstatus (8).

3.1 Indikation

Columvi är indicerat i kombination med gemcitabin och oxaliplatin för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är lämplig för autolog stamcellstransplantation (ASCT). (9)

3.2 Verkningsmekanism

Glofitamab är en bispecifik monoklonal antikropp som binder bivalent till CD20 som uttrycks på ytan av B-celler och monovalent till CD3 som uttrycks på ytan av T-celler. Genom att samtidigt binda till CD20 på B-celler och CD3 på T-celler medierar glofitamab bildning av en immunologisk synaps som leder till T-cellsaktivering, proliferation, utsöndring av cytokiner och frisättning av cytolytiska proteiner, vilket resulterar i T-cellsmedierat dödande av CD20-uttryckande B-celler.

3.3 Dosering/administrering

Behandling med Columvi ges som intravenös infusion⁸ i cykler om 21 dagar. En dos om 2,5 mg ges vid första behandlingstillfället. Därefter ökas dosen stegvis enligt ett specifikt schema tills patienten når den rekommenderade dosen på 30 mg. En engångsdos om 1 000 mg obinutuzumab⁹ ges som förbehandling på dag 1 i första cykeln för att minska antalet cirkulerande lymfoida B-celler. Från och med andra cykeln ges rekommenderad dos Columvi 30 mg direkt från dag ett. I cykel 1–8 ges Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin för att i cykel 9–12 enbart ges som monoterapi. Varje cykel varar i 21 dagar. Behandlingen med Columvi pågår i högst tolv cykler eller till sjukdomsprogression eller ohanterbar toxicitet, beroende på vad som inträffar först. Före infusion av Columvi ges premedicinering med analgetikum/antipyretikum, antihistamin och eventuellt även glukokortikoid¹⁰ för att minska risken för cytokinfrisättningssyndrom. Även profylaktisk behandling för att minska risken för infektioner rekommenderas. Patienterna måste övervakas under alla infusioner med Columvi och i minst fyra timmar efter slutförd infusion. Ingen dosminskning av Columvi rekommenderas (9).

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Regionalt cancercenter, RCC, har tagit fram ett nationellt vårdprogram som beskriver behandling av aggressiva B-cellslymfom. Senaste vårdprogrammet är från april 2025 version 7.0 och informationen i nedanstående sammanfattning är hämtad därifrån. Det är en övergripande genomgång av behandlingsriktlinjerna (1).

Första linjens behandling

⁷ 68/189 patienter uppfyllde kriterierna och inkluderades i analysen.

⁸ Rekommenderad infusionstid Cykel 1–2 är 4 timmar och cykel 3–12 är 2 timmar

⁹ Gazyvaro med den aktiva substansen obinutuzumab är godkänt i EU sedan juli 2014 och ges som infusion.

¹⁰ I behandlingscykel 1–3 ges glukokortikoider till samtliga patienter. I efterföljande behandlingscykler rekommenderas glukokortikoider endast till de patienter som drabbats av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) vid föregående dosen.

Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI).¹¹ Behandling utgörs vanligen av fyra till sex kurer med R-CHOP¹² eller varianter därav.

Behandling vid återfall och refraktär sjukdom

Vid refraktär sjukdom eller vid återfall efter första linjen styrs behandlingsval bland annat av ålder, samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare behandlingssvar. Se figur 1 för översikt av nationella rekommendationer om behandlingsalgoritm vid återfall eller refraktär sjukdom. Vid kurativt syftande behandling utvärderas om patienten förväntas lämpa sig för högdosbehandling med stamcellsstöd eller CAR-T-cellsbehandling. CAR-T-cellsbehandling är aktuellt vid tidigt återfall (inom 12 månader) och kan ges till äldre patienter upp till cirka 75 år utan komorbiditeter. Vid sena återfall och när patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd (SCT) ges i andra linjen: R-GDP¹³, R-DHAP¹⁴, R-DHAX¹⁵ eller R-IKE¹⁶. Effektmässigt görs ingen skillnad mellan de olika behandlingarna, men R-GDP är associerat med mindre toxicitet.

För de patienter som inte svarar på kemoterapi kan CAR-T-cellsbehandling vara ett alternativ till högdosbehandling och autolog SCT. Den svenska RCC-CAR-gruppen¹⁷ har utarbetat riktlinjer för behandling av DLBCL med CAR-T.¹⁸ Två CAR-T-cellsbehandlingar riktade mot CD19, Yescarta och Breyanzi, har positiv rekommendation för användning av rådet för nya terapier (NT-rådet) vid behandling av R/R DLBCL. Enligt rekommendationer från NT-rådet kan Yescarta (axikabtagen-ciloleucel, axi-cel) och Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel, liso-cel) användas för behandling av patienter med tidigt återfall eller som är refraktära till första linjens kemoimmunterapi eller efter två eller flera linjer systemisk behandling.

För patienter som inte kvalificerar för högdosbehandling med autolog SCT eller CAR-T, men som är i gott allmäntillstånd, är målet med behandling att uppnå remission så länge som möjligt och att förlänga överlevnaden. Vid remissionssyftande behandling rekommenderas flera alternativ: R-GemOx¹⁹, R-Pola-Benda²⁰ eller R-IME/IMVP-16.²¹ Någon inbördes prioritering mellan behandlingsregimerna görs inte i vårdprogrammet. Strålbehandling är också ett alternativ för patienter med lokaliserad sjukdom.

Till patienter som har behandlats med två eller fler behandlingslinjer baseras valet av fortsatt behandling på tidigare behandlingar, ålder, funktionsstatus och samsjuklighet. Patienter som redan genomgått CAR-T-cellsbehandling eller någon av kombinationsbehandlingarna som ges vid remissionssyftande behandling rekommenderas inklusion i klinisk studie eller behandling med en bispecifik antikropp (CD3/CD20 antikropp²²) då som tidsbegränsad behandling om nio månader.

¹¹ Åldersjusterat IPI, ett prognostiskt instrument, inkluderar tre oberoende faktorer (sjukdomsstadium III/IV, förhöjt LD-värde och funktionsstatus enligt ECOG/WHO)

¹² Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison. Cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin är cytostatika och prednison är ett kortisonpreparat som förstärker effekten av cytostatika. Rituximab är en antikropp riktad mot CD20.

¹³ Rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin.

¹⁴ Rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin.

¹⁵ Rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin.

¹⁶ Rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid.

¹⁷ Nationella arbetsgruppen stödjande till NT-rådet för handläggning av ärenden med avseende på CAR-T-cellsbehandling

¹⁸ Behandling med CAR-T kan bli aktuellt för patienter <75 år med god funktionsstatus och utan komplicerad samsjuklighet.

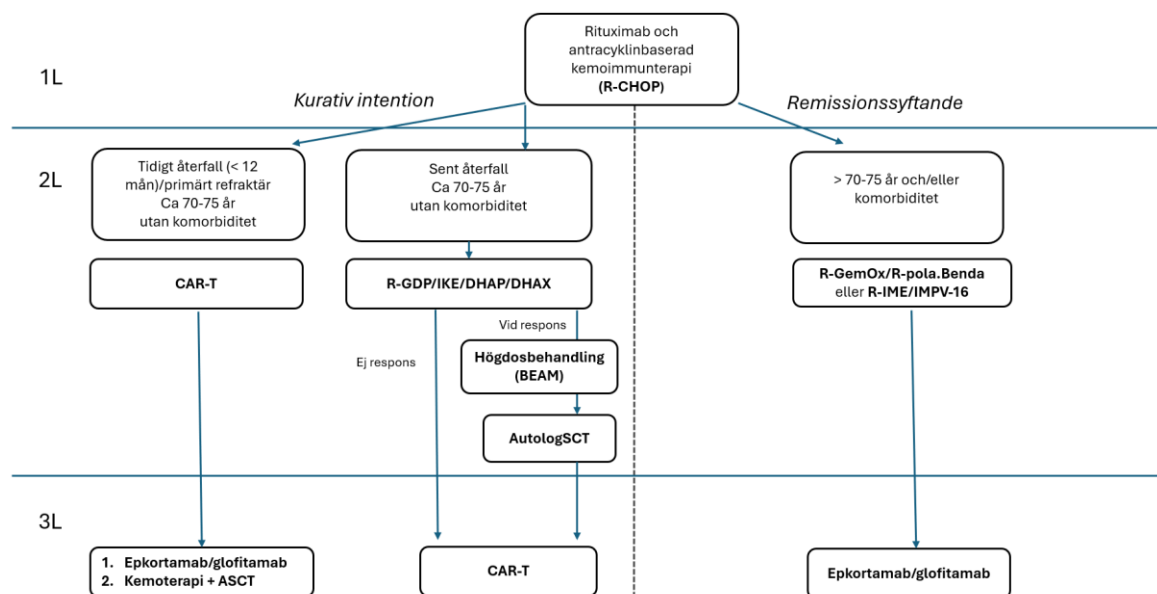
¹⁹ Rituximab, gemcitabin, oxaliplatin.

²⁰ Polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustin.

²¹ Rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid.

²² Epkoritamab eller glofitamab

Figur 1 Översikt av nationella rekommendationer om behandling av aggressiva B-cellslymfom



5 Jämförelsealternativ

Baserat på vårdprogrammet för aggressiva B-cells-lymfom anser företaget att rituximab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin (R-GemOx) utgör det relevanta jämförelsealternativet till Columvi för patienter som inte är aktuella för stamcellstransplantation.

Enligt företaget finns flera behandlingsmöjligheter för den aktuella patientpopulationen enligt vårdprogrammet. För patienter som fått återfall och som inte är aktuella för autolog stamcellscellsbehandling eller behandling med CAR-T celler rekommenderas enligt vårdprogrammet antingen R-GemOx, polatuzumab vedotin i kombination med R-bendamustin (R-pola-Benda) eller R-IME²³/IMVP-16²⁴. Eftersom R-GemOx är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ och att det dessutom finns en direkt jämförande studie mellan R-GemOx och Glofit-GemOx har företaget valt att använda R-GemOx som jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska utvärderingen.

TLV:s diskussion

Enligt det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom för DLBCL, finns det flera behandlingsalternativ som är aktuella för denna patientgrupp. Yngre patienter som får ett tidigt återfall efter första linjens behandling kan få CAR-T-cellsbehandling. Idag är behandling med CAR-T-celler en etablerad behandlingsform inom sjukvården och det är rimligt att anta att de patienter som bedöms vara lämpliga för behandling med CAR-T kommer att få behandlingen i första hand.

Patienter som kan bli aktuella för kombinationsbehandlingen Glofit-GemOx antas framför allt vara äldre patienter som inte är aktuella för CAR-T. Den kliniska expert som TLV konsulterat i ärendet stödjer denna bedömning. TLV bedömer därmed att behandling med CAR-T inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till Glofi-GemOx vid R/R DLBCL.

Relevanta behandlingsalternativ för aktuell patientgruppen är i första hand de behandlingsalternativ som rekommenderas vid remissionssyftande behandling, dvs R-GemOx, R-Pola-Benda

²³ R-IME: Rituximab + Ifosfamid + Methotrexat + Etoposid

²⁴ IMVP-16: Ifosfamid + Methotrexat + Vincristin + Prednisolon

eller R-IME/IMPV-16. Enligt TLV:s kliniska expert är rituximab i kombination med kemoterapi (exempelvis R-GemOx, R-Pola-Benda eller R-IME) alternativ som används kliniskt till denna patientgrupp. I vårdprogrammet bedöms behandlingarna vara likvärdiga med avseende på effekt och ingen prioritering görs mellan de olika alternativen. De alternativ som idag används kliniskt är framför allt R-GemOx och R-Pola-Benda.

TLV har tidigare bedömt att både läkemedelskombinationen R-GemOx och R-Pola-Benda är kostnadseffektiva och utgör relevanta jämförelsealternativ vid behandling av R/R DLBCL (dnr 3743/2022, dnr 0531/2023).

I denna utvärdering används endast R-GemOx som jämförelsealternativ då det för detta jämförelsealternativ finns en direkt jämförande studie mot glofitamab i kombination med GemOx vilket minskar osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att de relevanta jämförelsealternativen till behandling med Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin utgörs av rituximab-gemcitabin-oxaliplatin (R-GemOx) samt rituximab-polatuzumab vedotin-bendamustin (R-Pola-Benda). Dessa alternativ baseras på rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet, och det går i nuläget inte att avgöra vilken av behandlingarna som är mest kostnadseffektiv.

I denna utvärdering används R-GemOx som jämförelsealternativ, eftersom det endast för denna behandling finns en direkt jämförande studie mot glofitamab i kombination med GemOx, vilket minskar osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Europeiskt marknadsgodkännande för Columvi (glofitamab) i kombination med gemcitabin och oxaliplatin (GemOx) för den utökade indikationen om patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är kandidater för ASCT är baserat på resultaten från den kliniska fas III-studien STARGLO (10)

Tabell 1 Sammanfattning över STARGLO (datauttag efter att alla patienter genomgått studiebehandling, brytpunkt 16 februari 2024 samt uppföljande analys från 1 maj 2025) (10, 11)

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
STARGLO	Randomiserad öppen multicenter fas III-studie. Glofitamab plus gemcitabin och oxaliplatin (Glofit-GemOx)	Rituximab plus GemOx (R-GemOx)	Patienter (≥18 år) med histologiskt bekräftad recidiverande eller refraktär storcelligt B-cellslymfom som erhållit ≥1 tidigare behandling och inte anses lämpliga för autolog stamcellstransplantation 274 patienter	Det primära utfallsmåttet, total överlevnad (OS) visade statistiskt signifikant förbättrad överlevnad för patienter behandlade med Glofit-GemOx jämfört med R-GemOx OS HR: 0,62 (95% KI:0,43–0,88) p=0,0064. Median OS för Glofit-GemOx armen var 25,5 månader och i R-GemOx-armen 12,9 månader. Progressionsfri överlevnad (PFS) HR:0,4 (95% KI:0,28–0,57) p<0,0001

				I en uppdaterad analys vid medianuppföljning av 35,1 månader var medianöverlevnaden 25,5 månader för Glofit-GemOx jämfört med 12,5 månader för R-GemOx-armen. HR på 0,60 (95 % KI: 0,43–0,83).
--	--	--	--	--

Metod

STARGLO är en öppen, randomiserad multicenter fas-III-studie på patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS). I studien jämfördes två behandlingsalternativ, Glofit-GemOX mot R-GemOx. Patienterna randomiserades 2:1 och stratifierades för antalet tidigare behandlingar för DLBCL och om patienterna var refraktära eller hade recidiverat på senaste behandlingen. Patienterna utvärderades med avseende på svar på behandling under två år efter sista behandling eller till sjukdomsprogression. De primära effekt och säkerhetsdata från studien finns publicerat medan långtidsuppföljning fortfarande är pågående.

I STARGLO inkluderades vuxna patienter med en histologiskt bekräftad DLBCL (andra typer av B-cells lymfom var exkluderade) som sedan tidigare behandlats med en eller flera systemiska behandlingar. Refraktär sjukdom definierades som uteblivet svar eller progression inom sex månader efter avslutad behandling. Recidiv definierades som återkomst av sjukdomsaktivitet efter att patienten haft ett behandlings svar som varat ≥ 6 månader efter avslutad behandling.

Patienter inkluderade i studien hade en prestationsförmåga/funktionsstatus (enligt skalan Eastern Cooperative Oncology, ECOG) motsvarande noll till två.

Patienter som endast erhållit en tidigare behandling bedömdes som olämpliga för ASCT på grund av hög ålder (≥ 70 år), organpåverkan, nedsatt funktionsstatus (ECOG > 2), egen ovilja att genomgå ASCT eller annan komorbiditet som enligt lokala riktlinjer eller behandlande läkares kliniska bedömning uteslöt möjligheten till ASCT.

Doseringen av de ingående behandlingarna i studien var upplagd enligt schema beskrivet i Tabell 2 och gavs som intravenös infusion. En engångsdos av obinutuzumab, 1000 mg, gavs intravenöst dag 1 i cykel 1 i Glofit-GemOx-armen för att minska risken för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) i samband med infusionen av glofitamab. För att ytterligare minska risken för CRS gavs profylaktisk behandling med dexametason, antipyretika, analgetikum och/eller antihistamin. Glofitamab gavs även i ett specifikt upptrappningsschema i första cykeln se tabell 2.

Tabell 2 Doseringsschema i STARGLO

Cykel	R-GemOx	Glofit-GemOx
Cykel 1: (21 dagar)	Dag 1: Rituximab 375 mg/m ² Dag 2: GemOx Dag 3–21: -	Dag 1: Obinutuzumab 1000 mg Dag 2: GemOx Dag 8: Glofitamab 2,5 mg Dag 15: Glofitamab 10 mg
Cykel 2–8: (21 dagar)	Dag 1: GemOx + Rituximab 375 mg/m ²	Dag 1: GemOx + Glofitamab 30 mg
Cykel 9–12: (21 dagar)		Dag 1: Glofitamab 30 mg

Effektmått

Effekten av behandlingen utvärderades av en oberoende granskningskommitté (IRC) och prövarna i studien efter cykel fyra och åtta och 6–8 veckor efter sista dosering av glofitamab. Patienterna fortsatte följas med avseende på svar på behandling under två år efter sista behandling eller till sjukdomsprogression.

Primärt effektmått var total överlevnad (OS), definierat som tid från randomisering till död oavsett orsak. De viktigaste sekundära effektmåtten var progressionsfri överlevnad (PFS)²⁵, komplett responsfrekvens (CRR)²⁶ och duration av komplett respons (DOCR)²⁷. Effektmåtten utvärderades blindat av IRC.

I övrigt omfattade studien uppskattning av säkerhetsprofilen genom incidentrapportering av biverkningar²⁸, laboratorieanalyser, vitala parametrar samt patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet. Patientrapporterade utfall samlades in genom frågeformuläret EORTC QLQ-C30²⁹ och FACT-lym³⁰.

I utvärdering av effekten inkluderades alla patienter som randomiserats, även kallat intention-to-treat (ITT)-population. En interimanalys genomfördes 29 mars 2023 enligt den fördefinierade planen och visade att det primära effektmåttet hade uppnåtts. Detta räknas därför som den primära analysen. Studien fortsatte därefter så att samtliga inkluderade patienter kunde fullfölja studien. Det slutliga datumet för den uppdaterade analysen var den 16 februari 2024. Efter detta genomfördes ytterligare en analys den 1 maj 2025 avseende total överlevnad och progressionsfri överlevnad. Den hälsoekonomiska utvärderingen baseras på data från analysen den 16 februari 2024 samt den kompletterande analysen från den 1 maj 2025.

Resultat

Baslinjekaraktäristika

274 patienter inkluderades i studien med medianålder om 68 år. Baslinjekaraktäristika för patienter inkluderade i de båda armarna redovisas i sin helhet i bilaga 1.

En majoritet av patienterna inkluderade i studien, 63 procent, hade haft en tidigare behandling och var i huvudsak refraktära mot den senaste behandlingen. Knappt 10 procent av patienterna hade tidigare behandlats med CAR-T-cellsbehandling.

Mellan 60–65 procent av patienterna var refraktära till tidigare anti-CD20-behandling och 37–35 procent hade fått återfall under anti-CD20-behandling. Den vanligaste anledningen till att de inkluderade patienterna inte ansågs lämpliga för stamcellstransplantation, ASCT var ålder (≥ 70 år, 42%) därefter angavs patientens egen vägran som var orsaken för 35 procent av patienterna.

Över studiens gång avslutade 58 procent (106 patienter) av patienterna behandling i Glofit-GemOx-armen jämfört med 71 procent (65 patienter) i R-GemOx-armen. Sjukdomsprogression var den vanligaste orsaken i båda grupperna (Glofit-GemOx: 22 procent (41 patienter); R-GemOx: 42 procent (38 patienter)).

Total överlevnad (OS)

Det primära effektmåttet i STARGLO var total överlevnad (OS). Analysen som utfördes efter att alla patienter fullföljt studien, 16 februari 2024 och en medianuppföljningstid på 20,7 månader (95% KI 19,9–23,3) visade en medianöverlevnad på 25,5 månader för Glofit-GemOx-armen jämfört med 12,9 månader för R-GemOx-armen se figur 2. Hazardkvoten var 0,62 (95

²⁵ Progressionsfri överlevnad definierades som tid från randomisering till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, vadhelst som inträffade först

²⁶ Komplet responsfrekvens definierades som andelen patients vars bästa utfall var komplett respons på PET-CT

²⁷ DOCR definieras som tid från komplett respons till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak

²⁸ Biverkningar monitorerades enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute version 5.

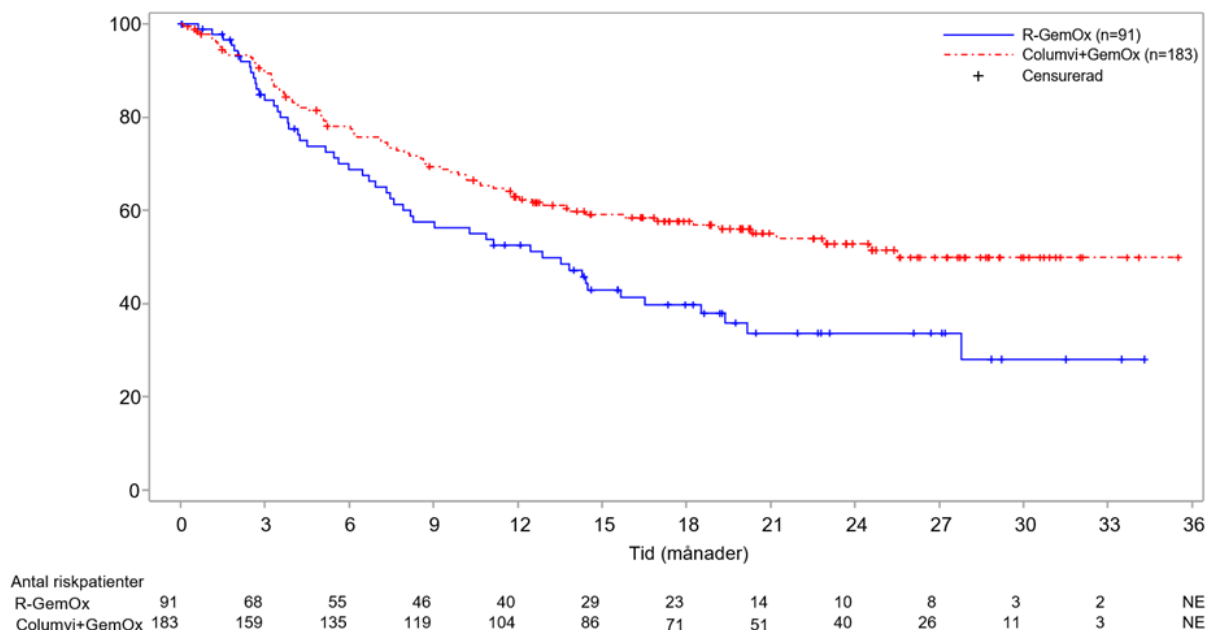
²⁹ EORTC QLQ-C30 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

³⁰ FACT-lym – Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma subscale

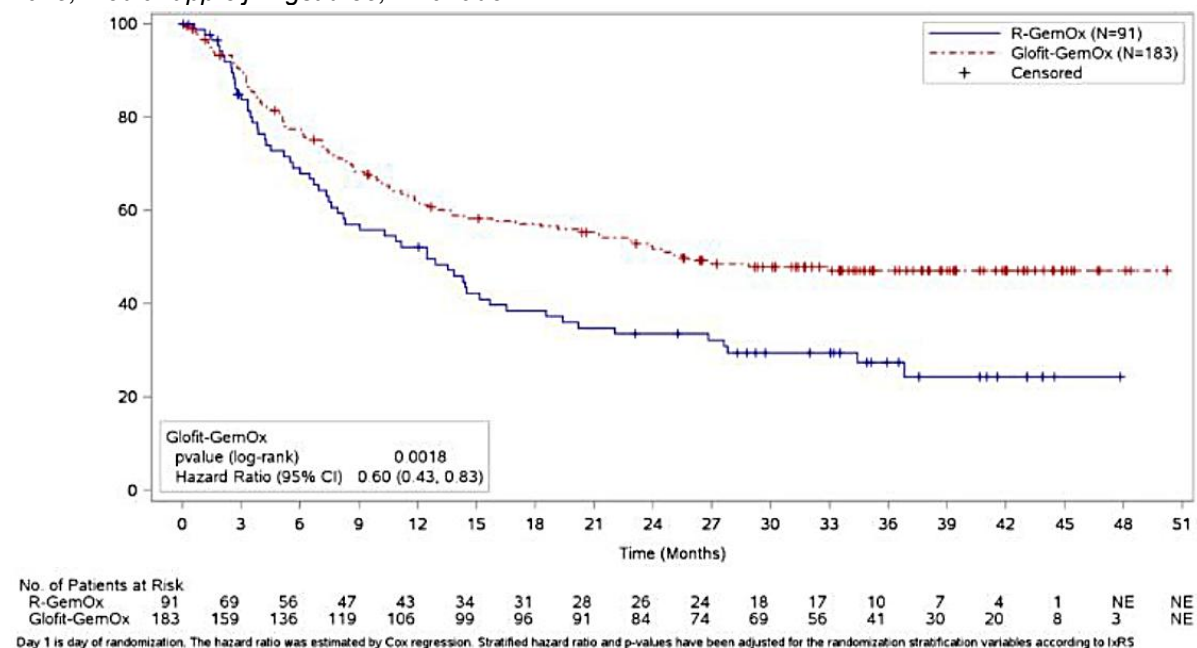
% KI: 0,43–0,88), vilket motsvarade en 38 procent lägre risk för död i Glofit-armen jämfört med jämförelsearmen. Skillnaden var statistiskt signifikant ($p = 0,0064$), se Tabell 3.

I en långtidsuppföljning (databrytpunkt 1 maj 2025) motsvarande cirka tre års uppföljning för de första inkluderade patienterna (medianuppföljning 35,1 månader (0–50)) bekräftades den observerade överlevnadsfördelen för Glofit-GemOx. Rapporterad medianöverlevnad var 25,5 månader för Glofit-GemOx-armen, jämfört med 12,5 månader för R-GemOx-armen vilket gav en hazardkvot på 0,60 (95% KI:0,43–0,80) figur 3 (11).

Figur 2 Kaplan-Meier analys för total överlevnad i studien STARGLO, analys från 16 februari 2024 medianuppföljningstid 20,7 månader.



Figur 3 Uppdaterad Kaplan Meier analys av total överlevnad i studien STARGLO, analys från 1 maj 2025, medianuppföljningstid 35,1 månader.



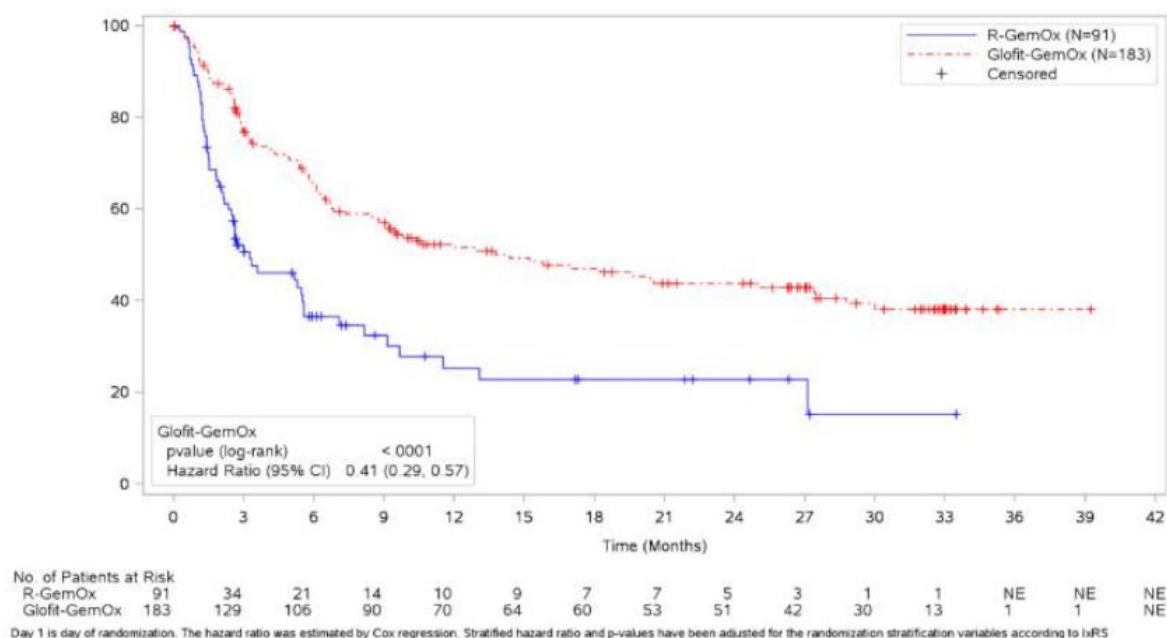
Progressionsfri överlevnad (PFS)

För det sekundära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) observerades en fördel för Glofit-GemOx jämfört med R-GemOx. Vid uppdaterad analys från 16 februari 2024 var 51,7 procent av patienterna i Glofit-GemOx-armen progressionsfria enligt bedömning av IRC, jämfört med 25,2 procent i R-GemOx-armen. Median PFS var 13,8 månader (95% KI: 8,7–20,5) för Glofit-GemOx och 3,6 månader (95% KI: 2,5–7,1) för R-GemOx, vilket motsvarar en HR på 0,40 (95 % KI: 0,28–0,57; $p < 0,0001$).

Liknande resultat sågs vid prövarens bedömning av PFS, där 53,2 procent av patienterna i Glofit-GemOx-armen var progressionsfria vid 12 månader jämfört med 20,5 procent i R-GemOx-armen. Median PFS var 14,4 månader (95% KI: 9,2–24,6) för Glofit-GemOx och 2,7 månader (95% KI: 2,2–5,3) för R-GemOx, med en HR på 0,32 (95% KI: 0,23–0,45; $p < 0,0001$).

Fördelen i progressionsfri överlevnad kvarstod även i treårsuppföljningen då median-PFS var 14,4 månader (95% KI:8,8-27,4) för Glofit-GemOx och 3,3 månader för R-GemOx, motsvarade en HR på 0,41 (95% KI:0,29–0,57; $p < 0,001$) se figur 4 (11).

Figur 4 Uppdaterad Kaplan Meier analys av progressionfri överlevnad i studien STARGLO, analys från 1 maj 2025, medianuppföljningstid 30 månader



Tabell 3. Översikt av resultat från STARGLO

Effektmått	R-GemOx n=91	Glofit-GemOx n=183	p-värde
Primärt effektmått			
Total överlevnad (OS), prövarbedömd	-	-	-
HR	-	0,62 (0,43-0,88)*	$p=0,0064^*$
Månader, median	12,9 (7,9–18,5)	25,5 (18,3-EE)	-
OS % vid 24 månader	33,5 (22,2–44,9)	52,8 (44,8–60,7)	-
Sekundära effektmått			
Progressionsfri överlevnad (PFS), IRC ³¹	-	-	-
HR	3,6 (2,5–7,1)	0,4 (0,28–0,57)*	$p < 0,0001^*$
Månader, median	25,2 (13,6–36,9)	13,8 (8,7–20,5)	-

³¹ IRC – Independent review committee

PFS 12 månader %			
Progressionsfri överlevnad (PFS),	-	-	-
prövarbedömd			
HR	-	0,32 (0,23–0,45)*	p<0,0001*
Månader, median	2,7 (2,2–5,3)	14,4 (9,2–24,6)	-
PFS 12 månader %	20,5 (10,7–30,3)	53,2 (45,5–60,9)	-
Duration av komplett respons (DOCR),			
IRC			
HR	-	0,59 (0,25-1,35)**	p=0,2**
Median, månader	24,2 (6,9–EE)	EE (EE-EE)	-

*stratifierad analys, ** ej stratifierad analys, HR - Hazard ratio, EE – ej etablerat

Biverkningar

I säkerhetspopulationen (patienter som fått minst en dos av antingen rituximab eller glofitamab) i studien ingick 260 patienter varav 172 patienter var från Glofit-armen. Nästan alla patienter upplevde någon form av biverkning under studiens gång (96%-100%) och det var generellt en högre frekvens biverkningar i Glofit-GemOx-armen än i R-GemOx-armen.

Den vanligaste biverkningen hos patienter som behandlas med glofitamab i kombination med GemOx var så kallade cytokinfrisättningsyndrom, CRS. CRS drabbade 44 procent av patienterna där 31 procent var milda och 11 procent måttliga och två procent svåra. Inga patienter i den rituximab-behandlade gruppen rapporterade några CRS. ICANS³² drabbade cirka två procent av patienterna i glofitamabarmen och inga patienter rituximabarmen.

Medianantalet cykler av gemcitabin och oxaliplatin var åtta i Glofit-GemOx armen. Medianantalet cykler med glofitamab var 11 (1–13) vilket motsvarar en behandlingstid på i median 218 dagar (1–296). För de som behandlades med R-GemOx var medianantalet cykler fyra (1–8) vilket motsvarar en behandlingstid på 64 dagar (1–183) i median.

TLV:s diskussion

Relativ effekt

Patientpopulationen i STARGLO bedöms vara representativ för svenska förhållanden med undantag för att svenska patienter aktuella för behandling med Columvi i kombination med GemOx sannolikt kommer vara äldre då de inte är aktuella för stamcellsbehandling eller CAR-T behandling.

EMA:s utvärdering av Columvi konstaterar att STARGLO visar på en både statistik signifikant och kliniskt relevant överlevnadsfördel och progressionsfri överlevnad för glofitamab i kombination med GemOx jämfört med rituximab i kombination med GemOx. Samtidigt ökar risken för att patienter drabbas av biverkningar, så som cytokinfrisättningsyndrom och allvarliga infektioner, vid behandling med glofitamab.

En begränsning i studien är att patienterna själva kunde välja att avstå från ASCT. Detta innebär att vissa patienter ändå kunde inkluderas i studien, trots att de enligt klinisk praxis annars skulle ha bedömts som aktuella för ASCT. Som konsekvens kan patienterna i studien vara friskare än den patientgrupp som i Sverige anses relevant för behandlingen, vilket i sin tur kan medföra att den relativa effekten i studien överskattas.

En annan svaghet med studien som kan medföra att den relativa effekten är överskattad är att patienterna i jämförelsearmen behandlades med en cykel om 21 dagar istället för var 14e dag som är rekommenderad cykellängd i Sverige enligt nationella vårdprogrammet (12) . Studier antyder att skillnader i kurintervall inte får någon avgörande betydelse för behandlingseffekten och enligt TLV:s kliniska expert är dosglesning vanligt i klinisk praxis främst på grund av biverkningar (13).

³² ICANS – Immuneffektorcellassocierat neurotoxiskt syndrom

I EMA:s utvärdering uppmärksammas även vissa skillnader i relativ effekt mellan olika regionala subgrupper, främst mellan Europa, Nordamerika och övriga världen. Dessa skillnader skulle kunna indikera en något mindre effektfördel för glofitamab i den europeiska patientgruppen jämfört med den totala ITT-populationen. EMA bedömer dock att de observerade variationerna sannolikt inte återspeglar en faktisk skillnad i behandlingseffekt, utan snarare kan förklaras av andra faktorer, såsom obalanser i baslinjekarakteristika och skillnader i tillgång till effektiva behandlingar både före och efter studien. EMA konstaterar dessutom att det saknas farmakologiska eller biologiska skäl att förvänta en lägre effekt hos europeiska patienter och drar därför slutsatsen att glofitamabregimen är kliniskt relevant även i europeisk kontext (8).

Biverkningar

Tillägg av bispecifik antikropp (som riktar sig mot CD20-CD3) till behandling med GemOx innebär en påtaglig immunologisk intervention. Infektioner rapporterades frekvent i båda grupperna och infektioner var en av de vanligaste orsakerna till allvarliga biverkningar och behandlingsavbrott i glofitamabarmen. I STARGLO-studien observeras att patienter som får glofitamab tillsammans med GemOx får fler allvarligare biverkningar och biverkningar som ledde till permanent utsättning av behandling.

Behandling med CAR-T och bispecifika antikroppar kan ge upphov till kvarstående hypogammaglobulinemi genom B-cellsaplasi vilket ökar risken för allvarliga infektioner (1, 14, 15) . Rapporterade resultat från STARGLO visar dock att det var få patienter i studien som fått hypogammaglobulinaemi vid behandling med glofitamab. Hypogammaglobulinemi rapporterades hos [--] av 172 patienter behandlade med glofitamab. [--] av 172 patienter fick behandling med intravenöst immunoglobulin.

Hypogammaglobulinemi är en immunologisk effekt av utarmande B-cellsbehandlingar och utvecklas ofta gradvis över flera månader. Medianuppföljningstiden för biverkningar vid senaste datauttag från STARGLO var cirka 11 månader. Uppföljningstiden kan vara för kort tid för att ge en fullständig bild av risken för att utveckla hypogammaglobulinemi.

Det finns mindre observationsstudier som beskriver patienter som behandlats med CD20-CD3-bispecifika antikroppar, inklusive glofitamab, vid olika indikationer och risken för hypogammaglobulinemi (16). I en grupp av patienter som behandlats i USA rapporterades hypogammaglobulinemi hos 64 procent av patienterna behandlade med CD2+-CD3-bispecifika antikroppar och det var associerat med en ökad infektionsrisk (16) . I en mindre singel-centerstudie av Gorsen et al rapporterades hypogammaglobulinemi hos cirka 30 procent av patienterna och cirka 11 procent behandlades med immunoglobuliner (17) .

Den kliniska expert som TLV anlitat uppger att patienter som behandlas med specifika antikroppar kan utveckla hypogammaglobulinemi, men att det är svårt att förutse hur stor andel av patienterna som kommer att kräva substitution med immunoglobuliner vid behandling med Columvi i andra linjen.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att evidensen för en kliniskt betydelsefull behandlingseffekt av Glofit-GemOx jämfört med R-GemOx är god då resultat bygger på en randomiserad fas-III-studie. TLV bedömer att glofitamab i kombination med GemOx har bättre effekt jämfört med rituximab i kombination med GemOx avseende total överlevnad och progressionsfri överlevnad. Den kliniska studien STARGLO visar en kliniskt relevant behandlingseffekt för den aktuella patientpopulationen jämfört med behandling med R-GemOx med avseende på progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Resultaten har även bestått i senare analyser med långtidsuppföljning men det finns begränsat med uppföljningsdata och effekten av behandling med Glofit-GemOx på lång sikt är osäker. Studiens huvudsakliga svaghet i förhållande till svensk klinisk kontext är att jämförelsearmen i studien doserats mer sällan än vad som är praxis, men det bedöms inte påverka resultat av den hälsoekonomiska bedömningen.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en partitioned survival-modell där behandling med Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin (GemOx) jämförs mot rituximab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin (R-GemOx) hos patienter med R/R DLBCL. Modellen har tre hälsotillstånd: progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död.

Samtliga patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet där de påbörjar behandling med Columvi i kombination med GemOx, alternativt R-GemOx. Patienter antas avbryta behandling vid progression, oacceptabel toxicitet eller maximal behandlingstid enligt produktresumén. Vidare antas patienter som har varit progressionsfria i två år ha uppnått långtidsremission. Företaget antar att dessa patienter inte har några vårdkostnader samt att de har en livskvalitet och mortalitetsrisk som liknar den hos normalbefolkningen. Patienter som har progredierat förflyttas till det progredierade hälsotillståndet där samtliga erhåller efterföljande behandling. Patienterna kan, när som helst under modellens tidshorisont, förflyttas till hälsotillståndet död.

Patientkaraktäristika i modellen hämtas från STARGLO. Genomsnittsålder vid behandlingsstart i STARGLO var 65 år. Då åldersspannet i studien var brett (22 till 88 år) tillämpar företaget inte en genomsnittsålder vid behandlingsstart. I stället antas patienterna vara i olika åldrar, i enlighet med fördelningen i studien. Alla kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka och halvcykelkorrigering tillämpas.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert uppskattar att patienter aktuella för Columvi i andra behandlingslinjen i genomsnitt är något äldre än patienterna i STARGLO-studien. Det beror på att patienterna, enligt godkänd indikation, inte ska vara lämpliga för autolog stamcellstransplantation. Majoriteten av patienter tål sannolikt inte heller behandling med CAR-T. Vidare visar det svenska lymfomregistret att medianåldern vid diagnos av LBCL är 74 år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att modellstrukturen representerar sjukdomsförloppet genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen.

Med stöd av utlåtande från klinisk expert och det svenska lymfomregistret tillämpar TLV en genomsnittsålder vid behandlingsstart om 70 år i den hälsoekonomiska modellen. Justeringen har viss påverkan på överlevnadskurvorna och resultatet i analysen vilket beskrivs närmare i avsnitt 7.2.1.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Studiedata från STARGLO som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på ITT-populationen och datauttaget från februari 2024, vilket resulterar i en medianuppföljningstid om 22,5 månader i Columvi-armen och 19,7 månader i jämförelsearmen. Företaget har även inkommit med studiedata från en senare databrytpunkt i STARGLO, 1 maj 2025, vilket resulterar i en medianuppföljningstid om 35 månader.

Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden från STARGLO har företaget extrapolerat KM-data över progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) med

parametrisk metod. Enligt företaget håller inte antagandet om proportionella hasarder och KM-data extrapoleras därför separat i Columvi- och jämförelsearmen.

För PFS och OS tillämpar företaget en log-normalfördelning i båda behandlingsarmarna. Fördelningen som företaget valt uppvisar bra statistisk passform till KM-estimaterna från STARGLO. Vidare genererar den en avtagande risk för att progrediera och avlida över tid, vilket är i linje med vad som observeras för patienter som behandlats med Columvi i kombination med GemOx eller R-GemOx i studien.

Långtidsremission

Företaget antar att patienter som svarar på behandling, och inte har progredierat i sin sjukdom inom två år, har uppnått långtidsremission. I modellen antas patienter som varit progressionsfria i två år inte längre ha den mortalitetsrisk som genereras med den parametriska extrapoleringsfördelningen. I stället tillämpas en standardiserad mortalitetskvot (SMR), vilket innebär att patienterna antas ha en något förhöjd mortalitetsrisk relativt den hos normalbefolkningen. SMR uppgår till 1,09, baserat på Maurer (2014) som tillämpats i NICE:s hälsoekonomiska utvärderingar av Yescarta respektive Kymriah vid DLBCL (18).

Från och med tidpunkten då PFS- och OS-kurvorna korsas antas PFS-kurvan vara lika med OS-kurvan. Kurvorna korsas varandra efter cirka 12 år (Columvi-armen) respektive 25 år (jämförelsearmen) i företagets grundscenario.

Figur 5. KM-estimat (databrytpunkt maj 2025) samt extrapolerad PFS och OS i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

Långtidsremission

Antaganden om långtidsremission vid R/R DLBCL har accepterats tidigare av TLV, både för CAR-T-cellsbehandling med Yescarta (dnr 3287/2022) och för exempelvis Columvi och Tepkinly (dnr 0531/2023; 3760/2023). I TLV:s tidigare utredning av Columvi antogs att patienter kan uppnå långtidsremission efter tre år. Osäkerheten i den tidigare hälsoekonomiska analysen av Columvi bedömdes vara mycket hög och grundade sig främst i att relativ effekt utvärderats genom indirekta jämförelser.

Nuvarande utredning av Columvi baseras på resultat från en direkt jämförande, randomiserad fas-III-studie. I studiedata från den senaste tillgängliga databrytpunkten i STARGLO

observeras tydliga plattåer i KM-data efter 24 månader (se avsnitt 6.1). Det är dock få patienter vid risk i slutet av KM-kurvorna, vilket medför viss osäkerhet rörande plattåernas innebörd.

Enligt TLV:s kliniska expert är det svårt att uppskatta risken för återfall efter två års behandling med Columvi vid aktuell indikation. Kontroller avslutas vanligtvis två år efter primärbehandling, vilket skulle kunna tala för att företagets antagande är rimligt. TLV:s kliniska expert menar även att det är gynnsamt att behandla patienter med bispecifika antikroppar så snart som möjligt efter diagnos. Effekten förväntas vara bättre ju tidigare i behandlingssekvensen bispecifika antikroppar ges, med större chans till respons och bot.

Modellering av OS

Med företagets valda extrapoleringsfördelningar antas [--] procent av patienterna i Columvi-armen vara vid liv efter tre år. Motsvarande andel i jämförelsearmen är [--]. Detta är något högre än vad som observerats i STARGLO, där uppmätt OS efter tre år var 47 respektive 27 procent. TLV har undersökt hur kostnaden per vunnet QALY påverkas av att välja extrapoleringsfördelningar som bättre överensstämmer med studiedata från STARGLO (se figur 2, bilaga 2). Påverkan på resultatet är mycket liten vilket illustreras i en känslighetsanalys.

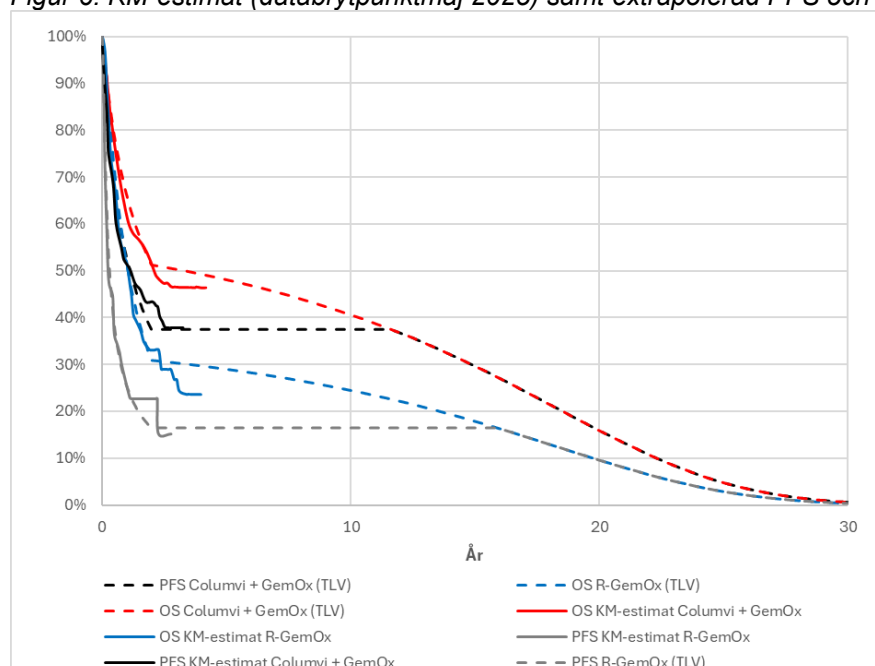
TLV tillämpar samma extrapoleringsfördelningar som företaget, men den totala överlevnaden antas vara kortare till följd av att TLV antar att patienterna i genomsnitt är 70 år då de påbörjar behandling (se avsnitt 7.1). Åldersjusteringen påverkar Columvi-armen i större utsträckning än jämförelsearmen eftersom patienterna i Columvi-armen antas leva längre. Överlevnads-vinsten minskar således jämfört med företagets grundscenario.

Modellering av PFS

Med företagets valda fördelning antas [--] procent av patienterna i Columvi-armen uppnå långtidsremission. Detta stämmer väl överens med studiedata från senaste brytpunkten i STARGLO. TLV tillämpar samma extrapoleringsfördelning som företaget.

Andelen patienter som uppnår långtidsremission i jämförelsearmen uppgår med företagets valda fördelning till [--] procent. I STARGLO uppgick PFS efter 24 och 30 månader till 23 respektive 15 procent. I TLV:s grundscenario tillämpas i stället en generaliserad gamma-fördelning i jämförelsearmen. Detta innebär att 17 procent av patienterna uppnår långtidsremission.

Figur 6. KM-estimat (databrytpunktmaj 2025) samt extrapolerad PFS och OS i TLV:s grundscenario



TLV:s bedömning: Med stöd av tillgängliga studiedata och utlåtande från klinisk expert bedömer TLV företagets antagande om att patienter kan uppnå långtidsremission efter två år som rimligt.

Baserat på tillgängliga studiedata bedömer TLV att företagets modellering av PFS hos patienter som behandlas med R-GemOx är underskattad. TLV tillämpar en generaliserad gamma-fördelning i jämförelsearmen, vilket innebär att en större andel patienter uppnår långtidsremission. Detta överensstämmer bättre med uppmätt PFS vid senaste databrytpunkten i STARGLO. Företagets valda extrapoleringsfördelningar för PFS i Columvi-armen och OS i båda behandlingsarmarna bedömer TLV som rimliga. Mot bakgrund av att TLV justerar upp genomsnittsålder vid behandlingsstart till 70 år sjunker dock den beräknade överlevnadsvinsten för patienter som behandlas med Columvi, jämfört med företagets grundscenario.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Inom ramen för STARGLO har information om patienternas livskvalitet samlats in med hjälp av EQ-5D-5L-formulär. Företaget har omvandlat data till EQ-5D-3L med hjälp av en metod av Hernandez et al (19). Brittiska allmänhetens värdering av de olika kombinationerna skapar nyttovikter mellan 0 och 1 för hälsotillstånden progressionsfri och progredierad (20). Nyttovikterna är åldersjusterade med hjälp av en regression av Ara & Brazier (21).

Patienter som uppnår långtidsremission antas ha en fyra procent lägre livskvalitet än motsvarande åldersgrupp i normalbefolkningen enligt Ara & Brazier. Detta antagande baseras på Saarni et al (22).

Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Nyttovikter i företagets grundscenario

Hälsotillstånd	Nyttovikt
Progressionsfri sjukdom, på behandling	[--]
Progressionsfri sjukdom, avslutat behandling	[--]
Progredierad sjukdom	[--]

TLV:s diskussion

Osäkerheten i nyttovikterna minskar till följd av att hälsorelaterad livskvalitet har uppmätts i STARGLO. TLV noterar att progressionsfria patienter som har avslutat behandling har en marginellt lägre livskvalitet än patienter som står på behandling, trots att de förstnämnda inte upplever några biverkningar. Att anta samma livskvalitet för alla progressionsfria patienter, oavsett om de står på behandling eller inte, har en marginell påverkan på resultatet. Vidare noterar TLV att företagets modell inte beaktar livskvalitetsavdrag till följd av biverkningar. Detta har sannolikt en liten påverkan på resultatet.

TLV har i tidigare utredning av Columvi antagit att patienter som uppnår långtidsremission har en livskvalitet i linje med den hos normalbefolkningen (dnr 0531/2023). I TLV:s utredning av Tepkinly antogs patienter som uppnått långtidsremission inte ha en högre livskvalitet än övriga patienter (dnr 3760/2023). I båda utredningarna var aktuell patientpopulation patienter som tidigare fått minst två linjer av systemisk behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets nyttovikter som rimliga. Nyttovikterna varierar i en känslighetsanalys för att undersöka hur resultatet påverkas av olika antaganden om livskvalitet för patienter med och utan långtidsremission.

7.3 Kostnader

7.3.1 Läkemedelskostnader

Angivet pris för Columvi är 9 079,34 kronor för en förpackning om 2,5 mg och 36 172,61 kronor för en förpackning om 10 mg. Columvi har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den faktiska kostnaden för läkemedlet är lägre än det angivna priset.

Sju dagar innan behandling med Columvi påbörjas får patienten en förbehandling bestående av 1000 mg Gazyvaro. Patienter behandlade med Columvi genomgår sedan en upptrappningsdoserings under första behandlingscykeln. Därefter, och vidare under hela behandlingen, får patienten samma dos varje cykel. En behandlingscykel är 21 dagar(23).

Totala kostnader per cykel för Columvi och jämförelsealternativet redovisas i tabell 5. I beräkningarna för rituximab, gemcitabin och oxaliplatin har företaget utgått från en patient som har en kroppsytta på 1,76 m², baserat på genomsnittspatienten i STARGLO. Företaget antar ingen vialdelning, vilket innebär att kostnader för överblivet läkemedel som kasseras ingår i beräkningarna. Relativ dosintensitet för samtliga behandlingar uppgår till 100 procent.

Tabell 5. Läkemedelskostnader per patient och behandlingscykel i företagets grundscenario

Behandling	Rekommenderad dos enl. produktresumé	Cykellängd	Kostnad per patient och behandlingscykel
Columvi			
Gazyvaro (förbehandling)	Cykel 1: 1000 mg dag 1	21 dagar	32 434 kr
Columvi	Cykel 1: 2,5 mg dag 8, 10 mg dag 15	21 dagar	45 252 kr
	Cykel 2–12: 30 mg dag 1		108 518 kr
Gemcitabin	Cykel 1–8: 1000 mg/m ² dag 1 cykel 1 och sedan dag 2	21 dagar	536 kr
Oxaliplatin	Cykel 1–8: 100 mg dag 1 cykel 1 och sedan dag 2	21 dagar	1073 kr
R-GemOx			
Rituximab	Cykel 1–8: 375 mg/m ² dag 1	21 dagar	6 218 kr
Gemcitabin	Cykel 1–8: 1000 mg/m ² dag 1 cykel 1 och sedan dag 2	21 dagar	536 kr
Oxaliplatin	Cykel 1–8: 100 mg/m ² dag 1 cykel 1 och sedan dag 2	21 dagar	1073 kr

Behandlingsduration

Behandlingsduration baseras på KM-data över TTOT (Time To Off Treatment) från STARGLO. Då KM-data är fullständiga används ingen parametrisk extrapoleringsfördelning för att modellera behandlingslängden.

Figur 7. KM-estimat över TTOT (modellerad behandlingstid) i företags grundscenari

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

För läkemedel som administreras intravenöst tillämpar företaget en administreringskostnad om 7 287 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025.

Vårdbesök och monitorering

Företagets analys inkluderar kostnader för vårdbesök och monitorering. Val av samt antal vårdbesök per år baseras på TLV:s tidigare utredning av Columvi vid R/R DLBCL i tredje behandlingslinjen (dnr 0531/2023). Patienter som har uppnått långtidsremission och har varit progressionsfria i minst två år antas inte ha några kostnader för vårdbesök och monitorering.

Efterföljande behandling

Patienter som har progredierat i sin sjukdom antas erhålla efterföljande behandling. Valet av efterföljande behandlingar, andel patienter som erhåller respektive behandling samt behandlingstid baseras på STARGLO. Företagets antaganden redovisas i anslutning till TLV:s diskussion i tabell 7.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företagets analys inkluderar kostnader för vård för hantering av biverkningar. Val av biverkningar samt frekvens baseras på STARGLO.

Företaget antar en engångskostnad om 85 000 kronor för palliativ vård oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Polivy (dnr 2889/2019). Kostnaden har inflationsjusterats till 2025 års prisnivå.

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnader

I det nationella regimbiblioteket för cancerläkemedel uppges att infusion med rituximab, gemcitabin och oxaliplatin ges var 14:e dag (12). TLV:s kliniska expert uppger att detta överensstämmer med svensk klinisk praxis men att behandlingstiden kan individualiseras. Experten uppskattar att cirka två tredjedelar av svenska patienter får infusion var 14:e dag. Tillgängliga studiedata antyder ingen avgörande skillnad i median OS mellan patienter som fått infusion var 14:e respektive 21:a dag(13). R-GemOx är en kur och läkemedlen som ingår har en låg kostnad i förhållande till läkemedelskostnaden för Columvi. Med anledning av detta har en justering av doseringsfrekvens en marginell inverkan på kostnaden per vunnet QALY. TLV gör därför ingen justering av företagets antaganden.

Rituximab upphandlas regionalt. TLV utgår från genomsnittspriser baserade på faktisk försäljning. Priset för rituximab är 494 kronor (200 mg) och 1 313 kronor (500 mg).

Vårdbesök och monitorering

Enligt TLV:s kliniska expert kan patienter som behandlas med bispecifika antikroppar behöva immunoglobulinsubstitution i större utsträckning än patienter som behandlas med cytostatika, mot bakgrund av biverkansprofilen och infektionsrisken med läkemedlen. Enligt experten är det svårt att estimerar hur stor andel av patienterna som kan förväntas vara i behov av immunoglobuliner vid behandling med Columvi, samt hur länge behandlingen förväntas pågå. Patienter med låga IgG-antikroppar (<4 g/L) och en infektion rekommenderas i dagsläget substitution. I STARGLO rapporterades hypogammaglobulinemi endast hos [--] procent av patienterna och [--] procent av patienterna behandlades med immunoglobuliner. Mot bakgrund av detta har TLV inte bett företaget beakta kostnader för immunoglobulinsubstitution i den hälsoekonomiska analysen.

Efterföljande behandling

I STARGLO erhöll endast [--] procent av patienterna i jämförelsearmen efterföljande behandling med bispecifika antikroppar (Lunsumio, Tepkinly och Columvi). Enligt TLV:s kliniska expert är andelen patienter som förväntas få bispecifika antikroppar som tredje linjens behandling, i svensk klinisk praxis, större. Med stöd av utlåtande från klinisk expert, NT-rådets rekommendationer samt vad som anges i nationellt vårdprogram för aggressiva B-cellslymfom justerar TLV upp andelen patienter som erhåller behandling med bispecifika antikroppar efter R-GemOx (1, 24, 25) . TLV justerar upp andelen patienter som får bispecifika antikroppar till 62 procent. Vilka efterföljande behandlingar patienterna får kan inverka på patienternas totala överlevnad. Med stöd av utlåtande från klinisk expert bedömer dock TLV att studiedata över OS hos patienter som behandlats med R-GemOx i STARGLO är representativa för svenska förhållanden.

TLV:s kliniska expert uppskattar att en större andel patienter som behandlats med Columvi i andra linjen erhåller efterföljande behandling med CAR-T, jämfört med patienter som tidigare behandlats med R-GemOx. Patienter med sent recidiv (mer än 12 månader) som inte är aktuella för autolog stamcellstransplantation kan tåla CAR-T efter progress på Columvi i kombination med GemOx. Enligt TLV:s kliniska expert har också toleransen för CAR-T ökat i och med godkännandet av Breyanzi som har en bättre biverkansprofil än Yescarta.

Företaget har kommit in med data från svenska lymfomregistret (2019 till 2023) som visar att cirka 10 procent av svenska patienter med LBCL erhöll behandling med CAR-T i tredje linjen. TLV justerar andelen patienter som får efterföljande behandling med CAR-T till 13 procent i båda behandlingsarmarna. Detta är i enlighet med företagets antagande i jämförelsearmen. TLV redovisar även en känslighetsanalys där endast patienter i Columvi-armen erhåller efterföljande behandling med CAR-T.

CAR-T-behandlingarna samt Polivy, Columvi och Tepkinly har nationella, konfidentiella avtal. TLV redovisar därför en känslighetsanalys med kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer av läkemedlen.

Tabell 6. Efterföljande behandling i företagets och TLV:s grundscenarior

Efterföljande behandling	Tidigare behandling med Columvi + GemOx (% andel patienter)		Tidigare behandling med R-GemOx (% andel patienter)	
	Företaget	TLV	Företaget	TLV
BR	[--]%	0%	[--]%	0%
R-GemOx	[--]%	0%	[--]%	0%
R-CHOP	[--]%	0%	[--]%	0%
Övrig R-kemo	[--]%	20%	[--]%	5%
Övrig kemo (ej R)	[--]%	7%	[--]%	0%
Pola-BR	[--]%	23%	[--]%	5%

Tafa-Len (Minjuvi-Lenalidomid)	[--]%	0%	[--]%	0%
Lenalidomid	[--]%	0%	[--]%	0%
Strålning	[--]%	20%	[--]%	10%
Allogen SCT	[--]%	0%	[--]%	0%
Autolog SCT	[--]%	0%	[--]%	0%
CAR-T (Breyanzi, Yescarta, Kymriah)	[--]%	13%	[--]%	13%
Loncastuximab (Zynlonta)	[--]%	0%	[--]%	0%
Mosunetuzumab (Lunsumio)	[--]%	0%	[--]%	0%
Epkoritamab (Tepkinly)	[--]%	0%	[--]%	31%
Glofitamab (Columvi)	[--]%	0%	[--]%	31%
Övriga behandlingar, t.ex. inom ramen för kliniska studier	[--]%	17%	[--]%	5%

TLV:s bedömning: För läkemedel som administreras intravenöst tillämpar TLV en administreringskostnad om 9 007 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2026.

Enligt TLV:s kliniska expert är det rimligt att anta att regelbundna kontroller avslutas för patienter som uppnått långtidsremission och inte har några komplikationer med infektioner, låga blodvärden eller immunoglobulin G (IgG)-antikroppar. Med stöd av expertens utlåtande gör TLV ingen justering av företagets antagande gällande vårdbesök för patienter som uppnått långtidsremission. Med stöd av utlåtande från klinisk expert anser dock TLV att företaget kan ha överskattat antalet vårdbesök för patienter som har progredierat i sin sjukdom. TLV justerar företagets antaganden om vårdbesök i enlighet med expertens utlåtande. TLV bedömer att företagets antaganden om efterföljande behandling inte överensstämmer med svensk klinisk praxis och justerar även dessa med stöd av utlåtande från klinisk expert.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Då åldersspannet i STARGLO var brett (22 till 88 år) tillämpar företaget inte en genomsnittsålder vid behandlingsstart. I stället antas patienterna vara i olika åldrar, i enlighet med fördelningen i studien.
- PFS och OS modelleras med en log-normalfördelning i båda behandlingsarmarna.
- Priset för rituximab är 1 767 kronor (100 mg) och 8 750 kronor (500 mg).
- Administreringskostnad baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025.
- Antaganden om vårdbesök baseras på TLV:s tidigare utredning av Columvi vid R/R DLBCL i tredje behandlingslinjen (dnr 0531/2023).
- Antaganden om efterföljande behandling baseras på STARGLO.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Columvi + GemOx	R-GemOx	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	848 465 kr	31 484 kr	816 981 kr
Övriga sjukvårdskostnader	865 387 kr	1 167 531 kr	-302 144 kr
Kostnader, totalt	1 713 852 kr	1 199 015 kr	514 837T kr
Levnadsår (odiskonterade)	10,70	7,01	3,69
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,76	3,54	2,23
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			231 349 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Genomsnittsålder vid behandlingsstart uppgår till 70 år.
- PFS i jämförelsearmen modelleras med en generaliserad gamma-fördelning.
- Rituximab upphandlas regionalt. TLV utgår från genomsnittspriser baserade på faktisk försäljning. Priset för rituximab är 494 kronor (200 mg) och 1 313 kronor (500 mg).
- Administreringskostnad baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2026.
- Antaganden om vårdbesök hos patienter som har progredierat justeras med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert.
- Antaganden om efterföljande behandling justeras med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert, nationellt vårdprogram för aggressiva B-cellslymfom samt NT-rådets rekommendationer.

8.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Resultatet i TLV:s grundscenario redovisas i tabell 8 nedan.

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Columvi + GemOx	R-GemOx	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	848 465 kr	13 323 kr	835 142kr
Övriga sjukvårdskostnader	928 365 kr	1 010 823 kr	-82 459 kr
Kostnader, totalt	1 776 830 kr	1 024 146 kr	752 684 kr
Levnadsår (odiskonterade)	8,63	5,51	3,13
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	4,79	3,05	1,74
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			433 570 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 9 nedan. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s känslighetsanalyser ligger inom ett relativt snävt spann kring TLV:s grundscenario.

Antaganden om efterföljande behandling har en märkbar påverkan på kostnaden per vunnet QALY. TLV:s kliniska expert uppskattar att en större andel patienter som behandlats med Columvi i andra linjen erhåller efterföljande behandling med CAR-T, jämfört med patienter som tidigare behandlats med R-GemOx. TLV har genomfört en känslighetsanalys där 20 procent av patienterna i Columvi-armen erhåller efterföljande behandling med CAR-T, samtidigt som inga patienter antas erhålla CAR-T i jämförelsearmen. Då CAR-T är förenad med en hög kostnad ökar kostnaden per QALY vid ett sådant antagande till cirka 750 000 kronor. Då samtliga CAR-T-behandlingar har nationella konfidentiella avtal är dock den reella kostnaden per vunnet QALY lägre.

Ett antagande om att patienter som uppnått långtidsremission inte har en högre livskvalitet än övriga patienter, samt att de har vårdkostnader, medför att kostnaden per vunnet QALY ökar till cirka 640 000 kronor. Det beror på att de inkrementella kostnaderna ökar samtidigt som QALY-vinsten minskar, till följd av att en större andel patienter i Columvi-armen uppnår långtidsremission jämfört med patienter i jämförelsearmen.

TLV:s känslighetsanalyser över relativ effekt redovisas även i bilaga 2. Justeringar i antaganden om relativ effekt har en förhållandevis liten påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Det beror främst på att påverkan på kostnader är begränsad, eftersom Columvi är en tidsbegränsad behandling och patienter som uppnår långtidsremission inte antas ha några vårdkostnader. I TLV:s känslighetsanalyser över modellering av OS antas överlevnadsvinsten vara mindre än den som antogs i TLV:s tidigare utredning av Columvi (dnr 0531/2023). I känslighetsanalysen där OS för R-GemOx modelleras med en generaliserad gamma-fördelning är OS vid efter tre år något högre än den som uppmätts i jämförelsearmen i STARGLO (se figur 3, bilaga 2).

TLV har genomfört en känslighetsanalys där långtidsremission antas infalla efter tre år, i enlighet med TLV:s tidigare utredningar av Columvi och Tepkinly vid DLBCL. Detta antagande resulterar i att kostnaden per QALY ökar något, till följd av högre inkrementella kostnader. QALY-vinsten ökar dock också något jämfört med TLV:s grundscenario. Det beror på en något större överlevnadsvinst för Columvi till följd av att en förhållandevis större andel patienter i jämförelsearmen hinner avlida innan mortalitetsrisken minskar vid år tre. Vid ett antagande om långtidsremission efter tre år understiger PFS och OS i Columvi-armen uppmätt överlevnad i STARGLO (se figur 1, bilaga 2).

Tabell 9. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		752 684 kr	1,74	433 570 kr
Diskontering	0%	749 608 kr	2,23	233 795 kr
	5%	754 804 kr	1,50	503 816 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart	65 år	744 808 kr	2,11	352 869 kr
	74 år	760 106 kr	1,44	526 933 kr
Modellering av PFS	Långtidsremission infaller efter 3 år	844 997 kr	1,81	465 630 kr
Modellering av OS	Columvi: Exponential R-Gemox: Gamma	747 956 kr	1,69	442 688 kr
	Columvi: Exponential R-Gemox: Gen Gamma	718 322 kr	1,46	490 932 kr
	SMR = 1,41 (i enl. med tidigare utredning av Columvi, dnr 0531/2023)	756 312 kr	1,60	471 863 kr
Nyttovikter	Långtidsremission medför inte högre livskvalitet/inga vårdkostnader	1 059 386 kr	1,64	644 431 kr
	-5% (PFS på behandling = [-]; PFS av behandling = [-]; PPS = [-])	752 684 kr	1,74	433 445 kr
Efterföljande behandling	Columvi: 20% CAR-T; 10% övrigt Kontrollarmen: 0% CAR-T; 75% bispecifika antikroppar	1 308 638 kr	1,74	753 817 kr
	60% av listpris på Columvi, Polivy, Tepkinly och CAR-T	497 891 kr	1,74	286 801 kr
	40% av listpris på Columvi, Polivy, Tepkinly och CAR-T	370 495 kr	1,74	213 417 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Det föreligger osäkerhet i långsiktig, relativ effekt och förväntad överlevnad efter studietidens slut eftersom den maximala uppföljningstiden i STARGLO (cirka fyra år) är kort i förhållande till modellens tidshorisont. TLV redovisar känslighetsanalyser som illustrerar att justeringar i antaganden om relativ effekt har en begränsad påverkan på resultatet. Det beror främst på att påverkan på kostnader är begränsad, eftersom Columvi är en tidsbegränsad behandling samtidigt som patienter som uppnår långtidsremission inte antas ha några vårdkostnader.

Ytterligare osäkerhet kan kopplas till antaganden om kostnader och livskvalitet vid långtidsremission samt efterföljande läkemedelsbehandling. Justeringar i dessa parametrar har viss påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s känslighetsanalyser ligger dock inom ett relativt snävt spann kring TLV:s grundscenario.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Columvi i kombination med gemcitabin och oxaliplatin för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom utan närmare specifikation (DLBCL NOS) som inte är lämplig för autolog stamcellstransplantation (ASCT). Relevant jämförelsealternativ utgörs av rituximab, gemcitabin och oxaliplatin (R-GemOx).

Företaget har lämnat in en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter för behandling med Columvi i kombination med GemOx jämförs mot R-GemOx. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 230 000 kronor.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Columvi i kombination med GemOx jämfört mot R-GemOx baseras även TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys. TLV justerar företagets antaganden avseende genomsnittsålder vid behandlingsstart samt modellerad progressionsfri överlevnad för patienter som behandlas med R-GemOx.

Justeringarna leder till en högre kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundscenario. TLV gör även ytterligare justeringar som ökar kostnaden per vunnet QALY men som har en mindre påverkan på resultatet.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 430 000 kronor. Columvi har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den faktiska kostnaden per vunnet QALY är lägre. Även behandlingar som ingår som efterföljande läkemedelsbehandling har konfidentiella avtal. TLV redovisar en känslighetsanalys där kostnaden för dessa behandlingar varierar.

9 Referenser

- 1.RCC. Nationellt vårdprogram för Aggressiva B-cellslymfom version:7.0. 2024-04-01.
- 2.Nationell kvalitetsrapport för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister, Diagnosår: 2000-2024. 2025.
- 3.Ekstroem Smedby KE, Ekberg S, Eloranta S, Enblad G, Jerkeman M, Andersson P-O, et al. Treatment Intensity, Timing of Relapse and Outcome of 713 Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Setting in Sweden. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):4111-.
- 4.Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, El-Galaly TC, Sander B, et al. Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients. *Br J Haematol*. 2022;198(2):267-77.
- 5.Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
- 6.Smedby K, Harrysson S, Ekberg S, Jerkeman M, Andersson P-O, Enblad G, et al. Evaluation of Eligibility for CAR-T Cell Therapy in a Population-Based Cohort of 3550 Patients with Incident Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Sweden. *Blood*. 2020;136:38-9.
- 7.AL-Mashhadi AL JL, 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*. 2024;2024;204(3):839-848.
- 8.EMA. Columvi: EPAR - Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/005752/0000. 2023.
- 9.EMA. Columvi: EPAR - produktinformation. 2025.
- 10.Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404(10466):1940-54.
- 11.Abramson J, Ku M, Fox C, Huang H, Zhang H, Townsend W, et al. Sustained clinical benefit of glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab plus GemOx (R-GemOx) in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 3-year follow-up of STARGLO. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):5519-.
- 12.Kunskapsbanken Lymfom Rituximab-GemOx [Internet]. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/lymfom/rituximab-gemox/overview?currentPageId=109940>.
- 13.Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2161-8.
- 14.Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nature Medicine*. 2022;28(4):735-42.
- 15.Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia After Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy: Characteristics, Management, and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):460-6.
- 16.Xiao A, Chen L, Pak S, Lee B, Mei M, Budde E, et al. Real-world infectious complications of CD3/CD20 bispecific antibodies in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(12):2260-8.
- 17.Gorsen I, Norrell J, Matasar M. Infectious complications of CD20 x CD3 bispecific antibody therapy in patients with B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):e24116-e.

18. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066-73.
19. Hernández-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ.* 2017;55:139-52.
20. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care.* 1997;35(11):1095-108.
21. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5):509-18.
22. Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, et al. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res.* 2006;15(8):1403-14.
23. Fass.se Columvi [Available from:
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20220326000025&docType=7>.
24. NT-rådet yttrande till regionerna: Columvi (glofitamab) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) i 3:e linjen. 2025-03-28.
25. NT-rådet yttrande till regionerna: Tepkinly (epkoritamab) vid diffust storcelligt B-cellslymfom i 3:e linjen [Internet]. 2025-03-28. Available from:
<https://samverkanlakemedel.se/download/18.30a94785195b26335615f72/1743168609952/Tepkinly%20DLBCL%203L%202025-03-28.pdf>.

Bilagor

Bilaga 1 - Demografi och baslinjekarakteristika för patienter med R/R DLBCL i STARGLO

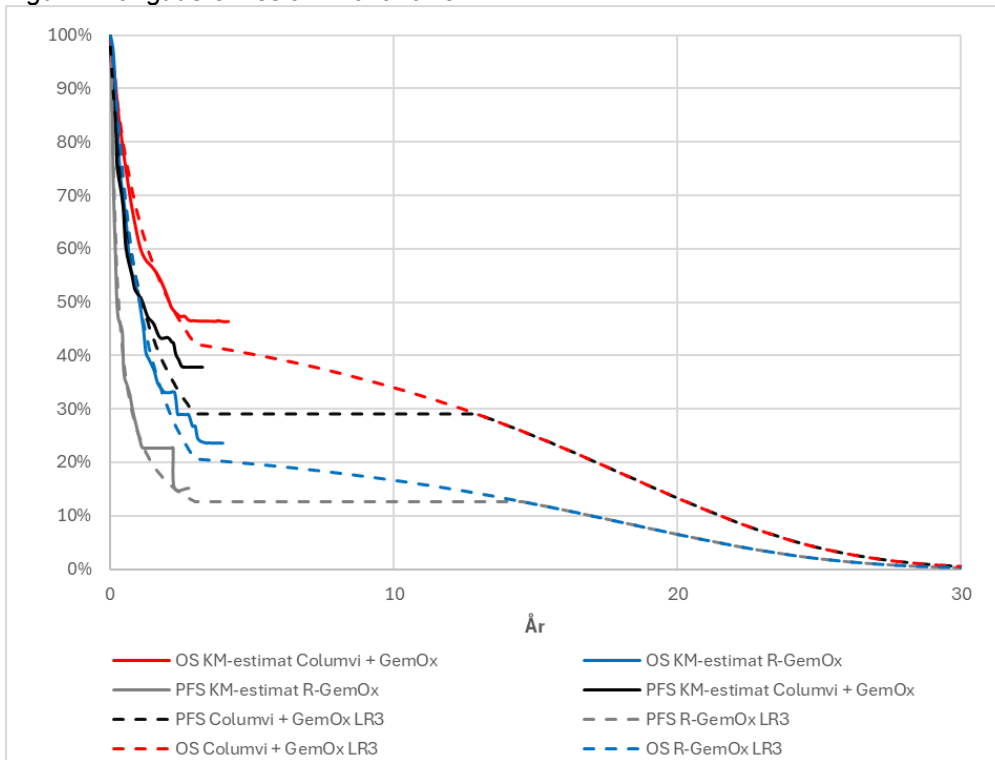
Tabell 1. Demografi och baslinjekarakteristika för patienter med R/R DLBCL i STARGLO

Demografiska och kliniska karaktäristika vid baslinjen	R-GemOx n=91	Glofit-GemOx n=183
Ålder medel /median (IQR)	68 (55-73) år	68 (59-74) år
<65	35 (39%)	67 (37%)
≥65 år	56 (62%)	116 (63%)
Andel män	53 (58%)	105 (57%)
Prestationsförmåga/funktionsstatus (ECOG)		
0	44 (48%)	72 (39%)
1	36 (40%)	89 (49%)
2	8 (9%)	19 (10%)
Okänd	3 (3%)	3 (2%)
Ann Arbor stadium		
I-II	20 (22%)	60 (33%)
III-IV	70 (77%)	123 (67%)
Okänd	1 (1%)	0
Antal riskfaktorer för IPI³³		
0-1	13 (14%)	48 (26%)
2	28 (31%)	42 (23%)
3	30 (33%)	49 (27%)
4-5	17 (19%)	38 (21%)
Okänd	3 (3%)	6 (3%)
Antal tidigare behandlingar		
Antal behandlingar i median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)
1	57 (63%)	115 (63%)
≥2	34 (37%)	68 (37%)
Tidigare CAR T-behandling		
Nej	83 (91%)	170 (93%)
Ja	8 (9%)	13 (7%)
Tidigare ASCT		
Nej	88 (97%)	175 (96%)
Ja	3 (3%)	8 (4%)
Återfall eller refraktär till någon tidigare behandling		
Refraktär	54 (59%)	125 (68%)
Återfall	33 (36%)	58 (32%)
Återfall eller refraktär till senaste behandling		
Refraktär	54 (59%)	112 (61%)
Återfall	37 (41%)	71 (39%)
Återfall eller refraktär till tidigare anti-CD20 behandling		
Refraktär	55 (60%)	117 (64%)
Återfall	34 (37%)	64 (35%)
Okänt	2 (2%)	2 (1%)

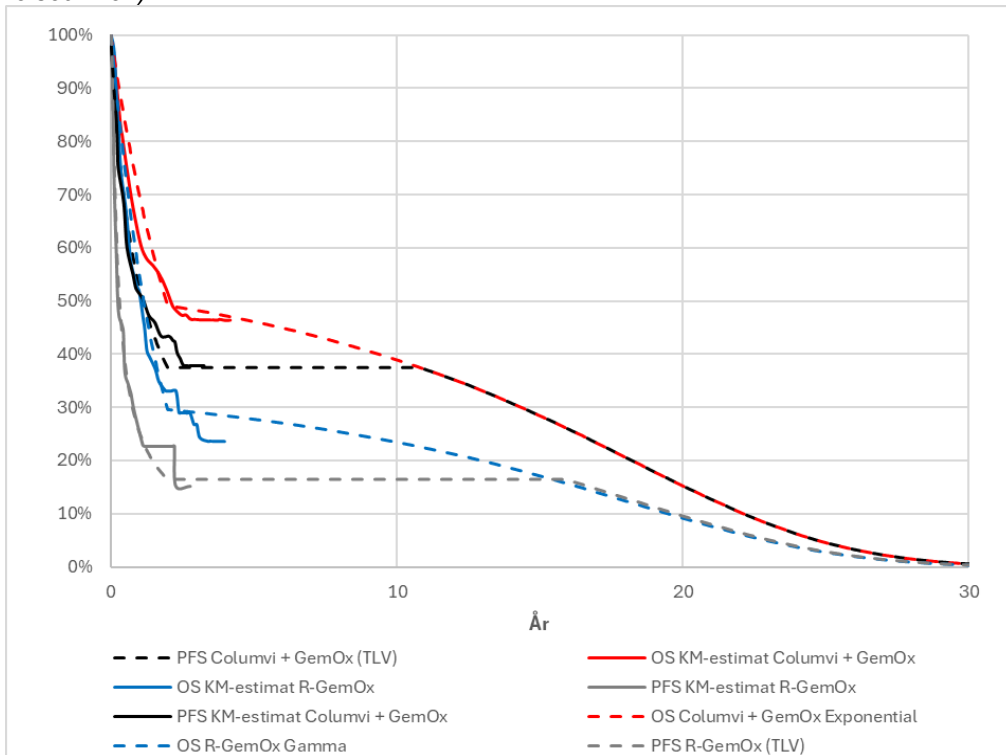
³³ IPI – International Prognostic Index, ett lågt score indikerar låg risk för en dålig prognos

Bilaga 2 - Modellering i TLV:s känslighetsanalyser

Figur 1. Långtidsremission infaller år 3



Figur 2. OS modelleras med en exponentialfördelning (Columvi-armen) och gammafördelning (jämförelsearmen)



Figur 3. OS modelleras med en exponentialfördelning (Columvi-armen) och generaliserad gammafördelning (jämförelsearmen)

