



TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Columvi (glofitamab)

Utvärderad indikation

Columvi som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Roche AB
Produkt	Columvi (glofitamab), koncentrat till injektionsvätska, lösning, ATC-kod: L01FX28
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget bedömer att cirka 100 patienter per år är i behov av tredje linjens behandling. Av dessa bedöms cirka [---] patienter behandlas med Columvi. Företagets försäljningsprognos per år (vid fullskalig försäljning) uppgår till cirka [---] kronor.
Datum för expediering av underlag	2024-11-28

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Kliniska experter: Martin Erlanson, med dr, överläkare vid Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus. 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	<p>Patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte svarat på tidigare behandlingar eller med återfall (R/R) är en heterogen behandlingsgrupp. Flera olika behandlingar används i klinisk praxis i Sverige. Val av behandling individuellt utifrån faktorer såsom patientens ålder, samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare erhållen behandling. TLV bedömer att det inte är möjligt att utse en enskild behandling som jämförelsealternativ till Columvi. TLV anser att det finns flera jämförelsealternativ som är kliniskt relevanta. Följande behandlingar utgör jämförelsealternativ till Columvi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab kombinerat med kemoterapi. Läkemedelskostnader i den hälsoekonomiska analysen utgår från rituximab-bendamustin (BR) - Polatuzumab vedotin-rituximab-bendamustin (Pola-BR) - Anti-CD19-specifik CAR-T-cellsbehandling (CAR-T)
Relativ effekt och säkerhet	<p>Effekt och säkerhet av Columvi har undersökts i en enarmad fas I/II studie, NP30179. Andel som uppnått komplett respons, primärt effektmått i NP30179, rapporteras vara mellan 35 – 40 procent. Svagheter med studien är avsaknaden av kontrollgrupp, begränsad tillgång till uppföljningsdata och att patientunderlaget är litet. Effekten av Columvi i förhållande till jämförelsealternativen har utvärderats genom indirekta jämförelser enligt nedan. Osäkerheten i dokumentationen avseende effekten av Columvi i förhållande till jämförelsealternativen bedöms vara mycket hög. Företaget har valt att inte inkomma med en jämförelse mot CAR-T.</p> <p><i>Columvi vs rituximab kombinerat med kemoterapi (R-kemo)</i> Företaget har identifierat en retrospektiv observationsstudie av Hong JY. <i>et al.</i>, av R/R DLBCL-patienter som fått behandling med BR, och bedömt den som främst lämpad för att estimerar den relativa effekten av Columvi jämfört med behandling med rituximab och kemoterapi. Företaget har genomfört en oförankrad matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) som indikerar att effekten av behandling med Columvi är överlägsen behandlingen med rituximab plus kemoterapi avseende total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS). För att underbygga slutsatsen om att Columvi har effektfördel redovisar företaget resultat från ytterligare två indirekta jämförelser (NP30179 vs SCHOLAR-1 och NP30179 vs fas-II studien GO2936). I den hälsoekonomiska analysen utgår TLV från att Columvi (i monoterapi) har en effektfördel jämfört med rituximab kombinerat med kemoterapi. Det är dock osäkert hur pass stor effektfördel behandling med Columvi har i förhållande rituximab plus kemoterapi, då indirekta jämförelser generellt är behäftade med höga osäkerheter och bör tolkas med försiktighet.</p> <p><i>Columvi vs polatuzumab vedotin-rituximab-bendamustin (Pola-BR)</i> Effekten av Columvi jämfört med Pola-BR har undersökts genom en indirekt jämförelse av studiedata från två kliniska studier, NP30179 och GO2936. För jämförelsen har företaget haft tillgång till individnivådata från båda studierna. I företagets analysresultat observeras en trend till fördel för Columvi. TLV konstaterar dock att det utifrån resultaten från den indirekta jämförelsen, med konfidensintervall som överstiger 1 för samtliga erhållna hasardkvoter, inte går att konkludera att Columvi har bättre effekt än Pola-BR. TLV bedömer att det utifrån befintligt underlag inte finns tillräckligt med evidens för att anta att Columvi har effektfördel jämfört med Pola-BR. TLV betraktar effekten av behandlingarna som jämförbara i den hälsoekonomiska analysen.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Jämförelsen mot R-kemo utgår från en kostnadsnyttoanalys och jämförelsen mot Pola-BR utgår från en kostnadsjämförelse.
Modellering av klinisk Effekt	De viktigaste effektmåtten i kostnadsnyttoanalysen är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (40 år) överskrider uppföljningstiden från NP30179 och Hong JY. <i>et al.</i> har företaget extrapolerat KM-data med parametrisk metod.
Hälsorelaterad livskvalitet	De livskvalitetsvikter som används i modellen är hämtade från NP30179 och samlades in med hjälp av EORTC-QLQ-C30 som sedan mappats till EQ-5D-3L.

Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna med störst påverkan på resultatet är läkemedelskostnaderna, vilka utgör de högsta kostnaderna i analysen.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög och grundar sig i att NP30179 är en enarmad studie och att relativ effekt utvärderats genom indirekta jämförelser. Till följd av detta presenterar TLV inte något grundscenario utan enbart scenarionanalyser för att visa på hur kostnaden per vunnet QALY påverkas av antagandet om ihållande effekt över tid när en andel patienter uppnår långtidsremission.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	<p>I TLV:s scenarionanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan 400 000 och 700 000 kronor vid jämförelse mot BR.</p> <p>Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Columvi understiger kostnaden för Pola-BR med cirka 130 000 kronor.</p> <p>Polivy har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Med anledning av detta redovisar TLV även resultatet i kostnadsjämförelsen vid olika prisnivåer på läkemedlet.</p>

Innehåll

1	Diffust storcelligt B-cellslymfom	1
2	Läkemedlet.....	1
2.1	Indikation.....	2
2.2	Verkningsmekanism.....	2
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ.....	4
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	6
5.1	Kliniska studier	6
5.2	Övrigt underlag för skattning av relativ effekt.....	12
6	Hälsoekonomi	20
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	20
6.2	Effektmått.....	21
6.3	Kostnader.....	26
7	Resultat av hälsoekonomisk analys.....	30
7.1	Företagets grundscenario.....	30
7.2	TLV:s scenarioanalyser vid jämförelse mot R-kemo.....	31
7.3	TLV:s kostnadsjämförelse	34
7.4	Samlad bedömning av resultaten	36
8	Referenser.....	37
	Bilagor.....	39
	Bilaga 1	39

1 Diffust storcelligt B-cellslymfom

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en högmalign, snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter [1]. 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

DLBCL utgör omkring 20-25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden [1]. I Sverige får cirka 600 individer diagnosen DLBCL varje år [2]. 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]. Majoriteten av patienter är i avancerat sjukdomsstadium² vid diagnos [3]. Vid tidpunkt för diagnos fastställs riskgrupp enligt Internationellt Prognostiskt Index (IPI) som ger en prognos om överlevnad [1, 4].³ Viktiga prognostiska faktorer är bland annat ålder, funktionsstatus⁴ och sjukdomsstadium.

Med nuvarande tillgängliga behandlingar som immunkemoterapi är prognosen ofta god vid primärbehandling och cirka 60 procent av patienterna botas [5]. För patienter med DLBCL rapporteras en successivt förbättrad överlevnad från 2018 och framåt [3].

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 [3, 5, 6]. 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 [5]. I en annan registerstudie av patienter med R/R DLBCL behandlade i Sverige mellan 2007-2014 var rapporterad tvåårsöverlevnad för patienter (18-76 år och utan betydande samsjuklighet) som erhöll tredje linjens behandling 18 procent [7]. Tvåårsöverlevnad rapporterad från klinisk vardag i Danmark vid R/R DLBCL i tredje behandlingslinje var 25 procent [8].⁶ Exkluderades patienter som enbart fått bästa understödjande behandling, med betydande komorbiditet, en funktionsstatus ≥ 2 och vars sjukdom visat CNS engagemang, var rapporterad tvåårsöverlevnad 35 procent.⁷

2 Läkemedlet

Columvi innehåller den aktiva substansen glofitamab och fick ett villkorat marknadsgodkännande i Europa i juli 2023 (EMA/H/C/632530) baserat på preliminära resultat från fas I/II-studien NP30179. Vid ett villkorat godkännande grundar europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) rådgivande kommitté, CHMP, sitt positiva yttrande på ett ännu inte heltäckande underlag, men där resultaten tyder på att läkemedlets fördelar överväger riskerna. CHMP ser löpande över eventuellt nytillkommen information om Columvi och företaget ska senast i slutet

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 Var sjukdom 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 jan 2012 och dec 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).

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

av 2024 komplettera underlaget med ytterligare uppföljningsdata från NP30179 [9]. Företaget ska under 2024 även redovisa resultat från fas III-studien GO41944 (NCT04408638), en öppen randomiserad multicenterstudie som jämför behandling med glofitamab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin mot rituximab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin. Fas III-studien inkluderar patienter med R/R DLBCL från andra linjen (2L+).

Columvi har sedan oktober 2021 sär läkemedelsstatus.⁸

2.1 Indikation

Columvi som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

2.2 Verkningsmekanism

Columvi 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 [9-11]. Genom att samtidigt binda till CD20 på B-celler och CD3 på T-celler medierar glofitamab bildning av en immunologisk synaps med efterföljande T-cellsaktivering och proliferation, utsöndring av cytokiner och frisättning av cytolytiska proteiner, vilket resulterar i T-cellsmedierat dödande av CD20-uttryckande B-celler.

2.3 Dosering/administrering

Behandling med Columvi ges som intravenös infusion⁹ i cykler om 21 dagar [10]. Behandling rekommenderas i högst tolv cykler eller till sjukdomsprogression eller ohanterbar toxicitet. En engångsdos av 1 000 mg obinutuzumab¹⁰ ges som förbehandling på dag 1 i cykel 1. Dag 8 ges 2,5 mg Columvi och dag 15 ges 10 mg Columvi. Rekommenderad dosen 30 mg Columvi ges från dag 1 cykel 2–12. Före infusion av Columvi ges premedicinering med analgetikum/antipyretikum, antihistamin och eventuellt även glukokortikoid.¹¹ Patienterna måste övervakas under alla infusioner med Columvi och i minst 10 timmar efter att den första infusionen slutförts. Inga dosminskningar av Columvi rekommenderas.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom, version 6.0, samt remissversion, daterad 2024-04-15 [1, 2].

Första linjens behandling

Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI).¹² Behandling utgörs vanligen av fyra till sex kurer med R-CHOP¹³ eller varianter därav.

⁸ Läkemedel som enligt beslut av EMA uppfyller kraven som anges av sär läkemedelsregelverket (förordning (EG) nr 141/2000 om sär läkemedel), vilket bland annat innebär att de ska vara avsedda för att behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd som förekommer hos högst 5 av 10 000 invånare i EU.

⁹ Rekommenderad infusionstid Cykel 1–2 är 4 timmar och cykel 3–12 2 timmar.

¹⁰ Det enda godkända läkemedel som innehåller den aktiva substansen obinutuzumab är i nuläget Gazyvaro. Gazyvaro har varit godkänt i EU sedan juli 2014 och ges som infusion.

¹¹ I behandlingscykel 1–3 ges glukokortikoider till samtliga patienter. I efterföljande behandlingscykler rekommenderas glukokortikoider endast till de patienter som drabbats av cytokinfrisättningsyndrom (CRS) vid förgående dosen.

¹² Åldersjusterat IPI, ett prognostiskt instrument, inkluderar tre oberoende faktorer (sjukdomsstadium III/IV, förhöjt LD-värde och funktionsstatus enligt ECOG/WHO 2–4).

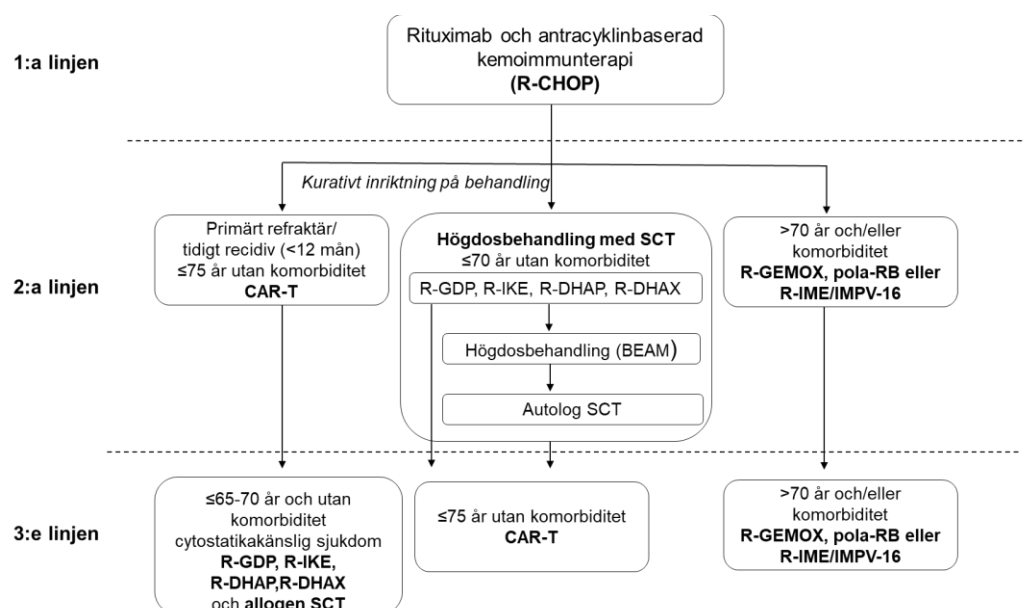
¹³ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison. Cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin är cytostatika och prednison är ett kortisonpreparat som förstärker effekten av cytostatika. Rituximab är en antikropp riktad mot CD20.

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 behandlingsalgorithm vid återfall eller refraktär sjukdom. Utvärdering görs om patienten förväntas lämpa sig för högdosbehandling med stamcellsstöd eller CAR-T-cellsbehandling eller inte. Vid sena återfall och när patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd (SCT) ges i andra linjen: R-GDP¹⁴, R-DHAP¹⁵, R-DHAX¹⁶ eller R-IKE¹⁷. Totalt ges 3–4 behandlingssyklar. Effektmässigt anses behandlingsregimerna vara likvärdiga. Patienter som efter två behandlingssyklar uppvisar cytostatikakänslig sjukdom kan övervägas för högdosbehandling. Högdoskemoterapi med regimen BEAM¹⁸ rekommenderas. Stamceller skördas innan högdosbehandling och ges tillbaka till patienten efter cytostatikabehandlingen.¹⁹

För de patienter som inte svarar på kemoterapi kan CAR-T-cellsbehandling vara ett alternativ till högdosbehandling och autolog SCT. Utifrån inklusionskriterier i kliniska studier med CAR-T-cellsbehandling och internationella erfarenheter har den svenska RCC-CAR-gruppen²⁰ utarbetat riktlinjer för behandling av DLBCL med CAR-T.²¹ Två CAR-T-cellsbehandlingar riktade mot CD19, Yescarta och Breyanzi, har positiv rekommendation om 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 efter två eller flera linjer systemisk terapi. Yescarta och Breyanzi kan också användas för behandling av aggressiva B-cellslymfom som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjen behandling.

Figur 1. Nationella rekommendationer om behandling av DLBCL [1, 2]



Förkortningar: R-CHOP= rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, R-GDP =rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin, R-IKE=rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid, R-DHAP=rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin, R-DHAX=rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin, R-GemOx =rituximab, gemcitabin, oxaliplatin, Pola-BR=polatuzumab vedotin²², rituximab, bendamustin, R-IME= rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid, BEAM= cytarabin, etoposid, karmustin, melfalan, SCT = stamcellstransplantation/stamcellsstöd, CAR = chimär antigenreceptor.

¹⁴ Rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin.

¹⁵ Rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin.

¹⁶ Rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin.

¹⁷ Rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid.

¹⁸ Cytarabin, etoposid, karmustin, melfalan

¹⁹ Vid autolog stamcellstransplantation används patientens egna friska blodstamceller.

²⁰ Nationella arbetsgruppen stödjande till NT-rådet för handläggning av ärenden med avseende på CAR-T-cellsbehandling.

²¹ Behandling med CAR-T kan bli aktuellt för patienter <75 år med god funktionsstatus och utan komplicerad samsjuklighet.

²² Antikropps-konjugat (antimitotiska substansen monometyl-auristatin E konjugerat till en antikropp riktad mot CD79).

I väntan på CAR-T-cellsbehandling kan patienter få så kallad överbryggande behandling. Bryggbehandlingen väljs utifrån vad patienten tidigare behandlats med och visad behandlingsrespons. T-cells-supprimerande kemoterapi som bendamustin bör undvikas till patienter som övervägs för CAR-T cellsbehandling.

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: R-GemOx²³, Pola-BR²⁴ eller R-IME/IMVP-16.²⁵ Någon inbördes prioritering mellan behandlingsregimerna görs inte i vårdprogrammet.

Behandling vid återfall efter CAR-T eller högdos cytotostatikabehandling

Behandlingsrekommendationerna för patienter som får återfall efter högdoskemoterapi med autolog SCT eller CAR-T-cellsterapi är i huvudsak desamma för patienter som får sitt första recidiv. Patienter som får återfall efter att ha genomgått högdos cytotostatikabehandling kan, om de är yngre och har god funktionsstatus, vara aktuella för behandling med CAR-T. Allogen²⁶ SCT kan övervägas vid återfall efter CAR-T eller högdosbehandling (vid cytotostatikakänslig sjukdom). Allogen SCT kan även övervägas när högdosbehandling inte är möjligt på grund av utebliven mobilisering/skörd av autologa stamceller. Allogen SCT kan övervägas till patienter <65–70 år där hänsyn också tas till funktionsstatus och eventuell samsjuklighet. Till patienter äldre än 70 år och med samsjuklighet rekommenderas behandling med någon av behandlingsregimerna: R-GemOx, Pola-BR eller R-IME.

Reviderade behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationerna är för närvarande under revidering [2]. Enligt remissversion av nationellt vårdprogram rekommenderas för patienter med sena återfall efter behandling med CAR-T-cellsterapi, R-GemOx, Pola-BR, i första hand behandling med bispecifik CD3-/CD20-antikropp (Tepkinly eller Columvi). I andra hand, eller vid CD20-negativ sjukdom, rekommenderas behandling med Zynlonta, alternativt platinuminnehållande kombinationskemoterapi med inriktning mot allogen SCT.

TLV har expedierat en hälsoekonomisk utvärdering av Zynlonta (dnr 3743/2022). Enligt yttrande från NT-rådet från november 2024 är rekommendationen att inte använda Zynlonta för behandling av R/R DLBCL efter två eller fler linjer av systemisk behandling. TLV har nyligen även expedierat en hälsoekonomisk utvärdering av Tepkinly (dnr 3760/2023) för behandling av R/R DLBCL, och rekommendation om användning från NT-rådet finns ännu inte tillgänglig.

4 Jämförelsealternativ

Företaget anser att cytotostatikabehandling är det mest relevanta jämförelsealternativet till Columvi. Företaget uppger att den i Sverige relevanta behandlingsregimen är R-GemOx.

Enligt företaget förväntas patienter aktuella för Columvi redan ha prövat Pola-BR. Företaget refererar till NT-rådets rekommendation för användning av Pola-BR i andra behandlingslinjen. Företaget framhåller vidare att behandling med Columvi sannolikt blir aktuellt först efter CAR-T. Företaget informerar att patienter som är aktuella för CAR-T måste identifieras tidigt då det tar tid att tillverka/anpassa CAR-T till den enskilda patienten. Patienter aktuella för behandling med Columvi kommer troligen redan ha fått CAR-T och sedan antingen fått ett återfall eller inte svarat på behandlingen. Företaget hänvisar också till TLV:s bedömningar om jämförelsealternativ i tidigare utvärderingar av Minjuvi och Polivy (dnr 1867/2021 och dnr 2889/2019).

²³ Rituximab, gemcitabin, oxaliplatin.

²⁴ Polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustin.

²⁵ Rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid.

²⁶ Vid allogen SCT används celler från annan givare.

Företaget framför att antalet patienter aktuella för behandling i 3:e linje är få och att gruppen är heterogen då behandling i hög grad beror av tidigare erhållna behandlingar. Det finns inte någon inbördes ordning mellan rekommenderade behandlingar. Vidare framförs att tillgången på bra och robust information, till exempel från kliniska studier, avseende jämförelsealternativet R-GemOx är mycket begränsad. Företaget har i sitt underlag redovisat en jämförelse mot behandlingsregimen bendamustin-rituximab (BR) som i den hälsoekonomiska analysen utgör proxy för R-GemOx. Enligt företaget kan BR och R-GemOx antas ha jämförbar effekt [12]. Företaget framför att NICE accepterat BR som en proxy för cytostatikabehandling [13].

Efter önskemål från TLV har företaget även inkommit med jämförelser mot Pola-BR.

TLV:s diskussion

TLV gör delvis en annan bedömning än företaget avseende relevant jämförelsealternativ.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

TLV konstaterar att patienter som erhållit två eller fler behandlingslinjer utgör en heterogen grupp. Patienter aktuella för tredje eller senare linjens behandling kan tidigare ha sviktat på, inte svarat på eller recidiverat efter behandling med inriktning mot högdosbehandling med autolog SCT. Patienterna kan också tidigare ha fått CAR-T-cellsbehandling eller remissions-syftande behandling. Behandlingslandskapet har också förändrats snabbt under de senaste åren. Individuella faktorer, nytillkomna rekommendationer och lokala terapitraditioner gör det osäkert var i vårdförloppet vissa behandlingar primärt kommer att användas. Av informationen i företagets ansökan, nationellt vårdprogram för aggressiva B-cellslymfom samt svar från TLV:s anlitate expert framgår att val av behandling varierar utifrån individuella faktorer (såsom patientens ålder, samsjuklighet, tidigare behandlingsrespons och tid från senaste behandling till återfall).

TLV:s anlitate expert i ärendet uppger att för patienter som drabbas av återfall eller har refraktär sjukdom styrs behandlingsval bland annat av patientens ålder, funktionsstatus, eventuell samsjuklighet och vilka behandlingar patienten fått tidigare. TLV:s expert anser att Columvi, enligt aktuell utvärderad indikation, är ett behandlingsalternativ till konventionell läkemedelsbehandling (R-GemOx/Pola-BR/R-IME/IMVP-16) eller CAR-T. TLV:s expert informerar att behandlingsregimen BR fortfarande används som alternativ, dock möjligen senare i sjukdomsförloppet, och att det kan vara rimligt att anta att BR och R-GemOx har likvärdig effekt. Tidigare given behandling upprepas normalt inte vid behov av efterföljande behandling. Vidare framförs att andel patienter i Sverige som genomgår allogen SCT är få och det är endast aktuellt för yngre patienter där funktionsstatus och samsjuklighet inte är kontraindicerande.

TLV:s sammantagna bedömning är att det finns fler än ett jämförelsealternativ till Columvi. Följande behandlingar anses utgöra jämförelsealternativ till Columvi:

R-GemOx

Behandlingsrekommendationer och behandlingspraxis omfattas av platinuminnehållande cytostatikaregimer plus anti-CD20-antikropp. R-GemOx är en av de mer använda regimerna för patienter som inte är aktuella för kurativt syftande behandling. Behandlingsregimen R-GemOx har använts under lång tid och är etablerad i svensk klinisk praxis. Behandlingsregimen har inte tidigare utvärderats av TLV. Samtliga läkemedel som ingår i R-GemOx finns dock som generika med en relativt låg kostnad för användning. Gemcitabin och oxaliplatin är rekvisitions-läkemedel upphandlade av regionerna.

Pola-BR

TLV:s kliniska expert uppger att kombinationen Pola-BR också används i tredje linjen. TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk utvärdering av polatuzumab vedotin (Polivy dnr 2889/2019)²⁷ i kombination med bendamustin och rituximab jämfört med BR och det finns en positiv rekommendation om användning (från andra linjen) från NT-rådet. För Polivy finns nationellt förhandlade avtal mellan företag och regionerna som innebär att kostnaden för Polivy minskar.

CAR-T-cellsbehandling

För en liten grupp patienter med god allmänstatus kan anti-CD19-specifik CAR-T-cellsbehandling komma att bli aktuell i tredje linjen. De nationella behandlingsrekommendationerna som är under uppdatering anger att patienter som genomgått högdosbehandling kan, om de är yngre än cirka 70 år, har god funktionsstatus och inte har komplicerande sjukdomar, vara aktuella för CAR-T. TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektiviteten av Yescarta och Breyanzi vid behandling av R/R DLBCL (dnr 0051/2018, dnr 3287/2022 och dnr 3040/2020). Både Yescarta och Breyanzi har positiv rekommendation om användning från NT-rådet vid behandling av R/R DLBCL, och det finns nationellt förhandlade avtal mellan företag och regionerna som innebär att kostnaden för läkemedlen minskar. TLV noterar att i och med nytilkommen rekommendation om att CAR-T kan användas redan från andra linjens behandling kan behandlingspanoramat komma att förändras.

TLV anser att allogen SCT inte utgör ett relevant jämförelsealternativ till Columvi. Val av jämförelsealternativ är i enlighet med tidigare hälsoekonomiska utvärderingar (dnr 3743/2022 och dnr 3760/2023).

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att det finns flera kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Columvi. TLV bedömer att rituximab i kombination med platinumbaserad kemoterapi (R-GemOx), Pola-BR och anti-CD19-specifik CAR-T-cellsbehandling (Yescarta och Breyanzi) utgör relevanta jämförelsealternativ till Columvi.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Kliniska studier

Europeiskt marknadsgodkännande för Columvi i monoterapi, med den aktiva substansen glofitamab, baserat på resultat från den pågående fas I/II doseskalerings-/doseexpansionsstudien NP30179 (NCT03075696) [9]. Studien är en öppen multicenterstudie med flera kohorter där effekt, säkerhet och farmakokinetik av glofitamab i monoterapi utvärderas, efter premedicinering med obinutuzumab²⁸, hos patienter med B-cellslymfom. Data från doseexpansionskohort D3 ligger till grund för godkännandet för aktuell terapeutisk indikation (Primary efficacy population, pivotal effektpopulationen, n=108). Den första patienten enrollerades i kohort D3 februari 2017. Vid EMA:s utvärdering var uppföljningstiden för kohort D3 i median 15 månader (datauttag med brytpunkt 15 juni 2022).²⁹

Företagets hälsoekonomiska analys för glofitamab utgår från studieresultat från en patientgrupp som CHMP benämner som en stödjande analys avseende effekt (supportive efficacy population). I företagets primära analyspopulation inkluderas kohort D3, D5 samt doseskaleringskohort D2, subgrupp 2.

²⁷ Polatuzumab vedotin är ett CD79b-riktat antikropps-konjugat. Antikropps-konjugat består av en humaniserad immunoglobulin G1 monoklonal antikropp som är bunden till den antimitotiska substansen monometyl-auristatin E (MMAE).

²⁸ Obinutuzumab (Gazyvaro 1000 mg) ges som en singeldos en vecka (dag 1 av cykel 1) före första administreringstillfälle av glofitamab för att minska antalet cirkulerande och lymfoida B-celler. Obinutuzumab har samma anti-CD20 variabel region som glofitamab.

²⁹ första patient enrollerades i kohort D3 mars 2020 och den sista patienten februari 2021.

Totalt inkluderades 155 patienter med storcelligt B-cellslymfom.³⁰ Företaget motiverar valet av analyspopulation med att det ger ett större patientunderlag vid de indirekta jämförelserna.

Tabell 1. Sammanfattning över NP30179 (datauttag med brytpunkt 15 juni 2022)

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
NP30179 Hutchings M <i>et al.</i> 2021 och Dickinson <i>et al.</i> 2022 [14, 15].	En öppen multi-center fas 1/2-studie. Enarmad doseskalerings-/doseexpansionsstudie.	-	Patienter (≥18 år) med recidiverande eller refraktär storcelligt B-cellslymfom som erhållit ≥2 behandlingslinjer och som fått glofitamab enligt dosupptrappingsschema 2,5/10/30 mg Kohort D ₃ n=108 Primär analysgrupp (D ₃ , D ₅ och en subgrupp av D ₂) n=155	Komplett respons (CR), det primära effektmåttet, var hos kohort D ₃ 35 %. Andel med CR i primär analyspopulation var 40%. PFS i kohort D ₃ och primär analyspopulation var 4 resp. 5 månader. OS i kohort D ₃ och primär analysgrupp var 9 resp. 12 månader.

Metod

NP30179 är en pågående, öppen, doseskalerings-/doseexpansionsstudie bestående av 17 kohorter, varav nio är doseexpansionskohorter, se bilaga 1 figur 1 för studieöversikt. Studien är uppdelad i tre delar. Del ett var en doseskaleringsstudie med en stor gemensam kohort.³¹ Del två utgjordes av flera mindre kohorter uppdelade utifrån olika doseringsregimer. I del 1–2 bestämdes den maximala tolererade dosen av glofitamab. Del tre var en doseexpansionsdel, se bilaga 1 figur 1 för studieöversikt. Studien beräknas vara avslutad i augusti 2025.

Patienter inkluderade i NP30179 doseexpansionsdel hade histologiskt bekräftad DLBCL, höggradigt B-cellslymfom (HGBCL), primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL) eller DLBCL härstammad från follikulärt lymfom (transformerad FL), och hade en mätbar sjukdom. Patienter inkluderade i studien hade en prestationsförmåga/funktionsstatus (enligt skalan Eastern Cooperative Oncology, ECOG) motsvarande 0 eller 1 och en förväntad överlevnad på minst 12 veckor. Patienterna hade fått minst två tidigare behandlingslinjer, varav en behandlingsregim inkluderat minst en anti-CD20-antikropp och minst ett antracyclinpreparat. Exkluderade från att ingå i studien var patienter med bland annat pågående kronisk infektionssjukdom, aktiv lungsjukdom, autoimmun sjukdom eller hjärtkärlsjukdom av betydelsefull karaktär. Exkluderade från att ingå i studien var också patienter med anamnes på lymfomsjukdom i centrala nervsystemet, tidigare allogent SCT eller som genomgått SCT inom 100 dagar räknat från start av behandling med glofitamab. Även patienter som inom en tidsperiod av fyra veckor behandlats med immunterapi eller antikropps-konjugat var exkluderade från studien.

Glofitamab administreras intravenöst. I cykel 1 (varje cykel varar 21 dagar) premedicineras patienter med 1000 mg obinutuzumab (dag 1).³² Glofitamab ges enligt ett titreringschema (två upptrappningsdoser å 2,5 och 10 mg) på dag 8 och dag 15. Rekommenderad fulldos av glofitamab är 30 mg (ges dag 1 cykel 2–12). Tolv cykler motsvarar behandling i ungefär 8,3

³⁰ Subgrupper av patienter inkluderade: DLBCL (ej närmare specificerat/Not Otherwise Specified, NO) n=110, HGBCL n=10, PMBCL n=5 och transformerat FL n=29.

³¹ I del 1–2 av NP30179 inkluderades patienter med FL 1-3b, marginalzonslymfom (MZL), mantelcellslymfom (MCL), DLBCL, PMBCL, HGBCL och Richter's transformation och trFL.

³² Samtliga patienter premedicerades med kortikosteroider innan obinutuzumabbehandling.

månader. Premedicinering med kortikosteroider skedde innan infusion med glofitamab hos vissa patienter.³³

Enligt studieprotokollet kan patienter i vissa fall erbjudas återbehandling med glofitamab. Företaget informerar att återbehandling med glofitamab ligger utanför godkänd indikation och det endast varit enstaka patienter i studien som återbehandlats. Företaget informerar att i kliniks praxis är återbehandling med samma produkt generellt sett ovanligt.

Effektmått

Effekten av behandlingen utvärderades av en oberoende granskningskommitté (IRC)/behandlande läkare (INV), baserat på positronemissionstomografi (PET)-resultat, utifrån Lugano kriterier [16]. Patienter som saknade data klassificerades tillsammans med de patienter som inte erhöll någon respons. Det primära effektmåttet utgjordes av andel patienter med komplett respons (CR) fastställd av IRC. Sekundära effektmått utgjordes bland annat av CR enligt INV, total objektiv responsfrekvens (ORR), responsduration (duration of response, DOR), duration av komplett respons (duration of complete response DOCR), tid till första kompletta respons, progressionsfri överlevnad (PFS) samt total överlevnad (OS). I övrigt omfattar studien incidentrapportering av biverkningar³⁴ och patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet. Patientrapporterade utfall har samlats in genom frågeformuläret EORTC QLQ-C30 och FACT-lym.

Utvärderad patientgrupp har erhållit minst en dos glofitamab och genomgått minst en responsutvärdering därefter. Responsutvärdering³⁵ skedde efter cykel 2, 5, efter avslutad behandling och därefter var 6:e månad (fram till progression). Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle.

Resultat

Baslinjekarakteristika

Vid datauttaget ingick 155 patienter i primär analyspopulation³⁶ (patienter från kohorterna D2, D3 och D5), varav 154 patienter erhållit minst en dos obinutuzumab/glofitamab (primär säkerhetspopulation) [15]. En av patienterna i kohort D3 inkluderades felaktigt utan att ha genomgått screening och fick aldrig någon behandling. För patienter i kohort D5 var förbehandling med dexametason obligatorisk. Patienter i kohort D2 och D3 erhöll premedicinering med glukokortikoider enligt prövarens val. Uppföljningstid för primär analyspopulation (n=155) var i median 12,6 månader vid datauttag med brytpunkt i juni 2022. Demografiska och kliniska karaktäristika vid baslinjen för kohort D3 och primär analysgrupp redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Demografi och baslinjekarakteristika för patienter med R/R DLBCL i NP30179

Demografiska och kliniska karaktäristika vid baslinjen, %	Kohort D3/ pivotal kohort n=108	Primär analysgrupp n=155
Ålder medel /median	61,8/66,0 år	63,1/66,0 år
≥65 år	53,7	54,2
Andel män	69,4	65,2
Prestationsförmåga/funktionsstatus (ECOG)		
0	46,3	44,5
1	52,8	54,2
2	-	0,6
Okänd	0,9	0,6
NHL subgrupp		
DLBCL	71,3	71

³³ För patienter i kohort D₃ gavs premedicerad med läkarens föredragna kortikosteroid (metylprednisolon 80 mg, prednison 100 mg eller dexametason 20 mg). Ordinerings av kortikosteroid vid premedicinering var valfritt hos patienter som inte hade uppvisat tecken på CRS vid föregående cykel. För patienter i kohort D₅ (n=40) var det obligatorisk med förbehandling med 20 mg dexametason.

³⁴ Biverkningar monitorerades utifrån Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4,03 of the National Cancer Institute.

³⁵ Läkareundersökning, bilddiagnostik med FDG-PET/CT och datortomografi och eventuell benmärgsbiopsi

³⁶ Patienter från kohort D2 (subgrupp 2) n=7, D3 n=108 och D5 n=40

Transformerad FL	15,7	18,7
HGBCL	7,4	6,5
PMBCL	5,6	3,9
Bulky disease*		
>6 cm	40,7 (44/107)	41,3 (64/154)
>10 cm	13,9 (15/107)	12,3 (19/154)
Ann Arbor stadium		
I	9,3	6,5
II	14,8	16,1
III	16,7	20,0
IV	56,5	54,8,
Okänd	2,8	2,6
IPI (exklusive FL patienter)		
0-2	48,1	47,7
≥3	51,9	52,3
Tidigare behandlingslinjer		
Antal linjer i medel/median	3,1/3 (intervall: 2–7)	3,1/3 (intervall: 2–7)
2 tidigare linjer	39,8	39,4
≥3 linjer	60,2	60,6
Tidigare behandling inkluderar		
Autolog SCT	16,7	18,1
CAR-T	35,2	33,5
Anti-CD20	100	100
Antracyclin	98,1	98,1
Tid sedan senaste behandlingslinje		
<3 mån	51,9	51,0
≥3 mån	45,4	45,8
Tid sedan senaste anti-CD20		
<3 mån	35,2	31,6
≥3 mån	60,2	65,2
Refraktär Sjukdom		
Refraktär till någon behandling	89,8	89,7
Refraktära mot senaste behandlingslinje	83,3	84,5
Refraktär mot tidigare anti-CD20 behandling	85,2	83,2
Refraktär till tidigare CAR-T behandling	31,5	29,7

*Beräknat utifrån antal patienter som erhöll minst en dos av studieläkemedel (obinutuzumab eller glofitamab), kohort D3 n=107 och primär analysgrupp n=154.

Patienter rekryterade till studien var i huvudsak refraktära mot förgående behandling (83–85 %). Runt 60 procent av patienterna hade primärt refraktär sjukdom. Patienter definierades som refraktära vid avsaknad av behandlingsrespons eller sjukdomsprogress <6 månader efter avslutad behandling.

Behandlingsrespons

Komplett respons (CR)³⁷ som bästa svar, det primära effektmåttet i NP30179, nåddes hos 40 procent (primär analysgrupp) respektive 35 procent (kohort D3) av patienterna enligt IRC. Tid från behandlingsstart till dokumenterad CR var i median 42 dagar. Vid databrytpunkt juni 2022 var längsta observerade responsduration vid CR (DOCR³⁸) 20 månader, vilket innebär ungefär 12 månader utan behandling.³⁹

Behandlingseffekten var generellt överensstämmande mellan olika subgrupper definierade utifrån till exempel kön, åldersintervall, ECOG och tidigare behandling. I den primära analysgruppen respektive kohort D3 uppnåddes CR hos 37/32 procent av patienterna som tidigare genomgått CAR-T behandling, hos 71/56 procent av patienterna som tidigare fått autolog SCT och hos 35/29 procent av patienter med refraktär sjukdom. Totala svarsfrekvens enligt IRC (total objective response rate, ORR⁴⁰) hos primär analysgrupp och kohort D3 var 52 respektive 50 procent.

³⁷ Komplett svar innebär att sjukdomen inte längre är mätbar.

³⁸ DOCR och DOR avser tiden från dokumenterad respons till sjukdomsprogression, återfall eller död (oavsett orsak).

³⁹ Median uppföljningstid för DOR i kohort D3 var 13 månader (intervall: 0–20 månader).

⁴⁰ Andelen patienter som uppnår antingen CR eller partiell respons (PR).

Tabell 3. Översikt av resultat från NP30179, databrytpunkt juni 2022

Fas II/dosexpansion	Kohort D ₃ /pivotal kohort		Primär analysgrupp	
	IRC	INV	IRC	INV
Antal patienter	108		155	
Antal behandlade	107		152	
Uppföljningstid, median (min och max)	15 månader (intervall: 0–21 månader)		13 månader	
Primärt effektmått				
CR % (n) Lugano kriterier	35 (38) (95%KI:26, 45)	33 (36)	40 (62) (95%KI:32, 48)	38 (59)
Tid till första CR (median)	42 dagar (95%KI:41, 47) (intervall: 31–178)	42 dagar (95%KI:41, 48)	42 dagar (95%KI:42,0, 44,0)	43 dagar (95%KI: 42, 48)
Sekundära effektmått				
ORR (CR+PR) % (n) Lugano kriterier	50 (54) (95% KI:40, 59)	57 (61) (95%KI:47, 66)	52 (80) (95%KI: 44, 60)	59 (91) (95%KI: 51, 67)
DOR, median månader	14 (95%KI: 9, NE)	8 (95%KI: 4, NE)	17 (95%KI:10, NE)	10 (95%KI: 5, NE)
DOCR, median månader	NE (95%KI:18, NE)	NE (95%KI:18, NE)	NE (95%KI: 17, NE)	NE (95%KI 20, NE)
PFS median månader	4 (95%KI: 3, 7)	3 (95%KI: 3, 5)	5 (95%KI:3, 8)	4 (95%KI:3,5)
KM-estimerad PFS, % vid 12 mån	33 (95%KI: 24, 42)	28 (95%KI:19, 37)	35 (95%KI:27, 43)	31 (95%KI: 23, 39)
OS median månader	9 (95%KI:7, 15)		12 (95%KI:8, 18)	
Antal dödsfall % (n)	63/108 (58)		81/155 (52)	
KM-estimerad OS, % vid 12 mån	47 (95%KI:36, 55)		50 (95%KI:42, 59)	
Antal som fullföljt 12 cykler	25		38	
Avbrutit behandling	80		109	
På behandling	0		4	

ORR= total svarsfrekvens, CR= komplett respons, PFS = progressionsfri överlevnad, OS= total överlevnad, NR= not reached/ej uppnådd, NE= not estimable/inte uppskattningsbar, n = antal, HR= hasardkvot, LBCL= storcelligt B-cellslymfom, KI=konfidensintervall. DOR= duration av respons.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS beräknades från första behandlingstillfälle med studieläkemedel fram till tidigaste datum för dokumenterad progression eller död (oavsett orsak). PFS utvärderas av IRC utifrån Cheson *et al.* 2007 [17]. PFS för patienter som behandlats med glofitamab i primär analysgrupp var 4,9 månader, se figur 2 och tabell 3. Nittiofem av 155 patienter hade haft en PFS-händelse (61,3 %) enligt IRC [15]. KM-kurvan för PFS tycks plana ut efter omkring ett år. Rapporterad PFS hos kohort D₃ var i median 3,7 månader, 71 av 108 patienter (65,7 %) hade haft en PFS-händelser. Uppföljningstiden för kohort D₃ var i median 9 månader.

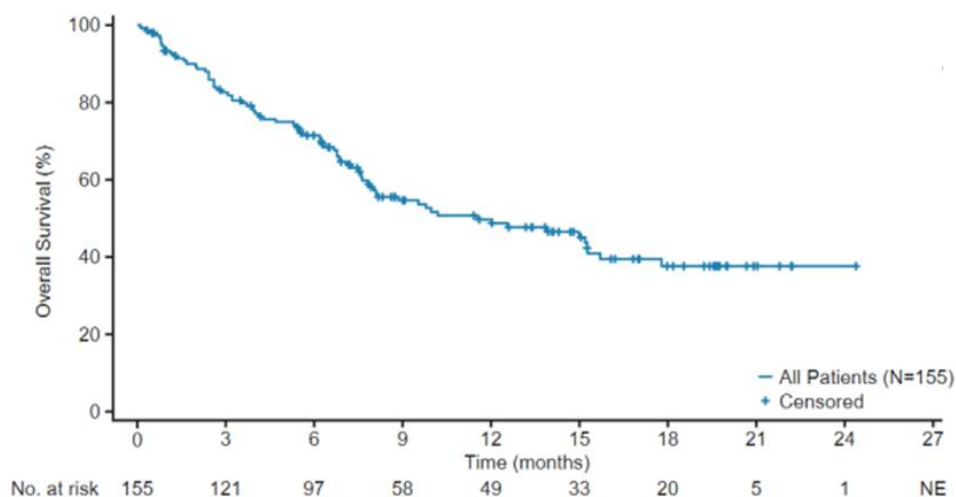
Figur 2. Kaplan Meierkurvor för PFS (IRC) över tid (månader) för glofitamab (primär analysgrupp, D₂, D₃ och D₅), databrytpunkt 15 juni 2022. Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon.

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

Total överlevnad (OS)

OS, beräknat från första behandlingstillfället (dag ett i cykel ett) fram till datum för dödsfall (oavsett orsak), var i median 12 månader i den primära analysgruppen, se tabell 3 och figur 3 (antal dödsfall 81/155)[15]. Rapporterad OS i kohort D₃ var i median 8,9 månader (antal dödsfall 63/108).

Figur 3. Kaplan Meierkurva för OS över tid (månader) för primär analysgrupp (kohort D₃, D₅ och D₂ sub2) vid en uppföljningstid på i median 13,4 månader (datauttaget med brytpunkt 15 juni 2022). Under grafer redovisas antal individer fortfarande i riskzon.



Biverkningar

I den primära säkerhetspopulationen (n=154), patienter som erhållit minst en dos obinutuzumab och/eller glofitamab⁴¹, var den vanligaste rapporterade biverkan cytokinfrisättningsyndrom (CRS) [9, 10]. CRS av någon grad rapporterades hos 62 procent av patienterna. Exkluderas de patienter som enbart erhållit obinutuzumab (n=9) var andel med rapporterade CRS-händelser 68 procent. Totalt 145 patienter erhöll minst en dos obinutuzumab och en dos

⁴¹ enligt rekommenderat dosupptrappningsschema för glofitamab 2,5/10/30 mg.

glofitamab. Risken för CRS-händelser var som störst under den första behandlingscykeln efter den första dosen glofitamab. CRS av någon grad uppträdde hos 55 procent av patienterna efter första dosen Columvi (på 2,5 mg, dag 8 i cykel 1). CRS uppträdde fler än en gång hos 32 procent av patienterna. Vanliga tecken och symtom på CRS är feber, onormalt hög hjärtfrekvens, hypotoni, frossa och hypoxi. CRS gick tillbaka hos alla patienter utom en.

För det stora flertalet (99 %) av studiedeltagarna rapporterades minst en trolig behandlingsrelaterad biverkan. Andra vanliga biverkningar (≥ 20 %) var neutropeni, anemi, trombocytopeni och hudutslag. Neutropeni (inklusive minskat antal neutrofiler) rapporterades hos 40 procent av patienterna. Vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades (≥ 2 %) var CRS, sepsis, covid-19, tumörexacerbation⁴² och neutropeni. Utsättning av glofitmab på grund av biverkningar skedde hos sex procent av patienterna.

Vid datauttag med brytpunkt i juni 2022 var antal erhållna cykler av glofitmab i median 5 (intervall: 1–13 cykler). Omkring en tredjedel av patienterna fullföljde behandlingen (12 behandlingscykler). Cirka 60 procent av patienterna i studien erhöll färre än åtta behandlingscykler. Behandlingsduration var i median 79 dagar. Dosintensitet var ≥ 90 procent. Majoriteten av patienter avbröt behandlingen på grund av progression och den vanligast rapporterade dödsorsaken i säkerhetspopulationen var sjukdomsprogression.

EMA skriver att säkerhetsprofilen för glofitamab överensstämmer med produktklassens och att biverkansprofilen i allmänhet kan anses hanterbar och acceptabel.

5.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Det finns inga data från direkta jämförelsestudier mellan glofitamab (i monoterapi) och aktuella jämförelsealternativ. Företaget skattar därför den relativa effekten mellan glofitamab och jämförelsealternativ genom indirekta jämförelser (ITC). Företaget har genom litteratursökningar identifierat datakällor med aggregerade data där jämförelsealternativet ingått. Företaget har uppgett att det inte är möjligt att genomföra en matchad indirekt jämförelse (MAIC)⁴³ mot behandlingsregim R-GemOx. Efter granskning⁴⁴ av identifierade studier har företaget bedömt att en MAIC mot en observationsstudie av behandlingsregim bendamustin plus rituximab (BR) är det bäst lämpade alternativet. BR används som en proxy för övriga cytostatika regimer. Företaget hänvisar till expertutlåtanden i NICE:s utvärdering av glofitamab, där det framgår att BR inte antas ha en sämre effekt eller tolerabilitet jämfört med andra cytostatikabehandlingar [13]. I NICE utredning accepterades BR som en proxy för cytostatikabehandling. Företaget hänvisar även till en retrospektiv analys av patienter behandlade med BR eller R-GemOx, där inga skillnader i överlevnad kunde fastställas [12]. Vidare framförs att enligt kliniska experter som företaget varit i kontakt med förekommer det att patienter i Sverige behandlas med BR. I företagets MAIC har patientpopulationen i NP30179 justerats mot jämförelsestudiens patientpopulation. Företaget har utfört en oförankrad MAIC (unanchored).⁴⁵

För att ytterligare underbygga resultaten från NP30179 och antaganden om relativ effekt, glofitamab vs kemoterapi, presenteras i underlaget även resultat från indirekta jämförelser mellan NP30179 och SCHOLAR-1 respektive GO29365 (patienter behandlade med BR). Data för glofitamab är från datauttaget med brytpunkt i juni 2022.

⁴² Tumörexacerbationer, en ökning i tumörstorlek, sker sannolika på grund av inflödet av T-celler till tumörplatser och resultera i lokaliserad smärta och svullnad. De flesta tumörexacerbationshändelser (16/17) inträffade under cykel 1.

⁴³ Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering (en typ av propensity score-viktning) för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna.

⁴⁴ Bedömning av identifierade studier har gjorts utifrån definierade hierarkiska kriterier såsom DLBCL-histologi, behandlingslinje, tidigare exponering för rituximab, studiedesign (prospektiv eller retrospektiv) och kohortstorlek.

⁴⁵ Vid MAIC utan en gemensam komparator bör alla variabler av prognostiska betydelse samt effektmodifierare vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias.

Efter förfrågan från TLV har företaget även presenterat resultat från en indirekt jämförelse av glofitamab och Pola-BR. GO29365 (NCT02257567), en öppen randomiserad fas II-multicenterstudie, identifierades som den mest relevanta studien för jämförelsen mot Pola-BR. Vid indirekta behandlingsjämförelser mellan glofitamab och Pola-BR har företaget haft tillgång till individnivådata för samtliga patienter som ingått i jämförelsen.

Företaget har inte inkommit med en jämförelse mellan glofitamab och CAR-T.

Tabell 4. Översikt av valda datakällor samt metod för skattning av relativ effekt

Behandling	Datakälla och tidsperiod	Studie-design	Uppföljningstid (median alternativt maximal)	Metod för ITC	Antal patienter och information om studiepopulation som omfattats av ITC		Utfall
					Jämförelsestudie	NP30179 Primär analysgrupp*	
Rituximab kombinerat med kemoterapi	Hong JY. <i>et al.</i> 2011-2015	Retrospektiv observationsstudie	Maximal uppföljningstid ca 48 mån	Oförankrad MAIC Kovariater justerade [----]	R/R DLBCL patienter ej aktuella för auto SCT. Patienter behandlade med BR n=58	R/R DLBCL* n= 139 ESS ~68	Glofitamab visare effektfördel
	SCHOLAR-1 Crump M. <i>et al.</i> 2002-2015	Analys av poolade data från två fas III-studier och två observationsstudier	Maximal uppföljningstid ca 180 mån	Oförankrad MAIC Kovariater justerade [----]	R/R DLBCL och PMBCL. Patienter behandlade med olika kemoterapiregimer. n=603	Patienter med cytostatika-refraktär sjukdom som erhållit ≤3 behandlingsslinjer n [-----] ESS [----]	
	GO29365 fas Ib/II NCT02257567 2014-2016	Randomiserad fas II-studie	Median 60 mån	PSA/IPTW Full matchning	R/R DLBCL patienter ej aktuella för auto SCT. Patienter behandlade med BR n = 21 ESS<10	Primär analysgrupp n = 140	
Pola-BR	GO29365 fas Ib/II-förlängningsstudien NCT02257567 2014-2016	Randomiserad fas II-studie och en expansionskohort	Median 60 mån 29 mån	PSA/IPTW	n=84 ESS [----]	Primär analysgrupp n= 149 ESS [----]	Glofitamab visare inte någon tydlig effektfördel

*från kohorterna: D2 (subgrupp2), D3 och D5. MAIC = matchad justerade indirekt jämförelse, n= antal, PSA= propensity score analyses, IPTW = inverse probability of treatment weighting, ESS = effective sample size (indikerar grad av överlapp mellan de studier som jämförs).

ITC: Glofitamab vs rituximab plus kemoterapi, observationsstudie av Hong JY. et al.

Vid MAIC sker viktning avseende prognostiska effektparametrar för att i den mån det går göra populationerna jämförbara. Företaget har identifierat en observationsstudie av Hong JY. *et al.* och bedömt den som främst lämpad för att estimeras den relativa effekten av glofitamab jämfört med rituximab plus kemoterapi [18]. I studien av Hong JY. *et al.* har effekten av BR utvärderats hos R/R DLBCL patienter (n=58) som erhållit minste en tidigare behandling och som inte var aktuella för autolog SCT. Studien är en retrospektiv observationsstudie av patienter behandlade vid elva olika sjukhus i Sydkorea. I studien användes IWG (International Working Group

response criteria) för att bedöma behandlingssvaret. Från NP30179 viktades patienter med DLBCL (n=139) mot prognosfaktorer och effektmodifierare motsvarande patientpopulation i komparatorstudien. Baslinjekarakteristika för patienter behandlade med BR och i NP30179 efter matchning och viktning redovisas i tabell 5. Median PFS för patienter behandlade med BR i studien av Hong JY. *et.al.* var 3,9 månader (95% KI: 2,4, 5,4 månader) och OS var 6,7 månader i median (95% KI: 4,7, 8,7 månader). Andel patienter som rapporteras ha uppnått CR i studien av Hong JY. *et.al.* var 31 procent. Andel patienter som uppnått partiellt svar som bästa respons i studien var 24 procent. Behandlingsrespons varade i median 3,7 månader.

Tabell 5. Översikt av baslinjekarakteristika i Hong et al. [18] respektive NP30179

Baslinjekarakteristika	BR Hong et al. 2018 n=58	Glofitamab NP30179 oviktade data n=139	Glofitamab NP30179 Efter viktning ESS=68
Ålder i median (år)	69 år (intervall: 18–86)	[----]	[----]
Ålder >komparator median (%) 69 år	50	[----]	[----]
Högt LDH (%)	66	[----]	[----]
≥2 extranodulära site (%)	45	[----]	[----]
Sjukdomsstadium III-IV (%)	74	[----]	[----]
IPI ≥3 (%)	67	[----]	[----]
Primärt refraktära/refraktär mot tidigare behandlingar (%)	10	[----]	[----]
>2 tidigare behandlingslinjer (%)	40	[----]	[----]
GCB (%)	10	[----]	[----]
Celltyp ABC/icke-GCB (%)	50	[----]	[----]
Genomgått SCT (%)	22	[----]	[----]
En tidigare behandlingslinje (%)	29	[----]	[----]
ECOG PS 0-1 (%)	78	[----]	[----]
ECOG PS 2-4 (%)	22	[----]	[----]

ABC, activated B cell; ESS effective sample size; GCB, germinal B cell; IPI, International Prognostic Index; SCT, stem cell transplant

Kovariater företaget justerat för listas i tabell 6. I MAIC visar glofitamab en effektfördel, se tabell 6 och figur 4. Företaget påpekar dock att det är svårt att få en rimlig ESS (effective sample size) respektive balans mellan grupperna. I analyserna var det inte möjligt att justera för skillnader ECOG (skillnad med en trolig bias som gynnar glofitamab) eller andel patienter som erhållit andra linjens behandling (skillnad med en trolig bias i resultaten i förmån för BR). Företaget utgår från den viktade patientpopulationen i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 6. Sammanfattning av MAIC, glofitamab gentemot BR

Dataälla Jämförelse- alternativ	Glofitamab	Kovariater i företaget base-case analys och ESS efter viktning	Metod	MAIC resultat för jämförelsen av glofitamab gentemot komparator	
				OS HR	PFS (INV) HR
R/R DLBCL ≥2L BR Hong JY. <i>et al.</i> 2018. n=58	Patienter med HGBCL och PMBCL är exkluderade n=139	[----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----]	HR från ojusterad Cox/logistisk regressionsmodell	[-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]
			Bootstrap median HR från viktade Cox/logistisk regressionsmodell	[-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]
			Bootstrap median HR från viktade Cox modell	[-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]

Figur 4. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader) för glofitamab (ojusterad i rött och efter viktning i grönt) vs BR.

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

Propensity score-analys (PSA) mot BR (GO29365)

GO29365 är en randomiserad öppen fas Ib/II-studie där effekt och säkerhet av polatuzumab vedotin i kombination med rituximab och bendamustin jämförts med enbart rituximab och bendamustin [19]. Totalt 40 patienter randomiserades till behandling med BR i GO29365. Studien inkluderade DLBCL-patienter som hade drabbats av återfall eller blivit refraktära efter minst en tidigare behandling. För samtliga patienter enrollerade i GO29365 bedömdes stamcellstransplantation ej möjlig. En tredjedel av patienterna i studien behandlades i andra linjen, merparten hade fått minst två tidigare behandlingslinjer. Då företaget har tillgång till data på individnivå för GO29365 har företaget gjort en PSA.⁴⁶ PSA ger en uppskattning av relativ behandlingseffekt efter att man tagit hänsyn till skillnader i kovariater såsom potentiellt prognostiska- eller effektmodifierande faktorer för inkluderade behandlingsgrupper. Företagets PSA utifrån NP30179 och GO29365 (BR-armen) ger en hazardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, för OS på [-----] och för PFS på [-----]. I företagets PSA exkluderades patienter i GO29365 som inte uppfyllde inklusions-/exklusionskriterier i NP30179 R/R DLBCL kohort. Från NP30179 exkluderades patienter med PMBCL- respektive HGBCL-histologi. Företaget anser att resultaten från PSA är för osäkra för att användas i den hälsoekonomiska analysen. Obalansen mellan grupperna uppges vara stor och effektiv provstorlek (ESS), indikerar grad av överlapp mellan de studier som jämförs, efter full matchning för BR-armen var <10. Utvärdering av relativ effekt genom IPTW gav liknande resultat.

SCHOLAR-1

Företaget presenterar resultaten från en MAIC mellan NP30179 och SCHOLAR-1. SCHOLAR-1 är en internationell retrospektiv meta-analys av behandlingsrespons hos patienter med DLBCL, PMBCL och Transformerat FL från fyra olika datakällor [6]. Data från patienter med refraktär⁴⁷ sjukdom, från två randomiserade fas III-studier och två observationskohorter, har sammanställts och analyserats. Detaljer kring kohorter av patienter som ingått i studien finns i bilaga 1, tabell 1.

SCHOLAR-1 är en analys av en historisk data från patienter behandlade med kemoterapi innan introduktion av CAR-T i klinisk praxis. Patienter behandlades med exempelvis R-GDP, R-ICE eller R-DHAP. Det saknas detaljerad information om fördelningen av de olika

⁴⁶ Statistisk matchningsteknik som syftar till att reducera selektionsbias och påverkan av förväxlingsfaktor.

⁴⁷ Refraktär sjukdom definierat som progression som bästa respons under behandling (oavsett behandlingslinje), stabil sjukdom som bästa svar efter ≥4 cykler behandling i första linjen eller efter 2 cyklars behandling vid behandling i senare linjer. Även patienter med återfall ≤12 månader efter autolog SCT omfattas.

behandlingsregimerna. Svar på behandling bedömdes enligt International Working Group (IWG) Response Criteria for malignant Lymphoma 1999 och användes i både de randomiserade studierna och i observationskohorterna [20]. Medianöverlevnaden i SCHOLAR-1 var 6,3 månader. Överlevnad definierades som tid från påbörjad behandling vid refraktär sjukdom till död eller senast kända datum då patienten levde. Kaplan Meier-kurvor över OS från SCHOLAR-1 antyder en maximal uppföljningstid på 180 månader. Median uppföljningstid och data över PFS finns inte tillgänglig för patienter i SCHOLAR-1. Översikt av baslinjekarakteristika i SCHOLAR-1 finns i bilaga 1, tabell 2. Data över överlevnad i SCHOLAR-1 baseras på 603 patienter.

Patienter från NP30179 som inte uppfyllde definitionen av cytostatikaresistent sjukdom enligt SCHOLAR-1, med en histologi motsvarande HGBCL, liksom patienter med ≥ 4 tidigare behandlingslinjer exkluderades i MAIC. Följande [-----] kovariater justerades vid analys: [-----]. Efter matchning (n=[----]) och viktning av valda kovariater reducerades effektiv provstorlek (ESS) i analysen med runt [-----]. Resultat av justerade indirekta jämförelser (unanchored MAIC) av studieresultat från NP30179 och SCHOLAR-1 är till fördel för glofitamab [-----], se även figur 5 för KM-data avseende OS.⁴⁸

Figur 5. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader) för glofitamab (ojusterad i rött och efter viktning i grönt) vs kemoterapi (SCHOLAR-1)

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

Företaget framför att det inte var möjligt att justera för vissa obalanser mellan studiepopulationerna, såsom [-----], och att det är oklart vilken påverkan detta får på resultaten (till fördel eller nackdel för glofitamab).

ITC: Glofitamab vs Polatuzumab vedotin-rituximab-bendamustin (Pola-BR)

I jämförelsen med kombinationen Pola-BR har företaget redovisat en indirekt jämförelse av NP30179 och GO29365 fas Ib/II-förlängningsstudien. Data för glofitamab är från datauttaget med brytpunkt i januari 2023 (uppföljningstid i median cirka 19 månader). GO29365 fas Ib/II-förlängningsstudien avser en poolad Pola-BR-kohort (n=152) bestående av patienter från en förlängningskohort (n=106), en säkerhetskohort (n=6) och en randomiserad kohort (n=40). Median uppföljningstid i GO29365 var 77 månader för säkerhetskohorten, 60 månader för randomiserad kohort och 29 månader för patienter i förlängningsstudien. Företaget har tillgång till data på individnivå från både NP30179 och GO29365. Vid jämförelsen har företaget

⁴⁸ [-----]

utgått från primär analyspopulation i NP30179 (n=155). För att få en mer homogen patientgrupp vid jämförelsen exkluderas patienter i GO29365 respektive NP30179 som inte uppfyller inklusions-/exklusionskriterier i båda studier.⁴⁹ Företaget redovisar resultat där två olika metoder, PSA och Inverse probability of treatment weighting (IPTW), har använts för att ta hänsyn till eventuella skillnader i baslinjekarakteristika mellan studiepopulationer. Prognostiska och/eller effektpåverkande variabler som företaget justerat för listas i tabell 7. Efter viktning (IPTW) minskar antalet patienter i NP30179 från 149 till [-----] (ESS) och i GO29365 från 84 till [-----] (ESS). HR för OS från den indirekta jämförelsen är numeriskt till fördel för glofitamab [-----], se även bilaga 1 figur 2. Även HR för PFS (INV/IRC) visare en trend som är fördel för glofitamab [-----].⁵⁰ Konfidensintervall från nämnda analyser är breda och överstiger ett.

Företaget har även genom indirekta jämförelser uppskattat hur biverkningsprofilen för glofitamab står sig gentemot Pola-BR. Företaget framför att glofitamab har en mer tolererbar säkerhetsprofil än Pola-BR. Resultat från indirekta jämförelser av andelen patienter som på grund av biverkningar avbrutit behandling med glofitamab respektive Pola-BR⁵¹ är till fördel för behandling med glofitamab [-----].

Tabell 7. Summering av resultat från indirekt jämförelse glofitamab (NP30179) gentemot Pola-BR (GO29365) (ref). Analyserna utgick från effektdata från en patientpopulation behandlade i tredje eller senare behandlingslinje (≥3L).

Datakälla jämförelsealternativ	Kovariater som viktats för vid ITC	Resultat från PSA		
		Metod	OS (HR)	PFS (HR)
GO29365 R/R DLBCL patienter i ≥3L	[-----]	Ojusterad n=233	[----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]
	[-----]	Optimal pair matching och justering av kovariater (PSA) Glofitamab n=[----] Pola-RB n=[----]	[----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----] [-----]
	[-----]	IPTW Glofitamab ESS [----] Pola-BR ESS [----]	[----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----] [-----]

LDH= laktat dehydrogenase, ESS= effektiv provstorlek/effective sample size, GCB= germinalcenter B-cell, ABC= Aktiverade B-cellsliknande, INV = prövarbedömd, IPTW= inverse probability of treatment weighting, IRC= oberoende granskningskommitté independent review committee, PSA= propensity score analys

⁴⁹ Från GO29365 exkluderas bland annat patienter med ECOG PS≥2 och som enbart erhållit en tidigare behandlingslinje före behandling med Pola-BR. Från NP30179 exkluderas patienter med PMBCL.

⁵⁰ HR (PFS och OS) vid IPTW appliceras i företagets hälsoekonomiska analys av glofitamab jämfört med Pola-BR.

⁵¹ För Pola-BR klassificerades en patient som att ha avbrutit behandling på grund av biverkningar om patienten hade avbrutit någon av behandlingarna, som ingick i kombinationsregim, på grund av biverkningar.

TLV:s diskussion

Effekt och säkerhet

Marknadsgodkännande av glofitamab baseras på data från den pågående studien NP30179 vars primära effektmått är CR. I EMA:s Kommittén för humanläkemedels (CHMP) utvärdering konstateras att effekten av glofitamab vid R/R DLBCL är lovande och att andel patienter som uppnådde CR, samt varaktigheten av responsen (DOCR), är av klinisk relevans för patienter med R/R DLBCL. Patienter uppnådde CR tidigt i behandlingen (i median efter 42 dagar) och Columvi visar effekt oavsett om patienterna tidigare behandlats med CAR-T eller inte. CHMP har i sin rapport utgått från resultat redovisade för kohort D3 (n=108) och inte den i företagets underlag analyserade patientgruppen (kohort D2 sub2, D3 och D5, n=155). Det förekommer skillnader i premedicinering mellan kohort D3 och D5. Kohort D5 fick obligatorisk förbehandling med dexametason medan kohort D3 fick premedicinering med kortikosteroider enligt läkarens val.

EMA påpekar att NP30179 är en explorativ studie i tidig fas och lyfter flera osäkerheter med studien, bland annat att primär effektpopulation/pivotal kohort⁵² inte förspecificerats och att studien har ett relativt litet antal deltagare. Uppföljningstiden är vidare för kort för att med säkerhet kunna anta att behandlingen leder till bot. En betydande del av uppföljningstiden av respons var medan patienterna fortfarande stod på behandling.⁵³ I CHMP:s utvärdering uppges dock att data från studien stödjer att behandling med glofitamab ger upphov till varaktig remission, även efter att behandling avslutats. Data från NP30179 efter tre års uppföljning kommer presenteras vid en konferens i början av december [21].

Ålder i median för patienter i NP30179 var 66 år. TLV:s expert uppskattar att medianåldern för patienter i Sverige som skulle kunna vara aktuella för behandling med bispecifik antikropp ligger inom spannet 65–70 år.

Biverkningsprofilen för glofitamab överensstämmer med produktklassens⁵⁴ säkerhetsprofil och anses acceptabel.

NP30179 är en enarmad studie, vilket innebär att det inte finns någon direkt jämförelse med andra behandlingar. Tolkningar av tidsberoende utfallsmått såsom PFS och OS är till sin natur explorativa vid enarmade studier. Det innebär att evidensen för den relativa effekten avseende OS och PFS (ingående parametrar i den hälsoekonomiska analysen) är mycket osäker. I avsaknad av direkt jämförande studier mellan glofitamab och relevanta jämförelsealternativ har företaget utvärderat den relativa effekten genom indirekta jämförelser.

Relativ effekt glofitamab vs rituximab plus kemoterapi

Företaget har redovisat tre indirekta jämförelser med kemoterapi. De datakällor som använts är en retrospektiv observationsstudie av Hong *et al.* 2018 [18], SCHOLAR-1 [6] och fas Ib/II-studien GO29365 (patienter behandlade med BR) [19]. Resultat från samtliga jämförelser indikerar att behandling med glofitamab har en effektfördel i jämförelse med kemoterapi. Företagets hälsoekonomiska analys utgår från resultat från jämförelsen (en oförankrad MAIC) av NP30179 och en retrospektiv observationsstudie av Hong *et al.* där patienter erhållit behandling med BR. Utifrån utlåtande från TLV:s expert i ärendet förefaller det rimligt att använda effekten av BR som en proxy för etablerad vårdstandard i Sverige.

Osäkerheten i den relativa effekten bedöms som mycket hög. TLV anser att jämförelsen mellan NP30179 och observationsstudie av Hong *et al.* är förenad med stor osäkerhet, vilket grundar sig i att relativ effekt utvärderats genom indirekta jämförelser utan en gemensam komparator. Alla variabler av prognostisk betydelse samt effektmödfierare bör vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias. Vidare är det oundvikligt med skillnader i studiedesign

⁵² Enligt statistik analysplan (version 3, november 2021) för studien var kohort D3 den av primärt intresse vid hypotesprövning och analys av primärt effektmått.

⁵³ Columvi ges under en fast behandlingstid på 12 cykler (cirka 8 månader)

⁵⁴ CD3/CD20-riktade T-cellsengagerande behandling

vid en jämförelse mellan en prospektiv klinisk studie och en retrospektiv observationsstudie. Patienter med R/R DLBCL är en heterogen patientpopulation och urvalskriterierna vid kliniska studier är vanligen mer restriktiv. Antalet patienter som ingått i den aktuella observationsstudien är få (n=58). Risk för påverkan av bias är betydande vid retrospektiv analys av real-world data.

Relativ effekt glofitamab vs Pola-BR

Enligt indirekta jämförelser mellan två kliniska studier, NP30179 (glofitamab) och GO29365 (Pola-BR), går det inte att konkludera att patienter behandlade med glofitamab lever längre eller har bättre progressionsfri överlevnad jämfört med patienter behandlade med Pola-BR. TLV bedömer att det utifrån underlaget inte finns tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende behandlingseffekt vid behandling av R/R DLBCL. I nuläget betraktar TLV effekten av behandlingarna som jämförbara i den hälsoekonomiska analysen. Bedömningen går även i linje med tidigare utvärdering av Tepkinly (epkoritamab), en annan bispecifik CD3-/CD20-antikropp för behandling av R/R DLBCL (dnr 3760/2023), där behandlingseffekt betraktades som jämförbar med Pola-BR. Resultat från en indirekta jämförelse av epkoritamab och glofitamab redovisas i CHMP:s bedömningsrapport för Tepkinly [22]. Resultat från den indirekta jämförelsen antyder ingen betydande skillnad i effekt mellan behandlingarna.

TLV:s bedömning:

Graden av osäkerhet i den kliniska evidensen av relativ effekt är mycket hög. Svagheter med fas I/II-studien NP30179 är avsaknaden av kontrollgrupp, begränsade tillgång till uppföljningsdata och att antalet patienter i studien är få. Eftersom NP30179 är en enarmad studie har effekten av glofitamab i förhållande till aktuella jämförelsealternativ utvärderats genom indirekta jämförelser. Eftersom det endast finns indirekta jämförelser att tillgå och det är hög heterogenitet mellan de jämförda studierna är samtliga redovisade analyser avseende den relativa effekten behäftade med stor osäkerhet.

Effekt av glofitamab i förhållande till platinumbaserad kemoterapi + rituximab

Resultat från MAIC, NP30179 vs observationsstudie av Hong JY. *et al.* och NP30179 vs SCHOLAR-1 visar att glofitamab har en effektfördel jämfört med kemoterapi + rituximab. Baserat på företagets indirekta jämförelser bedöms effekten vara till fördel för glofitamab. Den exakta storleken på effektfördelen är dock svårvärderad utifrån underlaget. R/R DLBCL är en heterogen behandlingsgrupp och redovisade indirekta jämförelser inkluderar studie där antalet patienter är få och/eller med begränsat överlapp med NP30179.

Effekten av glofitamab i förhållande till Pola-BR

Företaget har tillgång till individnivådata för samtliga studier som använts för indirekta jämförelser. Baserat på underlaget finns det inte någon tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra. TLV betraktar behandlingseffekten av glofitamab och Pola-BR som jämförbara.

6 Hälsoekonomi

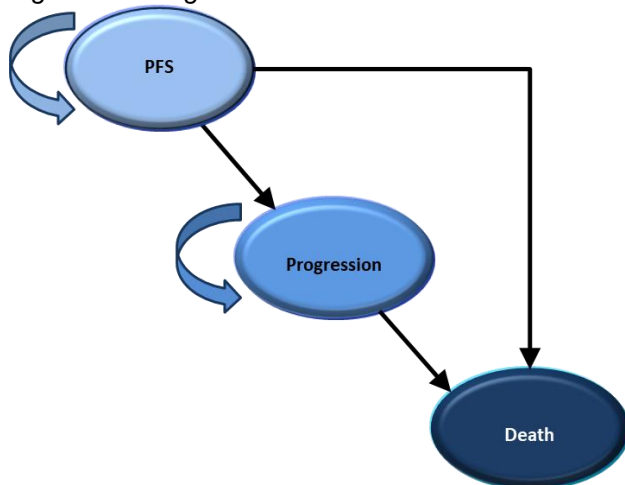
6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där behandling med Columvi jämförs med rituximab i kombination med bendamustin (BR), vilket enligt företaget kan användas som proxy för rituximab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin (R-GemOx). Den i Sverige relevanta behandlingsregimen är R-GemOx. Enligt företaget kan BR och R-GemOx antas ha jämförbar effekt. TLV:s expert informerar att behandlingsregimen BR fortfarande används som alternativ, dock möjligen senare i sjukdomsförloppet, och att det kan vara rimligt att anta att BR och R-GemOx har likvärdig effekt. Analyserad patientpopulation är vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som genomgått minst två tidigare linjer av systemisk behandling. Företaget har även kommit in med en analys där Columvi jämförs med polatuzumab vedotin (Polivy) i kombination med bendamustin och rituximab (Pola-BR). Båda analyser är utförda med liknande hälsoekonomiska modeller som underlag.

Båda hälsoekonomiska modeller är Partitioned Survival-modeller med tre hälsostadier: progressionsfri (PFS), progredierad sjukdom (PD) och död. Samtliga patienter startar i hälsostadiet PFS där de erhåller behandling med antingen Columvi eller BR respektive Pola-BR. I figur 6 nedan ges en illustration över modellen samt hur patienter kan förflytta sig mellan de olika hälsostadierna.

TLV har även bett företaget att inkomma med underlag för en jämförelse mellan Columvi och CAR T-cellsbehandling (Yescarta). Företaget har avböjt TLV:s förfrågan tillsammans med motiveringen att företaget antar att patienter sannolikt kommer att ha fått Columvi i en tidigare behandlingslinje, och därför redovisar TLV ingen analys för denna jämförelse.

Figur 6. Företagets hälsoekonomiska modell



Effektdata för Columvi-armen hämtas från fas II-studien NP30179 och data för jämförelsearmen är hämtade från en retrospektiv observationsstudie av Hong JY. *et al.* [18]. Patienterna är i genomsnitt 63 år, baserat på åldersdistributionen i NP30179, vid modelleringens start. Företaget antar en tidshorisont på 40 år, vilket enligt företaget bör fånga 99 procent av patienternas livslängd. Modellens cykellängd är en vecka och halvcykelkorregering tillämpas. Analysen utgår från ett svenskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Både kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell är rimlig att använda som utgångspunkt för den hälsoekonomiska analysen

Mot bakgrund av att TLV utgår från att Columvi har jämförbar effekt med Pola-BR presenterar TLV en kostnadsjämförelse mellan dessa behandlingar. TLV:s kostnadsjämförelse presenteras i avsnitt 7.3.

TLV:s kliniska expert uppskattar att den förväntade medianåldern för patienter aktuella för behandling med Columvi i Sverige är mellan 65 och 70 år. Mot bakgrund av detta justerar TLV startåldern i modellen till 65 år.

6.2 Effektmått

Effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri och total överlevnad (PFS och OS), vilka utgjorde sekundära effektmått i NP30179. Medianuppföljningstid i NP30179 var 13,4 månader vid datauttag med brytpunkt i juni 2022 och företaget utgår från den primära analysgruppen (n=155, se avsnitt 5.1). Då det saknas en direkt jämförande studie mellan Columvi och rituximab i kombination med kemoterapi har företaget gjort en indirekt jämförelse (MAIC) mot studien av Hong JY. *et al* (se avsnitt 5.2). Företaget har även inkommit med en kompletterade analys för validering av resultatet där NP30179 jämförs med studien SCHOLAR-1 (se avsnitt 5.2).

6.2.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Eftersom modellens tidshorisont (40 år) överskrider uppföljningstiden från studierna som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget extrapolerat sina data.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

För att modellera PFS har företaget utvärderat val av metod baserat på statistisk passform⁵⁵, det vill säga hur väl de skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan Meier (KM)-data, samt utifrån klinisk rimlighet och visuell inspektion. I företagets grundscenario extrapoleras KM-data över PFS från NP30179 och Hong JY. *et al*. med en log-normalfördelning. Detta är fördelningen som visar näst bäst statistisk passform och är, enligt företagets kliniska expert, den mest realistiska fördelningen. Val av fördelning för att extrapolera PFS har endast en mindre inverkan på det hälsoekonomiska resultatet, vilket företaget visar i känslighetsanalyser. Figur 7 nedan illustrerar PFS för båda behandlingsgrupperna.

Figur 7. Progressionsfri överlevnad i företagets grundscenario

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

Total överlevnad (OS)

För att modellera OS har företaget antagit log-normalfördelning för båda behandlingsarmarna. Företagets kliniska expert menar att både log-normal och log-logistisk fördelning är

⁵⁵ Genom Akaike Information Criterion (AIC) och Bayesian Information Criterion (BIC).

rimliga eftersom de båda utgår från hasardfunktioner som visar en initial ökad mortalitet, följt av en minskad mortalitet. Vidare skriver företaget att log-normalfördelning är att föredra av dessa två alternativ då den enligt företagets kliniska expert utgör den kliniskt mest rimliga fördelningen. Figur 8 nedan illustrerar OS för båda behandlingsgrupperna.

Figur 8. Total överlevnad i företagets grundscenario

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

Långtidsremission

I modellen antas patienter som svarar bra på behandlingen och inte progredierar i sin sjukdom inom en period på två år uppnå långtidsremission. Det innebär att patienterna, efter två år (justerbart i modellen) som progressionsfria, har liknande livskvalitet och mortalitetsrisk som normalpopulationen och därmed inte längre genererar några kostnader. Dessa långtidsöverlevare antas ha en standardiserad mortalitetskvot på 1,09. Det innebär att långtidsöverlevare har nio procent högre mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.

Företaget skriver att långtidsremission är kliniskt möjligt, oavsett typ av behandling, med stöd från tidigare utredningar av DLBCL i andra eller senare behandlingslinjer utförda av NICE. Patienterna antas endast vara i långtidsremission så länge de är progressionsfria. SMR appliceras därför på PFS-kurvan. Vid tidpunkten då PFS- och OS-kurvorna korsas antas PFS-kurvan vara lika med OS-kurvan. Kurvorna för patienter behandlade med Columvi korsas varandra efter cirka 18,5 år i företagets grundscenario.

Jämförelse mot SCHOLAR-1

Företaget har inkommit med en scenarioanalys där Columvi jämförs med en korg av olika regimer innefattande platinumbaserad kemoterapi och rituximab. Data för patienterna behandlade med Columvi är tagna från samma studie som i huvudanalysen. Data för patienterna behandlade med R-kemo är tagna från studien SCHOLAR-1. I denna jämförelse utgår företaget från samma kostnader, data och antaganden som i huvudanalysen om inget annat anges. Patienter behandlade med R-kemo antas få lika delar R-ICE och R-DHAP. Resultatet i scenarioanalysen är liknande de som presenteras för huvudanalysen.

TLV:s diskussion

Långtidsremission

Början till plåtår kan urskiljas i KM-data. I de indirekta jämförelserna i Columvi-armen är det dock en hög andel censurerade patienter och få patienter vid risk i slutet av KM-kurvorna, vilket medför stora osäkerheter rörande plåtårens innebörd. Vidare är uppföljningstiden relativt kort, vilket också medför osäkerheter. Antagande om långtidsremission vid R/R DLBCL har accepterats tidigare av TLV, både för CAR-T-cellsbehandling (Yescarta) och för exempelvis Tepkinly (dnr 3760/2023) och Minjuvi (dnr 1867/2021). Även NICE argumenterar att antagandet om långtidsremission är rimligt för patienter behandlade med Columvi, men att det råder osäkerhet om hur lång tid som patienten ska vara progressionsfri innan denne kan räknas som långtidsöverlevare [13]. I TLV:s utredning av Yescarta (dnr 3287/2022) antogs fem år medan det i NICE:s utredningar av Tepkinly och Columvi antogs tre år. TLV:s kliniska expert

uppger att risken för återfall är låg efter två år som progressionsfri, men att behovet av kontroller inte helt upphör.

TLV bedömer att antagandet om långtidsremission är förenat med hög osäkerhet. I stället för ett grundscenario presenterar TLV därför två scenarioanalyser. I scenario 1 accepteras antagandet om långtidsremission. Mot bakgrund av antaganden i TLV:s utredning av Tepkinly (dnr 3760/2023) och NICE:s utredning av Columvi antar TLV att patienter uppnår långtidsremission vid tre år som progressionsfria. I scenario 2 görs inget antagande om långtidsremission i den hälsoekonomiska modellen. Detta innebär att patienter som varit progressionsfria i tre år har den mortalitetsrisk som genereras med den parametriska extrapoleringsfördelningen under hela modellens tidshorisont.

Företagets antagande om den förhöjda mortalitetsrisken⁵⁶ hos patienter i långtidsremission baseras på en validering av studien Maurer *et al.* 2014 [23]. I NICE:s utredning av Columvi ansågs 1,09 vara ett optimistiskt antagande och därför antogs SMR = 1,41. Även i TLV:s utredning av Tepkinly (dnr 3760/2023) antogs en SMR på 1,41, baserad på NICE:s utredningar av Columvi och Pola-BR [13, 24]. TLV:s kliniska expert instämmer i att patienter som uppnår långtidsremission sannolikt har en förhöjd mortalitetsrisk jämfört med den hos normalbefolkningen. Patienterna har fått minst två tidigare linjer av systemisk behandling och det finns även en risk för återfall. Vid användning av en ny typ av läkemedel, för vilket det saknas både studiedata med lång uppföljningstid och klinisk erfarenhet, är alla bedömningar av mortalitetsrisken jämfört med den hos normalbefolkningen förenade med stora osäkerheter.

I TLV:s scenario 1 justeras SMR till 1,41 i linje med vad som antogs i utredningen av Tepkinly. Känslighetsanalyser kommer även visa hur resultatet påverkas av olika nivåer av förhöjd mortalitetsrisk.

Progressionsfri överlevnad

Långsiktig skattning av PFS hos patienter som erhåller Columvi är osäker då uppföljningstiden i NP30179 är relativt kort. Studiedata från juni 2022 (uppföljningstid vid datauttag var i median 13,4 månader) visar en utplanande överlevnadskurva. TLV:s kliniska expert menar att företagets extrapolering av BR-armen potentiellt stämmer överens med svenska förhållanden.

Vidare anser TLV:s expert att det är rimligt att anta att en del av patienterna uppnår långtidsremission då data från långtidsuppföljningar vid immunologisk behandling visat att recidiv minskar för patienter som klarat av behandlingen och är i remission.

Företagets val av extrapolering följer KM-data väl under uppföljningstiden. Potentiellt är Columvi-armen något underskattad jämfört med KM-data under slutet av uppföljningstiden. Dock är det viktigt att påpeka att det är få patienter kvar för uppföljning vid slutet av uppföljningstiden. Det är även få patienter i studien, och tolkning av tidsberoende utfallsmått, såsom PFS och OS, är explorativa vid enarmade studier. Detta innebär att KM-estimaterna är förenade med osäkerhet och därför bör tolkas med försiktighet.

Av de realistiska fördelningarna av PFS har företaget valt en av de mer konservativa. Vidare, som företaget belyser, är företagets val av extrapoleringsfördelning den med näst bäst statistisk passform till KM-estimaterna. Därmed väljer TLV, likt företaget, att extrapolera PFS för båda armarna med log-normalfördelning. Tabell 9 och 10 nedan visar extrapolerade kurvor för progressionsfri överlevnad i TLV:s två scenarion. TLV visar även känslighetsanalyser med andra fördelningar för PFS. Dessa visar att valet av fördelning har begränsad effekt på resultatet.

⁵⁶ SMR=1,09

Figur 9. Progressionsfri överlevnad i TLV:s scenario 1

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

Figur 10. Progressionsfri överlevnad i TLV:s scenario 2

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

Total överlevnad

Företaget har extrapolerat total överlevnad med log-normalfördelning. Det är fördelningen med tredje bäst statistisk passform och en av de mer konservativa fördelningarna som är kliniskt relevanta att överväga. Under uppföljningstiden följer alla fördelningar KM-data relativt väl.

Mot bakgrund av osäkerheten från den indirekta jämförelsen utgår TLV från samma extrapoleringsfördelning som företaget i båda scenariön.

I CHMP:s bedömningsrapport för Tepkinly nämns jämförelser mot andra godkända behandlingsalternativ vid R/R DLBCL, bland annat en jämförelse mot Columvi. Den indirekta jämförelsen mellan eporitamab och glofitamab uppges inte visa några statistiskt signifikanta skillnader avseende de undersökta effektmåten. I TLV:s utvärdering av Tepkinly (dnr 3760/2023) uppgår vinsten i odiskonterade levnadsår till 4,08 i ett scenario med antagande om långtidsremission och till 3,12 i ett scenario utan samma antagande. Om TLV ska förhålla sig till dessa resultat är det för scenario 1 generaliserad gamma-fördelning som genererar mest lika resultat. Dock resulterar det i ett mer optimistiskt utfall än vad företaget har antagit. Eftersom underlaget bygger på en enarmad studie med relativt få patienter väljer TLV att, likt företaget, extrapolera total överlevnad med log-normalfördelning i både scenario 1 och 2. TLV visar känslighetsanalyser med andra mer optimistiska fördelningar.

I scenario 1, med antagande om långtidsremission efter tre år som progressionsfri, antas en total överlevnad på cirka [---] i Columvi-armen vid tre år. I scenario 2 appliceras inget antagande om långtidsremission, men överlevnadskurvan får en tydlig utplaning. TLV:s extrapolerade överlevnadskurvor visas i figur 11 och 12.

Figur 11. Total överlevnad i TLV:s scenario 1

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

Figur 12. Total överlevnad i TLV:s scenario 2

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

TLV:s bedömning: Företagets antagande om andelen patienter i Columvi-armen som uppnår långtidsremission, samt effektstorleken av Columvi relativt rituximab kombinerat med kemoterapi, är förenade med mycket hög osäkerhet. I stället för ett grundscenario presenterar TLV därför scenarioanalyser. I scenario 1 inkluderar TLV antagande om långtidsremission, men justerar tiden som progressionsfri från två till tre år. I scenario 2 tillämpas inget antagande om långtidsremission i den hälsoekonomiska modellen. Både PFS och OS extrapoleras med log-normalfördelning i båda scenariorna. Val av extrapoleringsfördelning för PFS och OS varierar även i känslighetsanalyser.

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data för hälsorelaterad livskvalitet är främst hämtade från NP30179 med hjälp av EORTC-QLQ-C30 som sedan mappats till EQ-5D-3L. I modellen finns alternativet att använda livskvalitetsvikter både baserade på hälsotillstånd och tid till död. Företaget antar att livskvaliteten skiljer sig om patienten står på behandling eller inte, men att den inte skiljer sig mellan behandlingsalternativen. I grundscenariot har företaget utgått från livskvalitetsvikter baserade på hälsotillstånd och använt tariffer för Storbritannien. Det finns även alternativet att använda direkt och indirekt mappning. Indirekt mappning ger något lägre nyttovikter för det progressionsfria stadiet och är den mappning företaget valt i grundscenariot. Tabell 8 redovisar de olika nyttovikterna per hälsostadie utifrån den indirekta mappningen.

Tabell 8. Hälsorelaterad livskvalitet i respektive hälsostadie

	Behandlingsstatus	PFS	PD
Indirekt mappning	På behandling	[--]	[--]
	Ej på behandling	[--]	

Företaget har inte inkluderat några negativa livskvalitetsvikter vid biverkningar i grundscenariot.

TLV:s diskussion

Osäkerheten i nyttovikterna minskar till följd av att hälsorelaterad livskvalitet har uppmätts i NP30179. Nyttovikterna är i linje med vad som antagits av TLV i utredningarna av Minjuvi och Polivy⁵⁷, där aktuell indikation var recidiverande eller refraktärt DLBCL⁵⁸ (dnr 2889/2019; dnr 1867/2021). Vidare har valet mellan direkt och indirekt mappning av nyttovikterna marginell påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar samma nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet som företaget och redovisar känslighetsanalyser där nyttovikterna höjs och sänks. Detta har begränsad påverkan på resultatet.

6.3 Kostnader

6.3.1 Läkemedelskostnader

I tabell 9 nedan redovisas de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys. Priserna för BR och Gazyvaro är hämtade från apoteket.se.

Tabell 9. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Columvi				
Columvi	Koncentrat till infusionsvätska	2,5 mg	1 st	9 033,29 kr
		10 mg		35 994,39 kr
		30 mg (3x10 mg)	3 st	107 983,17 kr
Gazyvaro	Koncentrat till infusionsvätska	1000 mg	1 st	32 274,03 kr
BR				
Rituximab	Koncentrat till infusionsvätska	2x100 mg	2 st	3 908,99 kr
		500 mg	1 st	9 703,41 kr
Bendamustin	Koncentrat till infusionsvätska	100 mg	1 st	2 097 kr
		25 mg		567 kr

Sju dagar innan doseringen av Columvi startar får patienten en förbehandling bestående av 1000 mg Gazyvaro. Patienter behandlade med Columvi genomgår sedan en upptrappningsdosering under första behandlingscykeln. Därefter, och vidare under hela behandlingen, får patienten samma dos varje cykel [10]. En behandlingscykel är 21 dagar. Totala kostnader per cykel redovisas i tabell 10.

Tabell 10. Läkemedelskostnader per patient och behandlingscykel i företagets grundscenario

Läkemedel	Dosering per cykel (cykel 1)	Dosering per cykel (cykel 2-12)	Kostnad per cykel (cykel 1)	Kostnad per cykel (cykel 2-12)
Columvi				
Columvi	2,5 mg dag 8 10 mg dag 15	30 mg dag 1	45 027,68 kr	107 983,17 kr
Gazyvaro	1000 mg dag 1	-	32 274,09 kr	0 kr

⁵⁷ I utredningarna av Minjuvi och Polivy uppgick nyttovikterna till 0,72 vid progressionsfri sjukdom och 0,65 vid progredierad sjukdom.

⁵⁸ Minjuvi och Polivy är indicerade för behandling av patienter som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT).

BR				
Rituximab	375 mg/m ²	375 mg/m ²	17 521,59 kr*	17 521,59 kr*
Bendamustin	90 mg/m ² dag 1 och 2	90 mg/m ² dag 1 och 2	3 798 kr*	3 798 kr*

*Baserat på den genomsnittliga kroppsvolymen för patienter i NP30179, 1,86 m³

Doseringen av Columvi är densamma för alla patienter och relativ dosintensitet uppgår till 100 procent för både Columvi och Gazyvaro. Kostnaden för BR inkluderar en relativ dosintensitet om 96 procent för bendamustin och 98,7 procent för rituximab. Företaget hämtar genomsnittlig dosering av bendamustin och rituximab från NICE:s utvärdering av Pola-BR [24]. Dosereringen är baserad på vad som uppmättes i studien GO29365.

Företaget har på TLV:s förfrågan inkommit med en kompletterad modell där läkemedelskostnaderna för jämförelsealternativet utgörs av kostnaderna för R-GemOx i stället för BR. I den kompletterade modellen är övriga data och antaganden desamma som i den ursprungliga modellen. När läkemedelskostnaderna för jämförelsealternativet baseras på kostnader för R-GemOx sjunker totala läkemedelskostnaderna med omkring 2 000 kronor, vilket leder till att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår stiger med omkring 1 000 kronor i företagets grundscenario.

Behandlingsduration

Behandlingsduration för Columvi baseras på KM-data från NP30179. Behandling med Columvi uppgår till maximalt till tolv behandlingscykler eller till progression eller oacceptabel toxicitet [10]. Vid databrytpunkten hade samtliga patienter i NP30179 antingen erhållit tolv cyklers behandling eller avbrutit behandling tidigare. Företaget använder därför endast KM-data för att skatta behandlingsduration i den hälsoekonomiska analysen. För BR baseras behandlingsdurationen på KM-data från Hong J. Y. *et al.* I jämförelsearmen uppgick behandlingen som längst till tolv veckor.

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnader

Rituximab och bendamustin upphandlas regionalt. TLV utgår från genomsnittspriser baserade på faktisk försäljning. Priserna för rituximab är 589 kronor (2 x 100 mg) respektive 1 506 kronor (500 mg). Priset för bendamustin är 295 kronor (100 mg). Eftersom rituximab är en biosimilar och bendamustin finns som generiskt läkemedel har båda förhållandevis låga priser och justeringen har därmed liten inverkan på kostnaden per vunnet QALY.

Relativ dosintensitet för bendamustin antogs vara 96 procent i TLV:s utredningar av Tepkinly (dnr 3760/2023) och Minjuvi (dnr 1867/2021) men på grund av att vialdelning inte antas förekomma har detta ingen påverkan på kostnaden eller resultatet. I Hong et al, studien som data för BR är hämtade från, varierade doseringen och medeldosen uppgick till 93,8 procent. Detta har inte heller någon påverkan på resultatet på grund av kassation.

6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

Företaget tillämpar en administreringskostnad om 6 448 kronor för intravenös administrering av läkemedel, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023. Administreringskostnader per cykel är uträknade med hjälp av de uppmätta data för behandlingsduration.

Vårdbesök och monitorering

Företaget har med stöd av sina kliniska experter uppskattat patienters resursutnyttjande i form av diverse läkarbesök och provtagningar per år. Företaget antar att resursutnyttjandet skiljer sig åt innan och efter patienten progredierat samt beroende på om patienten står på behandling eller inte i det progressionsfria stadiet. Företaget antar däremot ingen skillnad i resursutnyttjande beroende av om patienterna behandlats med Columvi eller BR. Patienter som varit progressionsfria i två år antas ha uppnått långtidsremission och har därmed inga kostnader

för vårdbesök eller monitorering. Tabell 11 redovisar kostnad och frekvens för de vanligaste resursutnyttjandena per hälsostadie.

Tabell 11. Vårdbesök och monitorering i företagets grundscenario, antal besök per år per hälsostadie

Typ av resursutnyttjande	Kostnad	Antal besök per år, PFS, på behandling	Antal besök per år, PFS, ej på behandling	Antal besök per år, PD
Besök hos hematolog	3 560 kr	[---]	[---]	[---]
Radiolog	0 kr*	[---]	[---]	[---]
Sjuksköterskebesök	967 kr	[---]	[---]	[---]
Läkarbesök i primärvård	1 905 kr	[---]	[---]	[---]
CT-scan	2 391 kr	[---]	[---]	[---]
Blodtest	803 kr	[---]	[---]	[---]

*Kostnad inkluderad i CT-scan

Utöver dessa kostnader har företaget även antagit engångskostnader vid progression. Kostnaderna och andelarna presenteras i tabell 12.

Tabell 12. Engångskostnader vid progression

Typ av resursutnyttjande	Andel	Kostnad
Pet-scan	[---]	17 148 kr
MRI	[---]	5 367 kr
Benmärgsbiopsi	[---]	15 249 kr
Tumörbiopsi	[---]	5 782 kr

Efterföljande behandling

Antaganden om efterföljande behandling är baserade på uppgifter från företagets kliniska expert. Behandlingslängd per behandling är taget från studien NP30179 respektive Hong JY. et al. Fördelning av efterföljande behandling (se tabell 13 nedan) påverkar endast kostnader och inte den modellerade effekten 40 procent av patienterna i BR-armen antas erhålla bästa understödande behandling, vilket inte medför några kostnader. Detta är enligt företaget ett konservativt antagande eftersom det minskar kostnaderna för jämförelsealternativet.

Tabell 13. Efterföljande behandling i företagets grundscenario

Efterföljande behandling	Andel, Columvi	Andel, BR	Behandlingslängd
R-GEMOX	40%	40%	4,5 veckor
Andra R-kemoregimer	40%	0%	4,1 veckor
Klinisk prövning/övrigt	10%	10%	5,62 veckor
Radioterapi	7%	7%	1 vecka
Allogen SCT	3%	3%	Engångsbehandling
Bästa understödande behandling	0%	40%	0 (antagande)

TLV:s diskussion

Efterföljande behandling

Företaget menar att patienterna i den aktuella patientgruppen har behandlats med CAR-T i en tidigare linje och att det därmed inte är relevant att inkludera. TLV:s kliniska expert påpekar dock att CAR-T-behandling kan vara aktuell som efterföljande behandling. I TLV:s

hälsoekonomiska utvärdering av Tepkinly (dnr 3760/2023) inkluderades CAR-T som efterföljande behandling i huvudanalyserna och exkluderades i en känslighetsanalys. Att exkludera CAR-T fick då marginell påverkan på resultatet eftersom samma andel patienter i båda armarna antogs erhålla behandlingen. Antaganden om efterföljande behandling bedöms som osäkra. TLV utgår från företagets antagande om att CAR-T inte erhålls som efterföljande behandling och konstaterar att antagandet har en mycket liten påverkan på resultatet även i detta fall.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar en administreringskostnad om 8 599 kronor för intravenös administrering av läkemedel, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024. Även resterande kostnader för resursutnyttjanden har uppdaterats utifrån 2024 års prislista.

TLV behåller kostnaderna för BR i scenario 1 och 2 mot bakgrund av den marginella effekten det har på resultatet.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

I följande avsnitt presenteras resultaten av både företagets och TLV:s analyser när Columvi jämförs med både kombinationen BR samt Pola-BR vid behandling av vuxna patienter med R/R DLBCL vilka tidigare genomgått minst två systemiska behandlingar. Företaget har genomfört kostnadsnyttoanalyser för båda jämförelsealternativen. I jämförelsen mot Pola-BR har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- PFS extrapoleras med log-normalfördelning
- OS extrapoleras med log-normalfördelning
- Patienter antas vara i långtidsremission efter två år som progressionsfria
- Patienter i långtidsremission antas ha en nio procent högre mortalitetsrisk jämfört med normalbefolkningen

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 14 nedan redovisas företagets grundscenario. Läkemedelskostnaden för Columvi är betydligt högre än för BR. Övriga kostnader skiljer sig relativt lite mellan de två patientgrupperna. Den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 294 000 kr, med en QALY-vinst på 2,19.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario vid jämförelse mot BR, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Columvi	BR	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	598 471 kr	55 329 kr	543 142 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PFS*	103 012 kr	68 404 kr	17 663 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PD**	236 911 kr	182 362 kr	54 549 kr
Efterföljande behandling	70 057 kr	59 858 kr	10 119 kr
Kostnader, totalt	1 008 451 kr	365 954 kr	642 497 kr
Levnadsår (odiskonterade)	7,70	3,49	4,22
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	4,07	1,88	2,19
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	293 958 kr		

*Administreringskostnad, hantering av biverkningar och understödande behandling.

** Understödjande behandling och kostnad för patienten i livets slutskede.

I tabell 15 nedan presenteras företagets grundscenario vid jämförelse mot Pola-BR. TLV gör den hälsoekonomiska analysen av Columvi mot Pola-BR under antagande om jämförbar effekt och presenterar därför en kostnadsjämförelse mellan behandlingsalternativen (se avsnitt 7.3). Baserat på företagets underlag bedöms det inte finnas någon tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra.

Tabell 15. Resultat i företagets grundscenario vid jämförelse mot Pola-BR, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Columvi	Pola-BR	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	596 296 kr	469 369 kr	126 927 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PFS*	103 052 kr	92 539 kr	10 513 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PD**	174 941 kr	178 598 kr	- 3 657 kr
Efterföljande behandling	68 030 kr	72 677 kr	- 4 648 kr

Kostnader, totalt	1 000 872 kr	874 239 kr	126 633 kr
Levnadsår (odiskonterade)	8,40	7,10	1,30
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,90	3,31	0,58
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	217 779 kr		

*Administreringskostnad, hantering av biverkningar och understödande behandling.

** Understödjande behandling och kostnad för patienten i livets slutskede.

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget utför och presenterar ett stort antal känslighetsanalyser. I tabell 16 nedan finns några av analyserna redovisade.

Kostnaden per QALY är mest känslig för förkortad tidshorisont och höjd diskonteringsränta. Detta är för att de största kostnaderna inträffar tidigt under tidshorisonten medan kvalitetsjusterade levnadsår vinnas under en stor del av tidshorisonten. Valet av extrapolering har liten påverkan på resultatet jämfört med företagets grundscenario.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser vid jämförelse mot BR

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		642 497 kr	2,19	293 958 kr
Tidshorisont (40 år)	5 år	598 930 kr	0,62	960 231 kr
	10 år	625 972 kr	1,16	541 929 kr
	30 år	641 554 kr	2,09	307 695 kr
Diskonteringsränta Utfall och kostnader (3%)	0%	660 642 kr	3,14	210 615 kr
	5%	633 639 kr	1,79	535 181 kr
Columvi PFS (log-normal)	Exponential	747 831 kr	2,02	370 916 kr
	Gompertz	552 053 kr	2,33	236 981 kr
Columvi OS (log-normal)	Exponential	591 957 kr	1,74	339 544 kr
	Gompertz	686 239 kr	2,51	273 074 kr
BR PFS (log-normal)	Gen gamma	673 694 kr	2,13	315 555 kr
	Log-logistisk	625 429 kr	2,21	282 554 kr
BR OS (log-normal)	Gompertz	635 351 kr	2,15	295 618 kr
	Log-logistisk	656 372 kr	2,29	286 817 kr
SMR (1,09)	1,00	645 393 kr	2,25	286 749 kr
	1,18	639 921 kr	2,12	301 145 kr
	1,41	634 448 kr	1,99	319 306 kr

7.2 TLV:s scenarioanalyser vid jämförelse mot R-kemo

I stället för ett grundscenario presenterar TLV två scenarioanalyser. Syftet med TLV:s scenarioanalyser är att undersöka hur olika antaganden om långtidsremission samt effektstorleken av Columvi respektive BR påverkar kostnaden per vunnet QALY.

- I scenario 1 antas patienter som varit progressionsfria i tre år uppnå långtidsremission. I detta scenario extrapoleras PFS och OS med log-normalfördelning, vilket resulterar i att cirka tio procent av patienterna i Columvi-armen uppnår långtidsremission.
- I scenario 2 extrapoleras PFS och OS också med en log-normalfördelning utan antagande om långtidsremission i den hälsoekonomiska modellen. Detta innebär att

patienter som varit progressionsfria i tre år har den mortalitetsrisk som genereras med den parametriska extrapoleringsfördelningen under hela modellens tidshorisont.

7.2.1 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

Resultaten i TLV:s scenarioanalyser redovisas i tabell 17 och 18 nedan. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan 423 000 och 700 000 kronor vid jämförelse mot BR. Antalet vunna QALYs med Columvi uppgår till 1,69 och 1,09 i scenario 1 respektive scenario 2.

Tabell 17. Resultat i TLV:s scenario 1 vid jämförelse mot BR, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Columvi	BR	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	598 471 kr	8 497 kr	589 974 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PFS*	136 926 kr	91 727 kr	45 198 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PD**	172 789 kr	94 848 kr	77 941 kr
Efterföljande behandling	58 383 kr	50 730kr	7 653 kr
Kostnader, totalt	1 032 474 kr	316 987 kr	715 487 kr
Levnadsår (odiskonterade)	5,18	2,02	3,16
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,88	1,19	1,69
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			423 221 kr

*Administreringskostnad, hantering av biverkningar och understödjande behandling.

** Understödjande behandling och kostnad för patienten i livets slutskede.

Tabell 18. Resultat i TLV:s scenario 2 vid jämförelse mot BR, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Columvi	BR	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	598 471 kr	8 497 kr	589 974 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PFS*	147 737 kr	93 285 kr	54 452 kr
Övriga sjukvårdskostnader, PD**	185 604 kr	75 286 kr	110 317 kr
Efterföljande behandling	64 881 kr	52 168 kr	12 712 kr
Kostnader, totalt	1 065 649 kr	301 810 kr	763 839 kr
Levnadsår (odiskonterade)	3,18	1,12	2,07
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,85	0,76	1,09
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			700 697 kr

*Administreringskostnad, hantering av biverkningar och understödjande behandling.

** Understödjande behandling och kostnad för patienten i livets slutskede.

7.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

I tabell 19 nedan presenteras känslighetsanalyser för TLV:s scenario 1 och 2. Generellt är resultaten relativt robusta, då känslighetsanalyserna inte skiljer sig avsevärt från resultaten i scenarierna. Det som får störst påverkan på resultatet i scenario 1 är justering av diskonteringsräntan samt när antagandet om långtidsremission infaller. Antagandet om långtidsremission påverkar resultatet eftersom kostnaderna ändras relativt lite då den största kostnadsposten, läkemedelskostnader, bara ökar under de första månaderna medan vinsten i kvalitetsjusterade levnadsår samlas under hela tidshorisonten.

Även i scenario 2 är diskonteringsräntan den parametern med störst påverkan på resultatet. Detta är för att de största kostnaderna inträffar tidigt under tidshorisonten medan kvalitetsjusterade levnadsår vinnas under en stor del av tidshorisonten. Valet av extrapolering för PFS och OS har också en påverkan på resultatet, framför allt när en generaliserad gamma-fördelning antas. Generaliserad gamma genererar mycket optimistiska överlevnadskurvor. Eftersom

resultatet från företagets indirekta jämförelse är förenad med mycket höga osäkerheter utgår TLV:s scenarioanalyser från log-normalfördelningen.

Tabell 19. TLV:s känslighetsanalyser

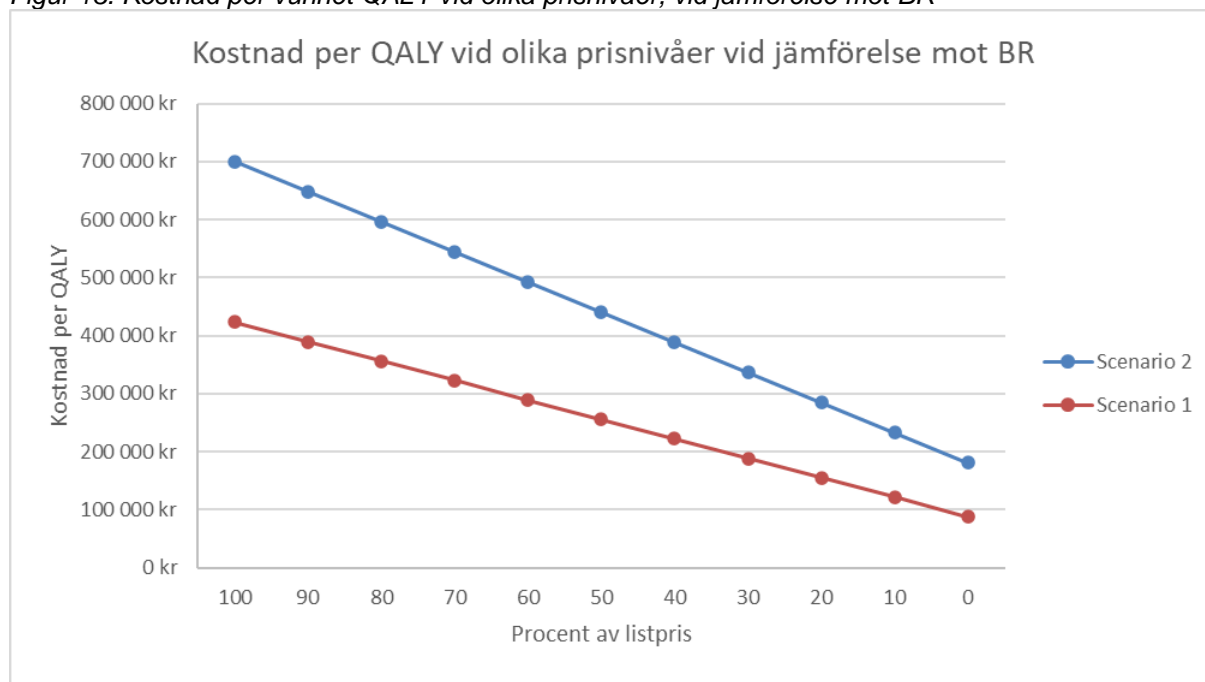
Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenario 1		715 487 kr	1,69	423 221 kr
Diskontering (3%, kostnader och effekt)	0%	735 419 kr	2,31	319 088 kr
	5%	705 145 kr	1,43	494 722 kr
Tidshorisont (40 år)	30 år	714 901 kr	1,64	434 893 kr
	20 år	713 155 kr	1,48	480 817 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart (65 år)	70 år	699 000 kr	1,48	473 506 kr
Extrapolering av PFS (log-normal)	Log-logistisk	717 019 kr	1,69	424 584 kr
	Generaliserad gamma	654 261 kr	1,23	369 763 kr
Extrapolering av OS (log-normal)	Log-logistisk	704 067 kr	1,16	437 182 kr
	Generaliserad gamma	777 691 kr	2,09	372 951 kr
Nyttovikter (PFS på behandling: [---], PFS av behandling: [---], PD: [---])	+5%	715 487 kr	1,72	415 141 kr
	-5%	715 487 kr	1,66	431 622 kr
	Direkt mappning: [---]; [---]; [---]	715 487 kr	1,74	411 907 kr
Långtidsremission vid 3 år som progressionsfri	2 år	688 154 kr	1,87	367 946 kr
SMR = 1,41	1,09	726 554 kr	1,86	390 451 kr
	1,18	722 992 kr	1,81	399 765 kr
Scenario 2		763 839 kr	1,09	700 697 kr
Diskontering (3%, kostnader och effekt)	0%	811 346 kr	1,37	590 305 kr
	5%	742 596 kr	0,96	772 243 kr
Tidshorisont (40 år)	30 år	760 706 kr	1,07	709 902 kr
	20 år	749 607 kr	1,01	742 950 kr
Genomsnittsålder vid behandlingsstart (65 år)	70 år	762 357 kr	1,09	698 297 kr
Extrapolering av PFS (log-normal)	Log-logistisk	749 058 kr	1,11	675 029 kr
	Generaliserad gamma	683 330 kr	1,20	570 157 kr
Extrapolering av OS (log-normal)	Log-logistisk	757 520 kr	1,06	715 625 kr
	Generaliserad gamma	914 891 kr	1,83	500 543 kr
Nyttovikter (PFS på behandling: [---], PFS av behandling: [---], PD: [---])	+5%	763 839 kr	1,14	667 330 kr
	-5%	763 839 kr	1,04	737 576 kr
	Direkt mappning: [---]; [---]; [---]	763 839 kr	1,17	652 897 kr

7.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 13 nedan redovisas kostnad per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser vid olika prisnivåer av Columvi, vid jämförelse mot BR.

För varje 10 procent som kostnaden för Columvi minskar sjunker kostnaden per vunnet QALY med cirka 33 000 kronor i scenario 1 och cirka 52 000 kronor i scenario 2.

Figur 13. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, vid jämförelse mot BR



7.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Medelhög	TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellstrukturen representerar sjukdomsförloppet genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Antagande om långtidsöverlevnad	Medelhög	Antagande om långtidsöverlevnad har stor påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. TLV bedömer därför osäkerheten som medelhög.
ii) Relativ effekt	Mycket hög	Den relativa effekten mellan Columvi och R-kemo baseras på en indirekt jämförelse vilket är förenat med stora osäkerheter.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Hög	Osäkerheten i precisionen i TLV:s skattning kostnad per vunnet QALY bedöms vara hög givet faktorerna beskrivna i punkt 2.i och 2.ii.

7.3 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att TLV bedömer att Columvi har jämförbar effekt med Pola-BR presenterar TLV en kostnadsjämförelse mellan behandlingsalternativen.

7.3.1 Kostnader i samband med behandling

Columvi

Företagets angivna pris för Columvi är 107 983,17 kronor (30 mg), 35 944,39 kronor (10 mg) och 9 033,29 kronor (2,5 mg). Columvi ges i maximalt 12 cykler, där en behandlingscykel är 21 dagar. I likhet med jämförelsen mot BR antar TLV samma kostnader för administrering samt kostnader för förbehandling med Gazyvaro i kostnadsjämförelsen mot BR (se avsnitt 7.3).

Läkemedelskostnad uppgår till 77 301,77 kronor⁵⁹ för behandlingscykel 1 och 107 983,17 kronor per cykel 2 till 12. Doseringen är densamma för alla patienter och relativ dosintensitet uppgår till 100 procent för båda läkemedlen.

Pola-BR

Pola-BR är en kombinationsbehandling bestående av polatuzumab vedotin (Polivy), bendamustin och rituximab. Priset för Polivy via apoteket är 23 282 kronor (30 mg) respektive 106 809 kronor (140 mg). Rituximab och bendamustin upphandlas regionalt. TLV utgår från genomsnittspriser baserade på faktisk försäljning. Priserna för rituximab är 589 kronor (2 x 100 mg) respektive 1 506 kronor (500 mg). Priset för bendamustin är 295 kronor (100 mg).

Pola-BR är en kur som ges under maximalt sex behandlingscykel om 21 dagar [25]. Läkemedelskostnaden per behandlingscykel uppgår till 110 059,60 kronor och baseras på en patient som väger 74,95 kilo. Kostnaden inkluderar en relativ dosintensitet om 95 procent för bendamustin och 99 procent för rituximab, i enlighet med vad som antogs i TLV:s utredning av Minjuvi (dnr 1867/2021).

Polatuzumab, bendamustin och rituximab administreras intravenöst. Kostnaden för intravenös läkemedelstillförelse uppgår till 8 599 kronor per administreringstillfälle enligt Södra sjukvårdsregionens prislista för 2024.

Behandlingskostnaden med Columvi beräknas utifrån samma KM-data för behandlingsduration som behandlingskostnaderna beräknas utifrån i scenario 1 och 2 vid jämförelse mot BR. Medianbehandlingslängden för Columvi uppgår till cirka 2,8 månader. Behandlingskostnaden för Pola-BR beräknas utifrån ett genomsnitt mellan vad TLV antog i kostnadsjämförelserna för Tepkinly mot Pola-BR (dnr 3760/2023) och Zynlonta mot Pola-BR (dnr 3743/2023).⁶⁰

7.3.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelser visas i tabell 20 nedan.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Columvi är cirka 132 000 kronor lägre än kostnaden för behandling med Pola-BR.

Tabell 20. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse mot Pola-BR.

	Columvi	Pola-BR	Ökning/ Minskning
Läkemedelskostnader	598 471 kr	709 459 kr	- 110 988 kr
Administreringskostnader	81 703 kr	103 188 kr	- 21 485 kr
Kostnader, totalt	680 174 kr	812 647 kr	- 132 473 kr

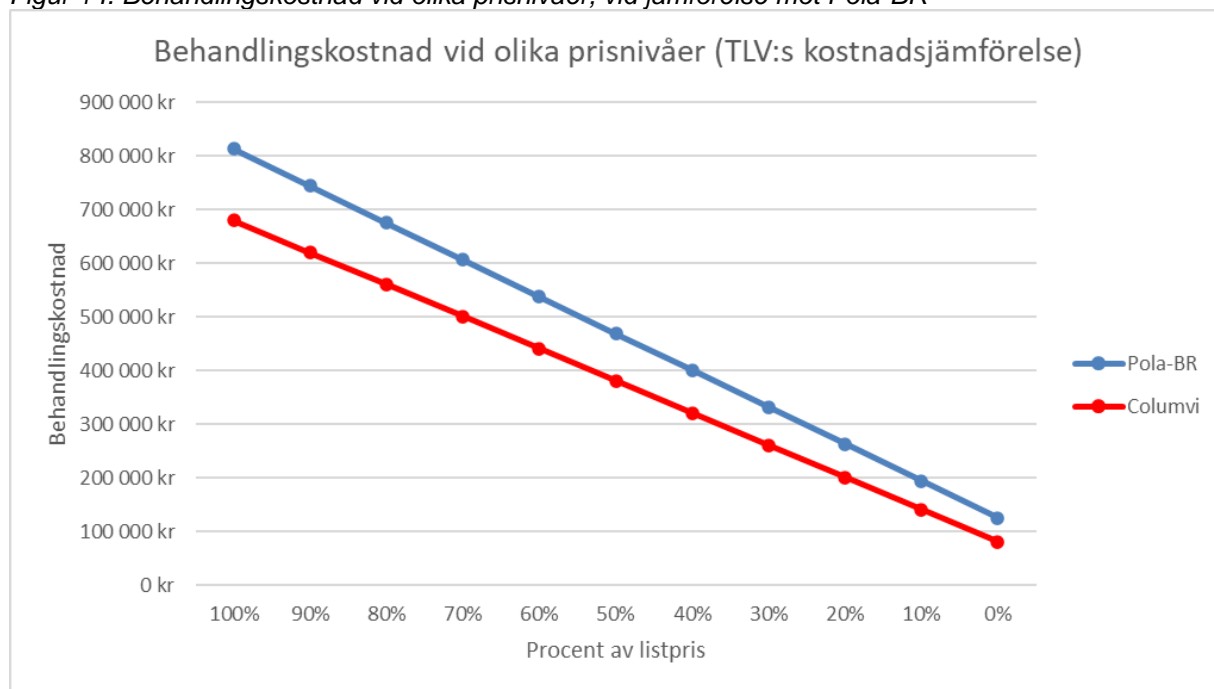
7.3.3 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelser vid olika prisnivåer

Polivy har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att de reella kostnaderna för läkemedlet är lägre än vad som redovisas i tabellen ovan. Med anledning av detta redovisar TLV resultatet i kostnadsjämförelsen vid olika prisnivåer på läkemedlen, se figur 14.

⁵⁹ 45 027,68 kronor för Columvi och 32 274,09 kronor för Obinutuzumab.

⁶⁰ Läkemedelskostnaden för Pola-BR uppgick till 706 085 kronor i jämförelsen mot Tepkinly och 712 833 kronor i jämförelsen mot Zynlonta.

Figur 14. Behandlingskostnad vid olika prisnivåer, vid jämförelse mot Pola-BR



7.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Columvi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL, vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling. Relevant jämförelsealternativ utgörs av behandling med platinumbaserad kombinationskemoterapi plus rituximab (vilket i den hälsoekonomiska analysen utgörs av BR, som proxy för R-GemOx) samt Pola-BR.

TLV bedömer att företagets antagande om långtidsremission är förenat med hög osäkerhet. I stället för ett grundscenario presenterar TLV scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan 420 000 kronor och 700 000 kronor vid jämförelse mot BR. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 320 000 och 770 000 kronor beroende på vilken variabel som ändras och i vilket scenario.

TLV gör den hälsoekonomiska analysen av Columvi mot Pola-BR under antagande om jämförbar effekt och presenterar därför en kostnadsjämförelse mellan behandlingsalternativen. Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Pola-BR överstiger kostnaden för Columvi med cirka 130 000 kronor.

Polatuzumab (Polivy) har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Med anledning av detta redovisar TLV även resultatet i kostnadsjämförelsen vid olika prisnivåer på läkemedlen.

8 Referenser

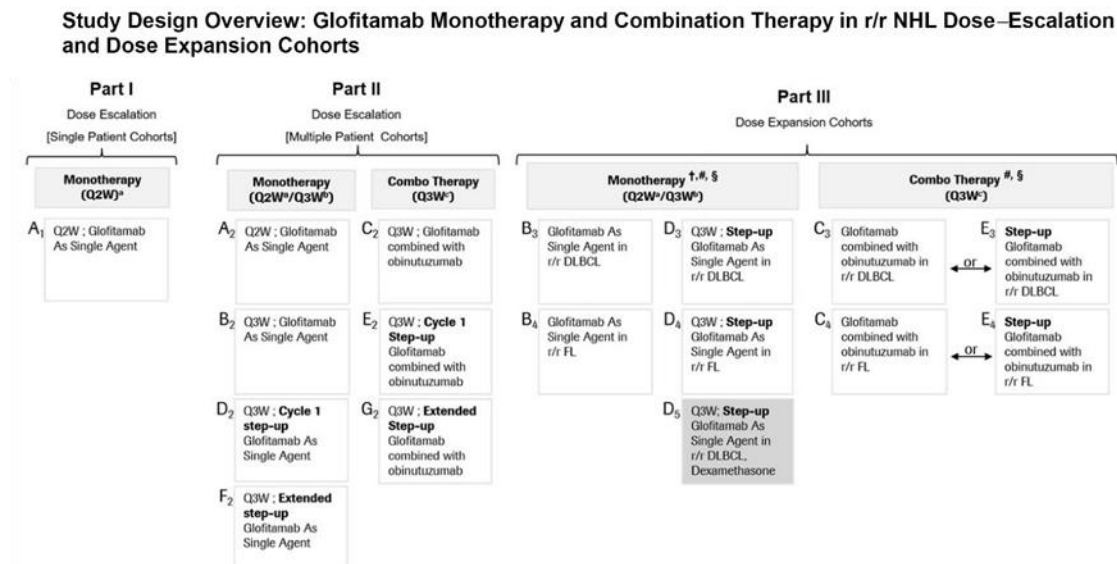
- [1] RCC, "Nationellt vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom version: 6.0," 2023-01-25 2023.
- [2] RCC, "Remissversion – Nationellt vårdprogram för aggressiva B-cellslymfom " 2024.
- [3] R. syd, "Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister, Diagnosår: 2000 - 2022.," 2023.
- [4] K. E. Ekstroem Smedby *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*, vol. 134, no. Supplement_1, pp. 4111-4111, 2019.
- [5] S. Harrysson *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*, vol. 198, no. 2, pp. 267-277, Jul 2022.
- [6] M. Crump *et al.*, "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study," *Blood*, vol. 130, no. 16, pp. 1800-1808, Oct 19 2017.
- [7] S. H. Karin Ekstroem Smedby, Sara Ekberg, Mats Jerkeman MD, Per-Ola Andersson, Gunilla Enblad, Sandra Eloranta, "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*, vol. 136 supplement 1, pp. 38-39, 5 November 2020 2020.
- [8] A. L. Al-Mashhadi *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," *Br J Haematol*, vol. 204, no. 3, pp. 839-848, Mar 2024.
- [9] EMA, "Columvi: EPAR - Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/005751/0000," 2023.
- [10] EMA, "Columvi: EPAR - produkt information," 2023.
- [11] S. Regionernas samverkansmodell för läkemedel. Författar Carl-Olav Stiller "Glofitamab som tredje linjens behandling av diffust storcelligt B-cells lymfom (DLBCL), högmaligna Bcellslymfom (HGBCL) eller primärt mediastinalt stort Bcellslymfom (PMBCL) " 2022.
- [12] F. Castro, A. Surinach, A. Launonen, P.-O. Thuresson, and F. Felizzi, "Comparative Effectiveness of Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin (R-GemOx) in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *Blood*, vol. 136, no. Supplement 1, pp. 41-42, 2020.
- [13] NICE, "Technology appraisal guidance (TA927): Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments.," 17 October 2023.
- [14] M. Hutchings *et al.*, "Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 18, pp. 1959-1970, Jun 20 2021.
- [15] M. J. Dickinson *et al.*, "Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *The New England journal of medicine*, vol. 387, no. 24, pp. 2220-2231, Dec 15 2022.
- [16] B. D. Cheson *et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 27, pp. 3059-68, Sep 20 2014.
- [17] B. D. Cheson *et al.*, "Revised response criteria for malignant lymphoma," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 5, pp. 579-86, Feb 10 2007.

- [18] J. Y. Hong *et al.*, "Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis," *Ann Hematol*, vol. 97, no. 8, pp. 1437-1443, Aug 2018.
- [19] L. H. Sehn *et al.*, "Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 2, pp. 155-165, Jan 10 2020.
- [20] B. D. Cheson *et al.*, "Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 17, no. 4, p. 1244, Apr 1999.
- [21] M. J. Dickinson *et al.*, "865 Fixed-Duration Glofitamab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study," presented at the American society of hematology (ASH) Annual Meeting, December 9, 2024.
- [22] EMA, "Tepkinly: EPAR - Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/005985/0000," 20 Juli 2023 2023.
- [23] M. J. Maurer *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," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 10, pp. 1066-73, Apr 1 2014.
- [24] NICE, "Technology appraisal guidance (TA649): Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.," 23 september 2020.
- [25] EMA, "Polivy: EPAR - Produkt information," 22/03 2023.

Bilagor

Bilaga 1

Figur 1. Studiedesign NP30179 [9, 15]



Tabell 1. Översikt av SCHOLAR-1, en retrospektiv multi-kohortstudie (historisk kontroll)[6].

Datakälla	Studietyp	År för enrulling av patienter	Inkluderade patienter uppfyller kriterier för återfall/refraktär sjukdom från	Behandlingar	Antal (n) patienter
CORAL LYSARC	Randomiserad fas-III studie	2003-2011	1:a linjen	Rituximab, ifosfamid, etoposid och karboplatin eller rituximab, dexametason och cisplatin eller dexametason, cytarabin och cisplatin. Behandlingsmål var autolog SCT.	170
LY.12 CCTG	Randomiserad fas-III studie	2003-2011	1:a linjen	Gemcitabin, dexametason och cisplatin eller högdos cytarabin och cisplatin. Behandlingsmål autolog SCT.	219
MD Anderson Cancer Center studie	Observationsdatabas	2001-2014	2:a linjen	Behandling enligt läkarens val	165
Iowa University/ Mayo Clinic SPORE	Observationsdatabas	2002-2012	1:a linjen	behandling enligt läkarens val	82

CORAL=Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma, LYSARC= Lymphoma Academic Research Organization, CCTG= Canadian Cancer Trials Group

Tabell 2. Översikt av baslinjekarakteristika i SCHOLAR-1 respektive NP30179 (före och efter viktning)

Baslinjekarakteristika	SCHOLAR-1 n=636	Glofitamab NP30179 oviktade data [----]	Glofitamab NP30179 Efter viktning [----]
Ålder i genomsnitt/median (år)	53/55	[----]	[----]
ECOG PS 2-4 (%)	14	[----]	[----]
Sjukdomsstadium III-IV (%)	73	[----]	[----]
IPI 3-5 (%)	40	[----]	[----]
PMBCL histologi (%)	4	[----]	[----]
1 tidigare behandlingslinje (%)	28	[----]	[----]
2-3 tidigare behandlingslinjer (%)	49	[----]	[----]
Primärt refraktär (%)	28	[----]	[----]
Refraktär mot senaste behandling (%)	50	[----]	[----]
Tidigt återfall efter SCT (%)	22	[----]	[----]

NA= not available/ ej tillgänglig, n=antal

Figur 2. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader) för glofitamab vs Pola-BR. Graf A visar ojusterad studiedata för glofitamab (NP30179) och Pola-BR (GO29365). Graf B visar Kaplan-Meierkurvor efter viktning (IPTW).

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