

# Hälsoekonomisk bedömning av Polivy (polatuzumab vedotin)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **Utvärderad indikation**

Polivy i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Datum för beslut av underlag: 2023-03-21

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johan Stengård (utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Klinisk expert: Martin Erlanson, med dr, överläkare vid Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus i Umeå. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Roche

Diarienummer: 1262/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Diffust storcelligt B-cellslymfom, DLBCL, är en malign tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-celler. DLBCL ingår i sjukdomsgruppen lymfom innefattande cancer i lymfocyter.
- Polivy (polatuzumab vedotin) i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (pola-R-CHP) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).
- Polatuzumab vedotinmolekylen består av en antikropp till vilken ett cellgift bundits. Verkningsmekanismen är att antikroppen binder till en komponent på B-cellers cellyta. Därefter internaliseras polatuzumab vedotin och intracellulärt klyvs bindningen till cellgiftet som dödar delande celler.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till pola-R-CHP är läkemedelskombinationen rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison (R-CHOP).
- Klinisk effekt och säkerhet för behandling av tidigare obehandlat DLBCL med pola-R-CHP har jämförts med R-CHOP i en pågående randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad studie. Studien har visat klinisk effektfördel i utfallsmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) för behandling med pola-R-CHP jämfört med R-CHOP. Studien har inte visat klinisk effektfördel i utfallsmåttet total överlevnad (OS) med pola-R-CHP jämfört med R-CHOP.
- Läkemedelspriserna som används för Polivy i denna utvärdering är 22 885,15 kr för 30 mg och 106 797,38 kr för 140 mg. Doseringen och därmed kostnaden är viktberoende.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY 6 miljoner kronor för pola-R-CHP jämfört med R-CHOP vid behandling i första linjen vid ovan nämnda förpackningspris.
- Osäkerheten i analysen finns främst i långsiktig PFS och OS.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Diffust storcelligt B-cellslymfom .....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling .....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>12</b>
3.1	Effektmått .....	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>17</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	17
4.2	TLV:s grundscenario.....	18
4.3	Budgetpåverkan.....	20
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	20
<b>5</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>20</b>

# 1 Bakgrund

---

Denna hälsoekonomiska bedömning av Polivy avser behandling av tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) hos vuxna patienter med Polivy i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison. TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk bedömning av Polivy i kombination med rituximab och bendamustin för behandling av vuxna patienter med relapsande eller refraktärt DLBCL (R/R DLBCL) som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation (dnr 2889/2019).

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom

Diffust storcelligt B-cellslymfom, DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma), är en malign tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-celler [1]. DLBCL ingår i sjukdomsgruppen lymfom innefattande cancer i lymfocyter<sup>1</sup> [2]. DLBCL kan uppträda som tumörer, oftast i lymfkörtlar, men även i andra organ. Vanliga debutsymtom är förstörade lymfkörtlar, trötthet, sjukdomskänsla, viktnedgång, nattsvettningar och feber. Symtomen uppkommer vanligen under en kort tidsperiod på veckor upp till några månader. [3]

DLBCL utgör en heterogen grupp av högmaligna B-cellslymfom. Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden med stora celler som växer diffust och som vanligen uttrycker B-cellsmarkörer som CD20, CD79 och CD19. Ursprungscellen är en B-cell från germinalcentrum i de sekundära lymffolliklarna eller en cell som passerat germinalcentrum och just påbörjat sin utveckling mot plasmacellsdifferentiering, en s.k. aktiverad B-cell. Det finns tre huvudgrupper av DLBCL baserat på den normala ursprungscell som den maligna klonen utvecklats från. Dessa huvudgrupper är germinalcenter B-cellsliknande, aktiverade B-cellsliknande och oklassificerbar DLBCL. [3]

I Sverige diagnostiseras mellan 500 och 600 individer med DLBCL varje år. DLBCL utgör cirka 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden. Incidensen av DLBCL ökar med åldern. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder, men sjukdomen förekommer också hos barn och unga vuxna. Medianåldern för insjuknande är cirka 70 år. Sjukdomen är något vanligare hos män. [3]

DLBCL är en aggressiv form av lymfom och obehandlad är överlevnaden kort [1]. Med modern behandling har yngre patienter (< 60 år) en 5-årsöverlevnad på cirka 70 procent [1]. Äldre patienter har sämre prognos med en 5-årsöverlevnad på cirka 40 procent [1]. Vid tidpunkt för diagnos kan prognos för överlevnad predikteras med hjälp av internationellt prognostiskt index, IPI. I IPI ingår fem oberoende kliniska variabler<sup>2</sup> som översätts till fyra riskgrupper med estimerad 5-årsöverlevnad på mellan 73 procent (0–1 faktorer) och 26 % (4–5 faktorer). [3]

Basen i primärbehandlingen av DLBCL är immunkemoterapi i kombinationen R-CHOP<sup>3</sup> [3]. Även om många patienter med DLBCL botas med R-CHOP får upp till 40% av patienterna antingen återfall efter att initialt ha svarat på behandlingen eller har en DLBCL som är okänslig mot R-CHOP [4]. Talrika randomiserade studier har gjorts i vilka man försökt förbättra behandlingsutfallet av R-CHOP. Dessa försök innefattar intensifierad cellgiftbehandling eller behandling med rituximab, tillägg av underhållsbehandling, användande av nya substanser och andra generationens CD20 monoklonala antikroppar. Studierna har dock inte visat

---

<sup>1</sup> En viss typ av vita blodkroppar som ingår i kroppens immunförsvar

<sup>2</sup> De fem variablerna är: stadium III/IV, förhöjt LD-värde, funktionsstatus (ECOG/WHO) 2–4, ålder >60 år och >1 extranodalt organ.

<sup>3</sup> Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison

meningsfull förbättring av behandlingsresultaten varför R-CHOP kvarstår som första linjens behandling av DLBCL. [4]

## 2.2 Läkemedlet

Polivy är ett läkemedel av Roche, hädanefter benämnt företaget, som innehåller den aktiva substansen polatuzumab vedotin. Polivy har sär läkemedelsstatus för indikationen DLBCL. Datum för det första godkännandet var 16 januari 2020 och senaste förnyelsen 3 december 2021 [5].

### 2.2.1 Indikationer [5]

- Polivy i kombination med R-CHP<sup>4</sup>, pola-R-CHP, är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat DLBCL.
- Polivy i kombination med rituximab och bendamustin, pola-RB, är avsett för behandling av vuxna patienter med R/R DLBCL som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation.

### 2.2.2 Verkningsmekanism [5]

Polatuzumab vedotinmolekylen består av en humaniserad immunoglobulin G1 monoklonal antikropp kovalent bunden till monometyl-auristatin E (MMAE). Den monoklonala antikroppen binder med hög affinitet och selektivitet till CD79b, en komponent i B-cellernas receptorer på cellytan. Efter bindning till CD79b internaliseras polatuzumab vedotin i cellen och bindningen mellan polatuzumab och MMAE klyvs intracellulärt. MMAE binder till mikrotubuli<sup>5</sup> och dödar delande celler genom att hämma celledelning och inducera programmerad celledöd.

CD79b är begränsat till normala celler inom B-cellsstammen (med undantag för plasmaceller) och maligna B-celler. Det uttrycks i mer än 95 procent av DLBCL.

### 2.2.3 Dosering/administrering [5]

För tidigare obehandlade patienter:

Den rekommenderade dosen av Polivy är 1,8 mg/kg och ges som en intravenös infusion. Polivy ges i kombination med R-CHP i sex cykler med tre veckors mellanrum. Polivy, rituximab, cyklofosfamid och doxorubicin kan administreras i valfri ordning på varje cykels dag ett efter administrering av prednison. Prednison administreras på dag ett till fem i varje cykel. Totalt ges åtta behandlingscykler, men under cykel sju och åtta ges rituximab som monoterapi.

Den initiala infusionen av Polivy ska ges under 90 minuter med övervakning dels under infusionen, dels ytterligare 90 minuter. Om den initiala infusionen av Polivy tolererats väl kan efterföljande infusioner ges under 30 minuter med övervakning dels under infusionen, dels ytterligare minst 30 minuter.

## 2.3 Behandling

### 2.3.1 Behandlingsrekommendationer i Nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom version 5.0<sup>6</sup> [3]

Enligt det Nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom utgår behandlingsrekommendationerna för primärbehandling av DLBCL från åldersjusterat IPI, aaIPI. Följande text är en förenkling av version 5.0 av vårdprogrammet. För patienter med aaIPI 0 rekommenderas R-CHOP i 4 eller 6 kurer med 14- eller 21-dagars mellanrum. För patienter med aaIPI 1 rekommenderas R-CHOP i 6 kurer med 14 eller 21 dagars mellanrum. För patienter med aaIPI 2-3 och ålder upp till 65 år rekommenderas R-CHOP i 6 kurer, visst tillägg av etoposid och

<sup>4</sup> Rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison

<sup>5</sup> En del av cellskelettet

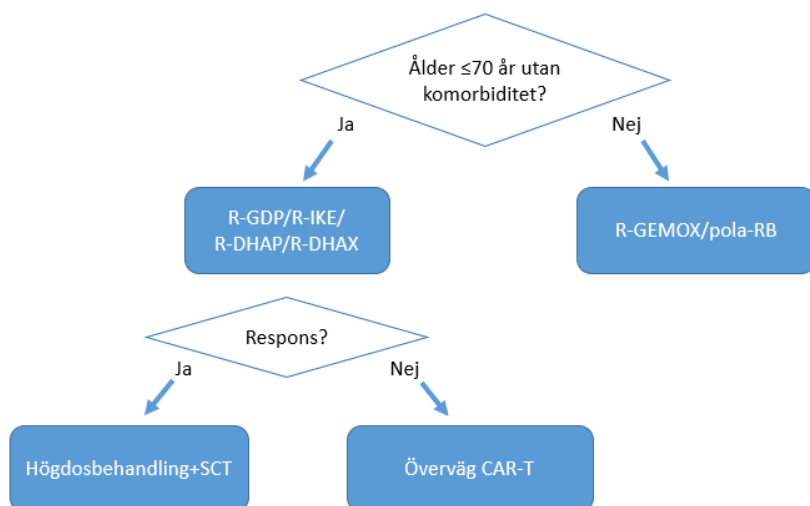
<sup>6</sup> Version 6.0 av detta vårdprogram utkom 2023-01-25. Det nya vårdprogrammet noterades sent i arbetet med detta PM. Med anledning av det nya vårdprogrammet har TLV:s kliniska expert konsulterats, se TLV:s diskussion under avsnitt 2.3.2.

metotrexat samt en R-ARAC<sup>7</sup> kur. För patienter med aaIPI 2-3 och ålder 65-75 år rekommenderas R-CHOP i 6 kurer antingen med 14 eller 21 dagars mellanrum alternativt R-DA-EPOCH<sup>8</sup> i 6 kurer. För patienter med aaIPI 2-3 och ålder 75-80 år rekommenderas R-CHOP i 6 kurer med 21 dagars mellanrum. För patienter äldre än 80 år rekommenderas dosreducerad R-CHOP i 6 kurer. Behandlingsrekommendationerna beskrivs mer ingående i vårdprogrammet och där finns ytterligare information, varianter och alternativ.

Vid återfall väljs behandlingsregim, se Figur 1, utifrån vad patienten förväntas tolerera, vilket bedöms utifrån om patienten är cirka  $\leq 70$  år gammal, funktionsstatus och komplicerande sjukdomar.

- Om patienten bedöms tolerera det ges behandling först med R-GDP<sup>9</sup>, R-IKE<sup>10</sup>, R-DHAP<sup>11</sup> eller R-DHAX<sup>12</sup>. Rituximab kan uteslutas om patienten fått det inom sex månader före återfallet. Patienter som vid utvärdering av andra linjens cytostatikabehandling uppvisar sensitiv sjukdom bör övervägas för högdosbehandling med cytostatika, följt av autolog stamcellstransplantation. Annars övervägs CAR-T<sup>13</sup> eller experimentell behandling inom klinisk prövning.
- Om patienten inte bedöms tolerera behandling enligt ovanstående punkt men är i gott allmäntillstånd behandlas patienten med antingen R-GEMOX<sup>14</sup>, pola-RB<sup>15</sup> eller R-IME<sup>16</sup>.

Figur 1 Behandlingsalgoritm för första recidiv av DLBCL



Vid recidiv efter högdosbehandling väljs behandlingsregim, se Figur 2, också utifrån vad patienten förväntas tolerera.

<sup>7</sup> Rituximab och cytarabin

<sup>8</sup> Rituximab, etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosamid och doxorubicin

<sup>9</sup> Rituximab, gemcitabine, dexametason och cisplatin

<sup>10</sup> Rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid

<sup>11</sup> Rituximab, dexametason, högdos cytarabine och cisplatin

<sup>12</sup> Rituximab, dexametason, högdos cytarabine och oxaliplatin

<sup>13</sup> Chimeric antigen receptor-T cell

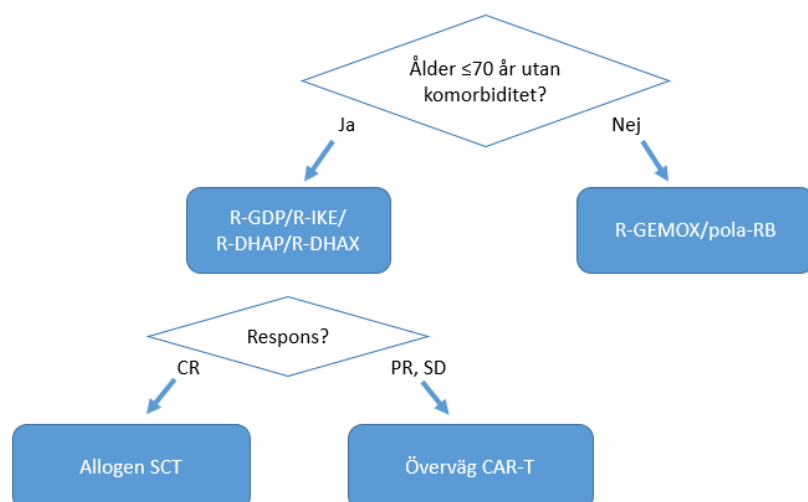
<sup>14</sup> Rituximab, gemcitabine och oxaliplatin

<sup>15</sup> Polatuzumab vedotin, rituximab och bendamustin

<sup>16</sup> Rituximab, ifosfamid, metotrexat och etoposid



Figur 2 Behandlingsalgoritm för recidiv efter högdosbehandling



### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till pola-R-CHP är R-CHOP baserat på källorna 1-3 under TLV:s diskussion nedan.

#### TLV:s diskussion

För bedömning av relevant jämförelsealternativ till pola-R-CHP vid tidigare obehandlat DLBCL har TLV beaktat följande källor

- 1) Nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom. I detta rekommenderas, enligt ovan, huvudsakligen R-CHOP som primärbehandling av DLBCL. [3]
- 2) En populationsbaserad studie av patienter diagnostiserade med DLBCL i Sverige åren 2007-2014. I studien inkluderades 4243 DLBCL patienter och av de 3550 patienter som i studien bedömdes ha fått behandling med kurativ avsikt fick 91 procent primär behandling med R-CHOP. [6]
- 3) Senaste årsrapporten från nationellt kvalitetsregister för lymfom. I rapporten presenteras antal patienter med DLBCL diagnosår 2012–2019 utifrån cytostatikaregimer vid primärbehandling. Av dessa patienter fick 1630 patienter (37 procent) CHOP 14 och 1412 patienter (32 procent) fick CHOP 21. Vidare fick under åren 2016-2019 94% av patienterna med DLBCL behandling med immunterapi (såsom rituximab). [7]
- 4) Enligt TLV:s kliniska expert är R-CHOP första linjens behandling av DLBCL och fler än 70 procent av patienterna får första linjens behandling med R-CHOP. Enligt experten är övriga första linjens behandlingar många olika.

Av källorna 1-4 ovan framgår dels att i nationella vårdprogrammet rekommenderas huvudsakligen R-CHOP som primärbehandling av DLBCL, dels att en hög andel av patienterna i Sverige med DLBCL får första linjens behandling med R-CHOP.

I det nya Nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom har primärbehandlingen för DLBCL ändrats för vissa patientgrupper [8]. Enligt TLV:s kliniska expert stärker dessa ändringar användandet av R-CHOP som relevant jämförelsealternativ till pola-R-CHP då det i tidigare vårdprogram i högre utsträckning rekommenderades tillägg till R-CHOP. Rekommendationerna för behandling av återfall av DLBCL har inte ändrats i det nya vårdprogrammet enligt experten.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till pola-R-CHP är R-CHOP.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studien POLARIX [4]

Polatuzumab vedotin för behandling av tidigare obehandlat DLBCL har utvärderats i pågående fas 3-studien POLARIX, i vilken effekt och säkerhet av pola-R-CHP jämförs med R-CHOP. Studien har uppskattat slutdatum 18 juni 2026 [9].

#### Metod

POLARIX är en internationell multicenterstudie som är randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad. Inklusionskriterier i studien var bland annat CD20-positiv DLBCL, ingen tidigare behandling mot lymfom, ålder 18-80 år, IPI 2-5 och eastern cooperative oncology group performance status<sup>17</sup>, ECOG, på 0-2. 1 063 patienter bedömdes avseende lämplighet för studien och av dessa bedömdes 184 inte lämpliga.

Totalt omfattar POLARIX 879 patienter vilkas randomisering stratifierades efter IPI (2 respektive 3-5), bulkig sjukdom (största tumöromvandlade området  $\geq 7,5$  cm) och geografisk region. Patienterna randomiserades till att antingen få pola-R-CHP eller R-CHOP i sex 21-dagarscykler följt av två ytterligare cykler med enbart rituximab. Dag ett under cykel ett till sex fick patienterna i pola-R-CHP-armen 1,8 mg polatuzumab vedotin per kilogram kroppsvikt och patienterna i R-CHOP-armen fick istället 1,4 mg vinkristin per kvadratmeter kroppsoarea. Utöver polatuzumab vedotin eller vinkristin fick patienterna i båda armarna dag ett under cykel ett till sex behandling med rituximab, cyklofosamid och doxorubicin i samma doser i båda armarna. Under de första sex cyklerna fick alla patienter behandling med prednison (dag ett till fem i varje cykel) och under dessa cykler fick patienterna även behandling med granulocytstimulerande medel.

#### Resultat

POLARIX primära effektmått är prövarbedömd progressionsfri överlevnad, PFS. PFS definierades som tid från randomisering till det som hände först av sjukdomsprogression, sjukdomsåterfall eller död oavsett orsak [10]. Sekundära effektmått innefattade bland annat komplett remission, CR, efter de åtta behandlingscyklerna och total överlevnad, OS. CR bedömdes genom blindad och oberoende bedömning av PET-CT<sup>18</sup> bilder.

Av de 879 patienterna i studien randomiserades 440 till pola-R-CHP-armen och 439 till R-CHOP-armen. Tabell 1 sammanfattar patientkaraktäristika i studien. Medianåldern i studien var 65 år (65 år i pola-R-CHP-armen och 66 år i R-CHOP-armen) och lite större andel av patienterna var äldre än 60 år i R-CHOP-armen (70 procent) än i pola-R-CHP-armen (68 procent). Patienter över 80 års ålder inkluderades inte i studien. Lite fler patienter hade ECOG 2 i R-CHOP-armen (17 procent) än i pola-R-CHP-armen (15 procent). Mediantid från diagnos till behandling skilde sig en dag mellan armarna och 88 procent respektive 86 procent av patienterna i pola-R-CHP- och R-CHOP-armarna fullföljde de åtta behandlingscyklerna. Lite fler patienter fick CNS-profylax och radioterapi i R-CHOP-armen än i pola-R-CHP-armen.

<sup>17</sup> Vid ECOG 2 klarar patienten inte förvärvsarbete men är uppegående och klarar sina aktiviteter i dagliga livet. ECOG 0-1 har mindre funktionsnedsättning och ECOG 3-4 har mer. ECOG 5 innebär avliden.

<sup>18</sup> Positronemissionstomografi kombinerad med datortomografi

Tabell 1 Patientkaraktäristika i POLARIX

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Pola-R-CHP (N=440)	R-CHOP (N=439)
Median age (range) — yr	65 (19–80)	66 (19–80)
Age category — no. (%)		
≤60 yr	140 (31.8)	131 (29.8)
>60 yr	300 (68.2)	308 (70.2)
Female sex — no. (%)	201 (45.7)	205 (46.7)
Geographic region — no. (%)†		
Western Europe, United States, Canada, and Australia	302 (68.6)	301 (68.6)
Asia	81 (18.4)	79 (18.0)
Rest of world	57 (13.0)	59 (13.4)
Ann Arbor stage — no. (%)‡		
I or II	47 (10.7)	52 (11.8)
III or IV	393 (89.3)	387 (88.2)
No. of extranodal sites — no. (%)		
0 or 1	227 (51.6)	226 (51.5)
≥2	213 (48.4)	213 (48.5)
Bulky disease — no. (%)‡§	193 (43.9)	192 (43.7)
ECOG performance status score — no. (%)¶		
0 or 1	374 (85.0)	363 (82.7)
2	66 (15.0)	75 (17.1)
Lactate dehydrogenase level — no. (%)		
Normal	146 (33.2)	154 (35.1)
Elevated	291 (66.1)	284 (64.7)
IPI score — no. (%)‡**		
2	167 (38.0)	167 (38.0)
3 to 5	273 (62.0)	272 (62.0)
Median time from initial diagnosis to treatment initiation (IQR) — days	26 (16.0–37.5)	27 (19.0–41.0)
Cell of origin — no./total no. (%)‡††		
Germinal-center B-cell–like subtype	184/330 (55.8)	168/338 (49.7)
Activated B-cell–like subtype	102/330 (30.9)	119/338 (35.2)
Unclassified	44/330 (13.3)	51/338 (15.1)
Double-expressor lymphoma — no./total no. (%)‡††	139/362 (38.4)	151/366 (41.3)
Double-hit or triple-hit lymphoma — no./total no. (%)‡††	26/331 (7.9)	19/334 (5.7)

\* A complete list of the demographic and clinical characteristics at baseline is provided in Table S8. IQR denotes interquartile range; pola-R-CHP polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone; and R-CHOP rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

† This variable was a stratification factor.

‡ Stages range from I to IV, with higher stages indicating more extensive disease.

§ Bulky disease was defined as the presence of one or more lesions that were 7.5 cm or larger in greatest dimension.

¶ Patients were to have a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 to 2 (on a 5-point scale, with higher numbers indicating greater disability). ECOG performance status was not reported for 1 patient in the R-CHOP group.

|| The lactate dehydrogenase level was not reported for 3 patients in the pola-R-CHP group and for 1 patient in the R-CHOP group.

\*\* An International Prognostic Index (IPI) score indicates low (0 or 1), low-intermediate (2), high-intermediate (3), or high (4 or 5) risk of a poor outcome on the basis of a scoring system that gives one point for each of the following risk factors: age older than 60 years, 1 or more extranodal areas of disease, an ECOG performance status score of 2 or higher, a lactate dehydrogenase level above the upper limit of the normal range, and Ann Arbor stage III or IV disease.

†† Testing was performed at a central laboratory. Assessments of the cell-of-origin subtype were performed with the use of the NanoString Lymph2Cx assay. Immunohistochemical analysis of MYC and BCL2 protein expression was performed for the assessment of double-expressor lymphoma. Tests for the presence of rearrangements in MYC, BCL2, BCL6, or a combination of these were performed for the assessment of double-hit and triple-hit lymphoma. Percentages are based on the population of patients who had centrally reported results; patients who did not have baseline tumor-tissue samples or who had test failures were not included.

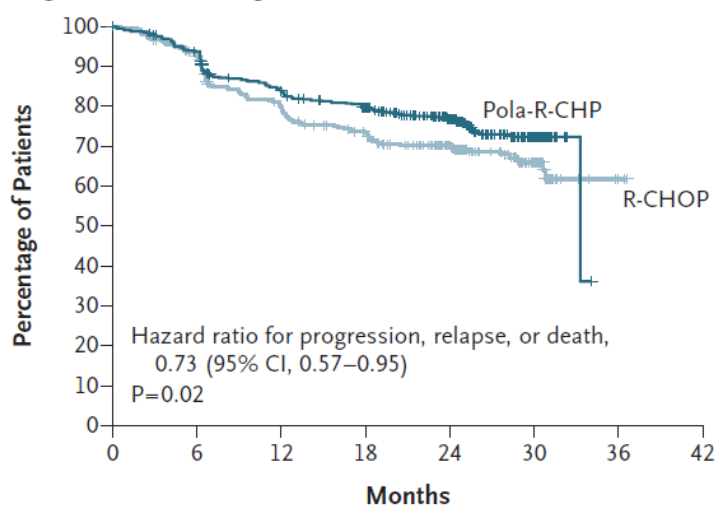
I artikeln av Tilly et al. [4] presenteras resultat från ett datauttag den 28 juni 2021. Data från detta datauttag är omogna för PFS och OS. Medianuppföljningstiden i detta datauttag var 28 månader. Resultat från detta datauttag sammanfattas i Tabell 2. PFS för patienter med tidigare obehandlat DLBCL var statistiskt signifikant längre i pola-R-CHP-armen än i R-CHOP-armen. Ingen statistiskt signifikant skillnad uppmättes avseende OS mellan studiearmarna. Författarna skriver att uppföljningstiden i studien inte var tillräckligt lång för att skillnaden i PFS skulle ge skillnad i OS. Författarna anger också att tillkomst av nya effektiva behandlingar för R/R DLBCL skulle kunna förklara avsaknaden av skillnad i OS mellan armarna. Kaplan Meier-kurvor från datauttaget 28 juni 2021 för respektive behandlingsarms PFS och OS presenteras i Figur 3 och Figur 4.

Tabell 2 Resultat från POLARIX datauttag 28 juni 2021

	Pola-R-CHP (N=440)	R-CHOP (N=439)
<b>Progressionsfri överlevnad, PFS</b>		
Patienter med händelse	107 (24,3%)	134 (30,5%)
Hasardkvot (95% CI)	0,73 (0,57 - 0,95)	
P-värde	0,02	
<b>Total överlevnad, OS</b>		
Avlidna	53 (12,0%)	57 (13,0%)
Hasardkvot (95% CI)	0,94 (0,65 - 1,37)	
P-värde	0,75	

Figur 3 Progressionsfri överlevnad, PFS, från POLARIX datauttag 28 juni 2021

**A Investigator-Assessed Progression-free Survival**

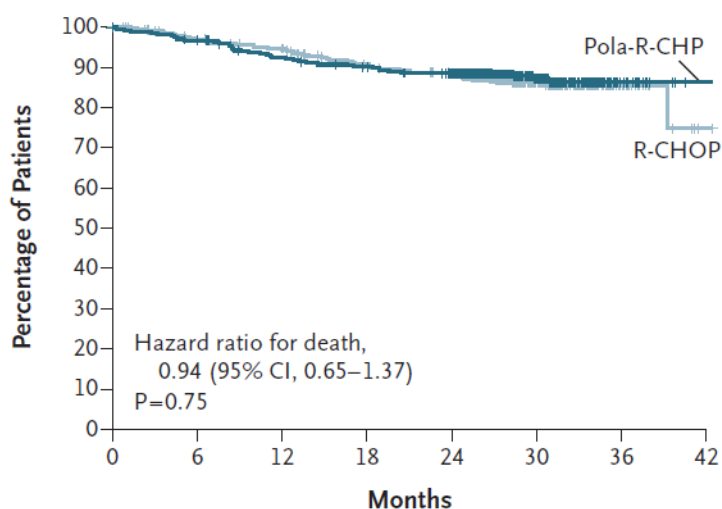


**No. at Risk**

Pola-R-CHP	440	404	353	327	246	78	NE	NE
R-CHOP	439	389	330	296	220	78	3	NE

Figur 4 Total överlevnad, OS, från POLARIX datauttag 28 juni 2021

**D Overall Survival**



**No. at Risk**

Pola-R-CHP	440	423	397	384	362	140	15	1
R-CHOP	439	414	401	376	355	132	20	1

Avseende CR efter behandling uppmättes ingen statistiskt signifikant skillnad mellan pola-R-CHP-armen och R-CHOP-armen (78 procent respektive 74 procent, P-värde 0,16).

För datauttaget 28 juni 2021 gjordes även utforskande analyser av PFS hos subgrupper av patienter. Ingen fördel med pola-R-CHP jämfört med R-CHOP uppmättes för patienter upp till 60 år gamla (271 st), patienter med IPI 2 (334 st), patienter med buldig sjukdom (385 st) och patienter med DLBCL av germinalcenter B-cellsliknande typ (352 st). Heterogeniteten i effekt på PFS bedömes behöva studeras närmare i framtida studier.

Vid datauttaget 28 juni 2021 hade en del patienter i båda armarna fått påföljande behandling mot DLBCL utanför POLARIX protokoll, se Tabell 3.

Tabell 3 Antal patienter som fått lymfombehandling påföljande POLARIX protokoll från datauttag 28 juni 2021

	Pola-R-CHP (N=440)	R-CHOP (N=439)
Fått minst en lymfombehandling	99 (22,5%)	133 (30,3%)
Fått minst en strålbehandling	41 (9,3%)	57 (13,0%)
Fått stamcellstransplantation	17 (3,9%)	31 (7,1%)
Fått CAR-T behandling	9 (2,0%)	16 (3,6%)

Sedan artikelns publikation har ett till datauttag ur POLARIX-studien gjorts. Detta datauttag gjordes i juni 2022 och TLV har av företaget fått ta del av viss information från datauttaget. Data från detta datauttag är fortfarande omogna för PFS och OS. I detta datauttag var medianuppföljningstiden för OS [---] månader i pola-R-CHP-armen och [---] månader i R-CHOP-armen. För PFS var medianuppföljningstiden [---] månader i båda armarna. I Tabell 4 är statistik från detta datauttag sammanställt enligt samma uppställning som datauttaget i juni 2021 sammanstälts i Tabell 2.

[.....]  
 [.....] Kaplan Meier-kurvor för datauttaget i juni 2022 för respektive behandlingsarms PFS och OS presenteras i Figur 5 och Figur 6.

Tabell 4 Resultat från POLARIX datauttag juni 2022

	Pola-R-CHP (N=440)	R-CHOP (N=439)
<b>Progressionsfri överlevnad, PFS</b>		
Patienter med händelse	[-----]	[-----]
Hasardkvot (95% CI)	[-----]	
P-värde	[-----]	
<b>Total överlevnad, OS</b>		
Avlidna	[-----]	[-----]
Hasardkvot (95% CI)	[-----]	
P-värde	[-----]	

*Figur 5 Progressionsfri överlevnad, PFS, från POLARIX datauttag juni 2022*

Figuren belagd med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

*Figur 6 Total överlevnad, OS, från POLARIX datauttag juni 2022*

Figuren belagd med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

#### **Oönskade händelser [4]**

I artikeln framförs att den övergripande säkerhetsprofilen var liknande i båda armarna och att biverkningarna som noterades huvudsakligen var liknande både avseende sort och incidens, se Tabell 5. Allvarliga biverkningar rapporterades för 34 procent av patienterna i pola-R-CHP-armen och för 31 procent av patienterna i R-CHOP-armen. De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 var neutropeni (28 procent i pola-R-CHP-armen och 31 procent i R-CHOP-

armen), febril neutropeni (14 procent respektive 8 procent) och anemi (12 procent respektive 8 procent). Biverkningar som ledde till döden skedde hos 13 patienter i pola-R-CHP-armen och hos 10 patienter i R-CHOP-armen. På grund av biverkningar avbröt totalt 27 patienter i pola-R-CHP-armen och 29 patienter i R-CHOP-armen behandling med minst ett läkemedel i de utvärderade läkemedelskombinationerna. Av dessa patienter avbröt 19 behandling med polatumab vedotin och 22 behandling med vinkristin.

Tabell 5 De vanligaste biverkningarna i POLARIX datauttag juni 2021

Adverse Event	Pola-R-CHP (N= 435)		R-CHOP (N= 438)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Peripheral neuropathy†	230 (52.9)	7 (1.6)	236 (53.9)	5 (1.1)
Nausea	181 (41.6)	5 (1.1)	161 (36.8)	2 (0.5)
Neutropenia	134 (30.8)	123 (28.3)	143 (32.6)	135 (30.8)
Diarrhea	134 (30.8)	17 (3.9)	88 (20.1)	8 (1.8)
Anemia	125 (28.7)	52 (12.0)	114 (26.0)	37 (8.4)
Constipation	125 (28.7)	5 (1.1)	127 (29.0)	1 (0.2)
Fatigue	112 (25.7)	4 (0.9)	116 (26.5)	11 (2.5)
Alopecia	106 (24.4)	0	105 (24.0)	1 (0.2)
Decreased appetite	71 (16.3)	5 (1.1)	62 (14.2)	3 (0.7)
Pyrexia	68 (15.6)	6 (1.4)	55 (12.6)	0
Vomiting	65 (14.9)	5 (1.1)	63 (14.4)	3 (0.7)
Febrile neutropenia	62 (14.3)	60 (13.8)	35 (8.0)	35 (8.0)
Headache	56 (12.9)	1 (0.2)	57 (13.0)	4 (0.9)
Cough	56 (12.9)	0	53 (12.1)	0
Decreased weight	55 (12.6)	4 (0.9)	52 (11.9)	1 (0.2)
Asthenia	53 (12.2)	7 (1.6)	53 (12.1)	2 (0.5)
Dysgeusia	49 (11.3)	0	57 (13.0)	0

\* Shown are the most common adverse events, which were defined as adverse events of any grade that occurred in at least 12% of the patients in either treatment group. These adverse events are *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 24.0, preferred terms. Adverse events of any grade were reported in 426 patients (97.9%) in the pola-R-CHP group and in 431 patients (98.4%) in the R-CHOP group; adverse events of grade 3 or higher in 264 (60.7%) and 262 (59.8%), respectively; serious adverse events in 148 (34.0%) and 134 (30.6%), respectively; and adverse events of grade 5 in 13 (3.0%) and 10 (2.3%), respectively.

† Peripheral neuropathy includes the following preferred terms from the system organ class of peripheral neuropathy: peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, paresthesia, hypoesthesia, polyneuropathy, peripheral motor neuropathy, dysesthesia, neuralgia, peripheral sensorimotor neuropathy, hypotonia, hyporeflexia, neuromyopathy, ear paresthesia, peroneal nerve palsy, and skin burning sensation.

## TLV:s diskussion

POLARIX är en pågående relativt stor klinisk studie i vilken effekt och klinisk säkerhet jämförs för pola-R-CHP och R-CHOP för patienter med tidigare obehandlat DLBCL. TLV bedömer att studien har hög kvalitet. Studien har visat statistiskt signifikant effektfördel i PFS för behandling av tidigare obehandlat DLBCL med pola-R-CHP jämfört med R-CHOP. Studien har inte visat statistiskt signifikant effektfördel i OS.

Populationen i studien begränsades bland annat till patienter med ålder 18-80 år, IPI 2-5 och ECOG 0-2. Studien omfattade således inte alla patienter med tidigare obehandlat DLBCL.

Dnr 1261/2022



TLV:s kliniska expert har kommenterat att populationen i studien i stort är en högriskgrupp. Experten har förklarat att högriskgrupp betyder att det är svårare att behandla patienterna men om CR uppnås och patienten är progressionsfri under två år så är den förväntade överlevnaden oberoende av den ursprungliga riskgruppen. Vidare har experten informerat om att 85 procent av DLBCL-patienterna har ECOG 0–2. TLV bedömer att tolkningen av studiens resultat bör begränsas till den studerade populationen.

European Medicines Agency, EMA, bedömde att de två behandlingsarmarna generellt var väl balanserade vad gäller demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart [5]. TLV:s kliniska expert bedömer att patientkaraktäristika i studien liknar svenska förhållanden för patienter med tidigare obehandlat DLBCL. Experten har noterat att det är ganska många som har minst två extranodala manifestationer, men att det kan vara naturligt med tanke på IPI i studien. Experten bedömer att åldersfördelningen i studien är representativ för de patienter i Sverige som insjuknar i DLBCL och som är aktuella för kurativt syftande behandling. Enligt experten förklaras troligen den relativt låga medianåldern i studien (jämfört med alla patienter som insjuknar i DLBCL, se sidan 1) av att patienter äldre än 80 år inte inkluderades i studien, men experten har uppgett att en stor andel av patienterna äldre än 80 år inte får kurativ behandling (såsom R-CHOP). Med stöd av TLV:s kliniska expert bedömer TLV att karaktäristika i studien är representativa för svenska förhållanden hos den studerade populationen.

I studien gjordes utforskande analyser av PFS hos subgrupper av patienter. Gällande subgruppsanalyserna har TLV:s kliniska expert noterat att pola-R-CHP jämfört med R-CHOP verkar göra mest nytta för de patienter där man normalt har lite sämre effekt av behandling, men att detta kan vara en slumpvariation eftersom det endast ses hos en del subgrupper med sämre prognos. TLV bedömer att eventuell tolkning av subgruppsanalyserna av PFS bör göras med mycket stor försiktighet.

Gällande säkerhetsrisker med pola-R-CHP jämfört med R-CHOP har EMA bedömt att inga stora skillnader i säkerhetsrisker har upptäckts i studien [10]. TLV:s kliniska expert bedömer att biverkningarna i R-CHOP-armen i studien stämmer med expertens uppfattning av R-CHOPs biverkningar. Vid jämförelse av behandlingsarmarnas biverkningar har experten noterat att neutropen feber var vanligare i pola-R-CHP-armen, trots att det var ungefär lika vanligt med neutropeni i båda armarna.

I nuläget finns polatuzumab vedotin i kombination med rituximab och bendamustin, pola-RB, i behandlingsarsenalen för R/R DLBCL. I vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom rekommenderas behandlingsregimerna pola-RB, R-GEMOX och R-IME för patienter med R/R DLBCL som inte är aktuella för högdosbehandling, men som är i gott allmäntillstånd. I vårdprogrammet står att ”Någon inbördes prioritering mellan dessa regimer kan inte göras, utan de bedöms vara likvärdiga.”<sup>19</sup> [3] och TLV:s kliniska expert håller med om detta. Experten bedömer att om pola-R-CHP var första linjens behandling av DLBCL så skulle polatuzumab vedotin troligen inte ges mot R/R DLBCL, men RB skulle nog vara kvar som ett alternativ.

**TLV:s bedömning:** Studien har visat statistisk signifikant och kliniskt relevant effektfördel i utfallsmåttet PFS för behandling av tidigare obehandlat DLBCL med pola-R-CHP jämfört med R-CHOP. Studien har inte visat effektfördel i utfallsmåttet OS. TLV:s bedömning omfattar endast patientpopulationen i studien.

<sup>19</sup> Denna formulering står även i version 6.0 av vårdprogrammet



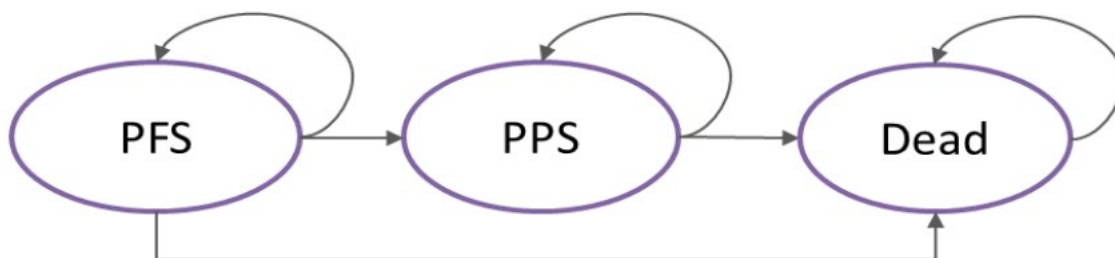
### 3 Hälsoekonomi

Företaget har utvecklat en kostnadseffektivitetsmodell som består av tre hälsotillstånd; progressionsfri, progression och död. Patienterna är inledningsvis i det progressionsfria tillståndet och rör sig olika hastigt mellan tillstånden beroende på om de i första linjen behandlas med pola-R-CHP eller R-CHOP. Analysen görs med metoden mixture cure, vilket innebär att en del av patienterna betraktas som botade av behandlingen och därmed har samma mortalitet som normalbefolkningen. Överlevnaden vid varje tidsperiod beräknas som ett vägt genomsnitt av normalbefolkningens överlevnad och överlevnaden bland patienterna som inte uppnår bot.

Patienterna har samma bakgrundskaraktäristika som i POLARIX. Dessa karaktäristika speglar således inte alla patienter i Sverige med tidigare obehandlat DLBCL.

Tidsperspektivet är patienternas livstid.

Figur 7 Företagets hälsoekonomiska modell



PFS=progression free-survival, PPS=post progression survival

#### TLV:s bedömning:

Att endast ha ett tillstånd för de patienter som har progredierat innebär heterogenitetsproblem, då patienterna kan uppnå bot och bli relativt friska på andra linjens behandling eller vara mycket sjuka.

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

POLARIX med datauttag juni 2022 är den primära källan för modellens kliniska effekt.

Kaplan Meier-skattningarna för PFS (se figur 5) från POLARIX används fram till månad 42. Efter månad 42 fram till månad 60 förlängs Kaplan Meier-skattningarna i båda armarna enligt en klinisk studie, GOYA, i vilken R-CHOP studeras mot komparator [11]. R-CHOP-armen i GOYA matchas enligt bakgrundskaraktäristika för de patienter i båda armarna av POLARIX som ännu inte erfarit en PFS-händelse. Efter månad 60 extrapoleras PFS med en generaliserad gamma mixture cure-modell kalibrerad mot data från månad 0 till 60. Företagets val av generaliserad gamma beror på att den har bäst statistisk passform till Kaplan Meier-estimaterna mätt med AIC och BIC.

Andelen botade i PFS-estimeringen (73 procent för pola-R-CHP och 64 procent för R-CHOP) används i estimeringen av OS i en mixture cure-modell med Kaplan Meier-estimaterna för OS i POLARIX som grund. För dessa patienter antas att mortaliteten är som för normalbefolkningen med stöd i två publikationer [12, 13] och en brittisk databas<sup>20</sup>. Extrapolering med

<sup>20</sup> Haematological Malignancy Research Network (HMRN) database

generaliserad gamma valdes för OS eftersom den dels användes vid extrapolering av PFS, dels har en bra statistisk passform till Kaplan-Meier-estimat.

*Figur 8 Kaplan Meier-estimat från POLARIX kompletterad med matchning av data från GOYA fram till månad 60 samt extrapolering över modellens tidshorisont*

Figuren belagd med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

Validering av modelleringarna mot data med längre uppföljning gjordes mot en publikation med data från svenska lymfomregistret med upp till 10 års uppföljning av nydiagnostiserade patienter med DLBCL där kurativ intention finns [6]. I en annan publikation med data från British Columbia, Kanada, mellan 2001 och 2019 följdes patienter med DLBCL behandlade med R-CHOP upp i som mest tio år [14]. Modellerad PFS har bra samstämmighet så långt som det finns data i de externa studierna. OS däremot är betydligt högre i modelleringen än i de externa studierna. Så är dock också fallet under den första perioden när det finns Kaplan-Meier-estimat från POLARIX. Företagets förklaring till detta är att äldre data med längre uppföljningstid innefattar endast patienter som inte har haft tillgång till senare tids nya läkemedel i senare linjer, ex CAR-T.

### **TLV:s diskussion**

Företagets modellering av progressionsfri överlevnad mellan månad 42-60 med R-CHOP-data från en annan klinisk studie leder till det ologiska resultatet att den modellerade PFS-kurvan försämras för R-CHOP-armen men förbättras för Polivy-armen. TLV använder sig därför enbart av data från POLARIX i modelleringen av PFS. Med företagets metod har pola-R-CHP en effektfördel i form av lägre hasard varje vecka i över tio år.

Botandelarna (73 respektive 64 procent) är något som endogent skapas i företagets modell. Det är otydligt vilken medicinsk tolkning man kan ge dessa resultat. Första linjens behandling pågår under max 5 månader. Efter 6 månader finns en tydlig skillnad mellan armarna i PFS. Vid samband mellan PFS och OS borde en skillnad ha visats i OS efter en viss tid. I studiedata finns dock trots runt 4 års uppföljning ingen skillnad mellan läkemedelskombinationerna vad gäller OS. Skillnad i efterföljande behandling mellan armarna kan bidra till att ingen skillnad i OS finns. Enligt TLV:s kliniska expert kan en förklaring till att en skillnad i PFS, men inte i OS visas vara att patienterna som får senare recidiv blir svårare att behandla. Det kan vara ett rimligt antagande att det inte går att dra någon slutsats om skillnad i OS, men skillnad i PFS.

Figur 9 Kaplan Meier-estimat från POLARIX och extrapolering över modellens tidshorisont i TLV:s grundscenario

Figuren belagd med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

**TLV:s bedömning:** Estimering av PFS görs enligt företagets antaganden bortsett från att data från GOYA exkluderas från modelleringen och ingen effektfördel antas efter månad 42. Ingen skillnad i OS antas.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data över hälsorelaterad livskvalitet hämtades in i POLARIX med bland annat EQ-5D-5L. Företaget använder dock livskvalitetsdata från den tidigare nämnda studien GOYA där R-CHOP jämfördes med komparator<sup>21</sup>. De fördelar företaget anger för GOYA i detta avseende är att den har längre uppföljningstid och att EQ-5D-resultaten i GOYA mer liknar resultaten från andra studier inom lymfomområdet. Kliniska experter som företaget har varit i kontakt med uppgav att nyttovikten är för hög i datan för POLARIX i det progredierade tillståndet som var 0,85 med EQ-5D-5L och 0,78 med EQ-5D-3L. I progressionsfritt tillstånd var nyttovikten från POLARIX med EQ-5D-3L 0,82. Nyttovikterna i GOYA viktade till inklusionskriterierna i POLARIX var 0,82 i progressionsfritt tillstånd och 0,73 i progression.

Patienter som är progressionsfria antas efter två år ha samma hälsorelaterade livskvalitet som normalbefolkningen.

**TLV:s bedömning:** Nyttovikterna från GOYA har de fördelar företaget beskriver ovan. Men nyttovikterna från POLARIX har något mer aktuell data, vilket är en fördel på grund av att behandlingar har utvecklats och möjlighet till bot i andra linjen har ökat. Det är också en fördel med konsistens mellan effektdata och data över hälsorelaterad livskvalitet, vilket uppnås när de kommer från samma studie.

TLV har svårt att avgöra vilken nyttovikt som är lämpligast att använda i progression och använder därför ett genomsnitt av vikterna från POLARIX och GOYA, 0,75.

<sup>21</sup> Gazyvaro (obinutuzumab), cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlen

Läkemedelspriserna som används för Polivy i denna utvärdering är 22 885,15 kr för 30 mg och 106 797,38 kr för 140 mg. Doseringen av Polivy är viktberoende (1,8 mg/kg kroppsvikt). Läkemedelskostnaden per patient och 21-dagarscykel med dessa priser framgår av nedanstående tabell. Polivy ges i högst sex cykler.

Tabell 6 Läkemedelskostnad för Polivy med företagets pris

Vikt	Förpackning	Pris per 21-dagarscykel
>33≤50 kg	3x30 mg	68 655
>50≤67 kg	4x30 mg	91 541
>67≤78 kg	1x140 mg	106 797
>78≤83 kg	5x30 mg	114 426
>78≤94 kg	1x30+1x140 mg	129 683
>94≤100 kg	6x30 mg	137 311
>94≤111 kg	2x30+1x140 mg	152 568
>111≤117 kg	7x30 mg	160 196

I företagets grundscenario är inte någon kassation inkluderad, vilket betyder att den mängd läkemedel i en förpackning som inte används av en patient sparas till en annan. Kostnaden per patient och dos blir i det scenariot därmed samma som milligrampriset multiplicerat med 1,8 och patienternas genomsnittsvikt. Det är ingen skillnad på milligrampriset mellan de båda styrkorna av Polivy, 30 mg och 140 mg.

Kostnaden för rituximab, doxorubicin och prednison är likvärdig mellan de båda behandlingarna. De tre läkemedlen ges i samma dosering i båda regimerna (doxorubicin och prednison i sex cykler, rituximab i åtta cykler). Vinkristin som endast förekommer i jämförelsearmen har en mycket låg läkemedelskostnad. Läkemedelskostnaden per 21-dagarscykel för första linjensbehandling i företagets grundscenario i båda behandlingsarmarna framgår av tabellen nedan.

Tabell 7 Läkemedelskostnad för kombinationerna med företagets pris

		Kostnad per cykel (1-6), kr	Kostnad per cykel (7-8), kr
<b>pola-R-CHP</b>	<b>Total</b>	117 744	12 186
	polatuzumab	104 247	-
	rituximab	12 186	12 186
	cyklofosfamid	918	-
	doxorubicin	378	-
	prednison	16	-
<b>R-CHOP</b>	<b>Total</b>	13 990	12 186
	rituximab	12 186	12 186
	cyklofosfamid	918	-
	doxorubicin	378	-
	vinkristin	493	-
	prednison	16	-

I POLARIX var det knappt någon skillnad i behandlingens längd mellan regimerna. Den totala kostnaden blir därför närmast identisk bortsett från skillnaden att Polivy ges i ena regimen och vinkristin i den andra.

Enligt företaget kommer fler patienter att botas vid behandling med pola-R-CHP i första linjen jämfört med R-CHOP och därmed behöver färre patienter efterföljande behandling. Användningen av efterföljande behandling i POLARIX är utgångspunkt för beräkning av hur stor denna kostnad blir. Företaget har låtit patienter vars efterföljande behandling klassificeras som "kliniska provningar" eller "övrigt" få kostnader enligt ett vägt genomsnitt av de i

statistiken klassificerade efterföljande behandlingarna<sup>22</sup>. Skillnaden i kostnad för efterföljande behandling är stor i företagets modell till fördel för pola-R-CHP. Det är skillnaden i andelen patienter som får CAR-T-behandling som står för den klart största kostnadsskillnaden mellan behandlingsarmarna.

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnaden som används i modellen är 6 037 kronor var tredje vecka under behandlingsperioden.

Kostnader för uppföljning av patienten i form av läkarbesök och tester är en betydande kostnad i modellen. Företaget har frågat brittiska experter om vårdutnyttjande före och efter progression. De kostnader som framkommer utifrån denna information är 1 615 kronor per vecka under den primära behandlingen, 205 kronor per vecka vid progressionsfritt tillstånd efter avslutad behandling och 4 820 kronor per vecka efter progression. Dessutom antas en engångskostnad vid progression om 36 000 kronor. Efter två år som progressionsfri antar företaget att vårdkostnaderna upphör. Det är mycket stor skillnad på progressionsfritt och progredierat hälsotillstånd vad gäller resursutnyttjande i företagets modell, vilket främst beror på skillnad i antalet sjukhusinläggningar. TLV:s kliniska expert anser att det är en rimlig utgångspunkt för beräkningarna. Det skapar en stor kostnadsmässig fördel för pola-R-CHP. Men de patienter som har progredierat på första linjens behandling, men ändå lever under lång tid till följd av framgångsrik andra linjens behandling kan förväntas vara i behov av det höga vårdutnyttjandet endast under en begränsad tid. Företaget har inte tagit hänsyn till detta i modellen. TLV:s kliniska expert och även företaget instämmer med ovanstående resonemang. Företaget minskar därför kostnaderna för stödjande vård i progression med 30 procent från deras grundantagande.

#### **TLV:s bedömning:**

Kostnad för kassation bör inkluderas då doseringen är viktberoende och det endast finns två förpackningsstorlekar.

Den mycket stora skillnaden i kostnader för efterföljande behandling baseras nästan enbart på skillnader i användning av CAR-T. I POLARIX var skillnaden dock bara två procentenheter i andelen randomiserade som fick efterföljande behandling med CAR-T. Kostnadsskillnaden förefaller överdrivas i modellen. TLV beräknar kostnaden för efterföljande behandling med samma utgångspunkt som företaget, det vill säga användningen i POLARIX. TLV har inkluderat alla efterföljande behandlingar för alla patienter som gavs inom ramen för POLARIX, förutom de som gick till kliniska prövningar eller ”övrigt”. TLV kan inte tilldela en kostnad att patienter går till kliniska prövningar som efterföljande behandling. Inte heller ”övrigt”-gruppen går att ge en kostnad. Det enda vi vet är att ”övrigt”-posten just inte är de i statistiken klassificerade behandlingarna, såsom CAR-T, stamcellstransplantation, rituximab. Det är inte logiskt att låta ”övrigt”-gruppen få samma kostnad som de klassificerade.

TLV har utifrån hur modellen är konstruerad svårt att bedöma om 30 procent är en lämplig reduktion i förhållande till företagets grundscenario. Känslighetsanalys görs även med 50 procent.

<sup>22</sup> Autolog stamcellstransplantation, Allogen stamcellstransplantation, CAR-T, Platinum salvage therapy+rituximab, Platinum salvage therapy, Kemoterapi+rituximab, Kemoterapi, Rituximab, Polatumumab+rituximab.

## 4 Resultat

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patientkaraktäristika som i POLARIX.
- PFS och OS modelleras i mixture cure-modell baserad i huvudsak på Kaplan-Meier-estimat från POLARIX. PFS i båda armarna förlängs med data från en annan klinisk studie där R-CHOP ingick.
- Andelarna som enligt mixture cure-modellen är botade (73 procent med pola-R-CHP och 64 procent med R-CHOP) har samma överlevnad som normalbefolkningen.
- Ingen läkemedelskassation.
- Inga uppföljningskostnader efter två år som progressionsfri.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 8 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat framgår

	Polivy	R-CHOP	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad i första linjen	701 366	100 328	601 038
varav Polivy eller vinkristin	601 278	2 792	598 486
Efterföljande läkemedelskostnader och kostnader för stamcellstransplantation	197 652	392 502	-194 850
Stödande vård	404 505	547 598	-143 093
Övriga vårdkostnader	121 360	120 387	973
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>1 424 883</b>	<b>1 160 815</b>	<b>264 068</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	16,01	14,25	1,77
Levnadsår (odiskonterat)	18,81	18,20	0,61
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>9,84</b>	<b>9,50</b>	<b>0,34</b>
Kostnad per vunnet levnadsår			714 874
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>784 019</b>

#### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 9 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenario inom parentes)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		264 068	0,34	784 019
Tidshorisont (livstid, som mest 60 år)	30 år	270 976	0,31	862 919
Ålder (spridning som i POLARIX, genomsnitt 63 år)	Endast de som är 63 år	262 233	0,34	765 093
	Endast de som är 69 år	285 017	0,26	1 096 953

Överlevnad för botade jämfört med normalbefolkningen (samma)	Hasardkvot 1,05	266 300	0,33	807 778
Nyttovikter (från GOYA)	Från POLARIX	264 068	0,30	867 137
Extrapolering av PFS och OS (generaliserad gamma)	Exponential	316 825	0,43	742 285
	Log-normal	413 366	0,48	865 231
	Gompertz	238 630	0,62	385 283
	Gamma	361 498	0,52	698 467
Vialdelning (100%)	0 %	306 829	0,34	910 976
IPI (2-5)	3-5	275 436	0,75	365 526

## 4.2 TLV:s grundscenario

### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- PFS-modellering enbart med extrapolerad POLARIX-data utan data från GOYA.
- Ingen skillnad i OS mellan behandlingsarmarna.
- Hälsorelaterad livskvalitet i progression med ett genomsnitt av data från POLARIX och GOYA.
- Ingen vialdelning.
- Kostnader för efterföljande behandling enligt användning i POLARIX. Ingen kostnad för efterföljande behandling i kliniska prövningar eller efterföljande behandling som inte går att klassificera.

### 4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 10 Resultat i TLV:s grundscenario

	Polivy	R-CHOP	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad i första linjen	753 990	108 627	645 363
varav Polivy eller vinkristin	646 335	3 709	642 626
Efterföljande läkemedelskostnader och kostnader för stamcellstransplantation	115 813	219 933	-104 120
Stödjande vård	400 510	583 572	-183 062
Övriga vårdkostnader	121 537	119 782	1 756
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>1 391 850</b>	<b>1 031 913</b>	<b>359 937</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	15,92	14,39	1,53
Levnadsår (odiskonterat)	18,63	18,63	0
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>9,84</b>	<b>9,78</b>	<b>0,06</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>5 987 145</b>

### 4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

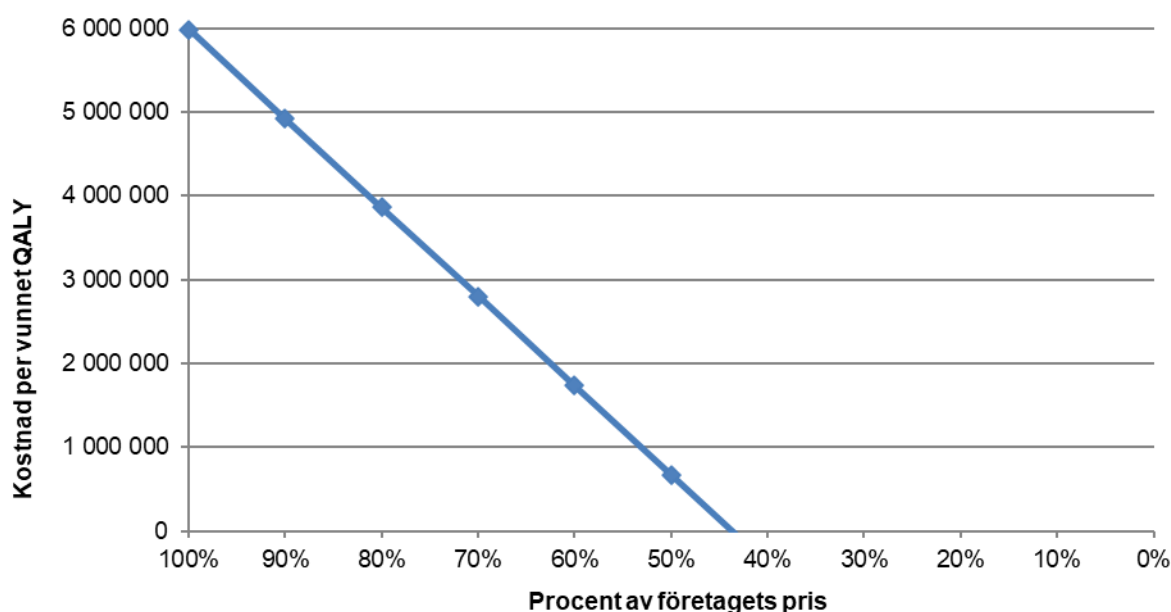
Tabell 11 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenario inom parentes)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		359 937	0,06	5 987 145

Tidshorisont (livstid, som mest 60 år)	40 år	362 781	0,06	6 130 584
Ålder (spridning som i POLARIX, genomsnitt 63 år)	Endast de som är 63 år	357 533	0,06	5 869 361
	Endast de som är 69 år	388 557	0,05	7 674 339
Överlevnad för botade jämfört med normalbefolkningen (samma)	Hasardkvot 1,05	363 037	0,06	6 143 718
Nyttovikter i progression (genomsnitt från GOYA och POLARIX)	Från GOYA	359 937	0,08	4 288 113
	Från POLARIX	359 937	0,04	9 916 087
Extrapolering av PFS och OS (generaliserad gamma)	Log-normal	356 446	0,06	5 812 441
	Gompertz	350 861	0,06	5 936 051
Vialdelning (0%)	100 %	316 368	0,06	5 262 418
Reduktion av kostnad för stödjande vård i tillståndet progression (30%)	50%	412 293	0,06	6 858 028

#### 4.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 10 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i TLV:s grundscenario



#### 4.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i den långsiktiga effektskillnaden mellan pola-R-CHP och R-CHOP är mycket hög. Underlaget kan inte bilda en grund för att modellera en skillnad i OS mellan behandlingsarmarna även om framtida uppföljningar skulle kunna visa en skillnad i OS. Vad gäller PFS finns osäkerhet kring hur den skillnad som uppmättes under POLARIX utvecklas över tid.

Därutöver är kostnadsskillnaden mellan hälsotillstånden den främsta osäkerheten i den hälsoekonomiska modellanalysen. Skälet är att det råder osäkerhet om dels skattning av tiden som patienterna i respektive behandlingsarm är progressionsfria eller i progression, dels kostnaderna för sjukvårdsresurser i de båda tillstånden.



Även omfattningen och kostnaderna för efterföljande behandling liksom nyttovikterna i progression är osäkerhetsfaktor som har påverkan på resultatet.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög.

### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget bedömer att [---] patienter årligen kommer att behandlas med pola-R-CHP, vilket vid företagets pris innebär en årlig försäljning av Polivy om [---] miljoner kronor.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Polivy (polatuzumab vedotin) i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin och prednison (pola-R-CHP) vid indikationen vuxna patienter med tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Relevant jämförelsealternativ utgörs av R-CHOP. I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY 6 miljoner kronor. Osäkerheten i resultaten är mycket hög och beror främst på antaganden om relativ effekt på lång sikt. Beräkningen är gjord på en patientpopulation som i genomsnitt är 63 år som endast inkluderar patienter med ECOG 0-2 samt Ipi 2-5.

## 5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England rekommenderar pola-R-CHP vid obehandlad DLBCL vid IPI 2-5 om det framförhandlade konfidentiella avtalet följs. NICE konstaterar att de som får pola-R-CHP får längre tid innan sjukdomen förvärras än med nuvarande standardbehandling R-CHOP, men att det är osäkert om livet förlängs. Kostnads-effektivitetsestimaten är lägre än vad NICE brukar betrakta som kostnadseffektivt.

## 6 Referenser

---

- [1] "Internetmedicin, Hans Hagberg. (2022, 2022-11-16). Diffust storcelligt B-cellslymfom. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/diffust-storcelligt-b-cellslymfom-dlbcl/>."
- [2] "Socialstyrelsen. (2018, 2022-11-16). *Cancer i siffror 2018*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>."
- [3] "Regionala cancercentrum i samverkan, "Nationellt vårdprogram aggressiva B-cellslymfom v5.0", 2021. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf>."
- [4] H. Tilly *et al.*, "Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *N Engl J Med*, vol. 386, no. 4, pp. 351-363, Jan 27 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
- [5] "EMA, "Polivy, EPAR - Produktinformation", 2021. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_sv.pdf)."
- [6] S. Harrysson *et al.*, "Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden," *Blood Cancer J*, vol. 11, no. 1, p. 9, Jan 7 2021, doi: 10.1038/s41408-020-00403-1.

- [7] "Regionala cancercentrum i samverkan, "Nationella kvalitetsregistret för lymfom, Årsrapport nationellt kvalitetsregister, Diagnosår: 2000 - 2020", 2021. ."
- [8] "Regionala cancercentrum i samverkan, "Nationellt vårdprogram aggressiva B-cellslymfom v6.0", 2023. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/varldprogram/nationellt-varldprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf>."
- [9] "ClinicalTrials. (25 november 2022). "A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX)". Available: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274492>."
- [10] "EMA, "CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Polivy", EMA/CHMP/149198/2022."
- [11] L. H. Sehn *et al.*, "A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA," *J Hematol Oncol*, vol. 13, no. 1, p. 71, Jun 6 2020, doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.
- [12] L. H. Jakobsen *et al.*, "Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study," *J Clin Oncol*, vol. 35, no. 7, pp. 778-784, Mar 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.70.0765.
- [13] 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," *J Clin Oncol*, vol. 32, no. 10, pp. 1066-73, Apr 1 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.51.5866.
- [14] L. H. Sehn and G. Salles, "Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *N Engl J Med*, vol. 384, no. 9, pp. 842-858, Mar 4 2021, doi: 10.1056/NEJMra2027612.