

Medicinrådets anbefaling
vedr. glofitamab til
behandling af diffust
storcellet B-celle lymfom
(DLBCL)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. august 2024

Ikrafttrædelsesdato 28. august 2024

Dokumentnummer 201091

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Glofitamab (Columvi)

Indikation Voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger.

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode L01FX28

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 5. oktober 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 8. januar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. juni 2024

Rådets anbefaling 28. august 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsuger) 32 uger (161 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** glofitamab som monoterapi til behandling af voksne kræftpatienter med refraktær/relaps diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger.

På grund af væsentlig usikkerhed i datagrundlaget finder Medicinerådet det ikke dokumenteret, at behandling med glofitamab øger overlevelsen for patienter med DLBCL sammenlignet med nuværende standardbehandling med kemoterapi i kombination med rituximab. Samtidig er det usikkert, hvilken af de to behandlinger der er forbundet med de sværeste og fleste bivirkninger.

Glofitamab er dyrere end nuværende behandling. Medicinerådet vurderer, at de samlede omkostninger til glofitamab er for høje i forhold til usikkerheden om den dokumenterede effekt af behandlingen.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 29. august 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet glofitamab til behandling af patienter med diffust storcellet B-cellelymfom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [4]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [4].

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020 estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [3,6–8].

Glofitamab

Glofitamab (Columvi) er et fuldt humaniseret IgG1, T-celle-aktiverende bispecifikt antistof.

Glofitamab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger.

Glofitamab har en *orphan drug designation* og en **betinget** markedsføringsgodkendelse i EMA. Det betyder, at ansøger skal håndtere de manglende sikkerhedsdata i forbindelse med glofitamabs betingede markedsføringstilladelse med følgende: levere opdateret studierapport for studie NP30179 og indsende resultaterne fra fase III-studiet GO41944.

Glofitamab administreres intravenøst i henhold til doseringsplanen for optrapning, som skal resultere i en anbefalet dosis på 30 mg. Der gives maksimum 12 behandlingsserier.

Nuværende behandling i Danmark

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogent knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogent knoglemarvstransplantation, kan det ikke forventes, at 3. linjebehandling vil være kurativ.



Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder.

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af glofitamab består af NP30179, som er et fase 1/2, *first-in-human*, multicenter, multi-kohorte, *open-label* studie, der evaluerer sikkerheden, effektiviteten, tolerabiliteten og farmakokinetikken af stigende doser af glofitamab. Derudover benyttes SCHOLAR-1, som er et internationalt, multikohorte, retrospektivt observationsstudie, der evaluerer respons- og overlevelsesresultater hos patienter med refraktært DLBCL efter kemoterapibehandling (SOC). Ansøger laver en indirekte sammenligning ved hjælp af en MAIC-analyse, hvor patienter fra NP30179 vægtes op imod patienter fra SCHOLAR-1.

Medicinrådet inkluderer det danske registerstudie af Al-Mashadi et al. 2023 [1], der beskriver behandling og overlevelse for danske DLBCL-patienter, der har modtaget tre linjer behandling.

Ansøger estimerer en ujusteret hazardratio for OS for glofitamab vs. SOC på 0,56 (95 % CI: 0,40; 0,77) og en justeret hazardratio på 0,42 (95 % CI: 0,25; 0,79) pba. MAIC-analysen. Datagrundlaget vedr. helbredsrelateret livskvalitet er inkonklusivt.

Bivirkningsprofilerne for glofitamab og SOC er forskellige. Ansøgers resultater indikerer, at andelen af grad 3/4 uønskede hændelser i NP30179 er på samme niveau som i det kliniske studie Ly.12, der indgår i SCHOLAR-1. Ansøgers resultater indikerer også, at andelen af alvorlige uønskede hændelser kan være højere i NP30179 end i det kliniske studie CORAL, der også indgår i SCHOLAR-1. Det er CRS og febrile neutropenier, der er særligt relevante ved behandling med glofitamab.

Der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie med et retrospektivt observationelt studie. Der er stor indirekthed ift. overførbareheden til danske patienter, da den vægtede studiepopulationen i NP30179 er yngre, har mindre komorbiditet, og er i det hele taget højselekeret ift. danske patienter.

Sammenligningen af effekt på OS er meget usikker pga. ovennævnte forskelle i studiedesign samt forskellen mellem den vægtede studiepopulation i NP30179 og dansk klinisk praksis. Jf. afsnit 2.4.1 er den uforankrede indirekte sammenligning meget usikker og også baseret på en meget lille *effective sample size* (ESS) ($n \sim 33$).

På baggrund af den store usikkerhed ved datagrundlaget udarbejdes følgende fem scenarier, hvor omkostningseffektiviteten belyses ved forskellige antagelser. For rationale bag antagelserne henvises til afsnit 2.4.2.



1. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **log-normal** fordeling (HR = **0,42**) + antagelse om **kurering**
2. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **Weibull** fordeling (HR = **0,42**) + antagelse om **kurering**
3. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **log-normal** fordeling (HR = **0,42**)
4. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **Weibull** fordeling (HR = **0,42**)
5. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **log-normal** fordeling. Hazardratio for glofitamab vs. SOC er lig med 1 (HR = 1) + antagelse om **kurering**

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af glofitamab til behandling af patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL i 3. linje. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en *partitioned survival* model, der tager udgangspunkt i data fra NP30719-studiet (intervention) og SCHOLAR-1-studiet (komparator), der er sammenlignet i en uforankret indirekte analyse vha. en MAIC. Da PFS-data for SOC (R-kemo) ikke er afrapporteret i SCHOLAR-1, anvendes en HR for PFS vs. OS fra CORAL-studiet til at producere en PFS-kurve for SOC fra den ekstrapolerede OS-kurve fra NP30719-studiet.

Resultatet af Medicinerådets analyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af glofitamab sammenlignet med SOC er mellem ca. [redacted] og [redacted] DKK pr. patient, mens den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient er mellem -0,1 og 1,9 QALY. Dermed bliver den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) for scenarie 1-4 på ca. mellem [redacted] og [redacted] DKK pr. QALY. Ved scenarie 5 vil glofitamab aldrig blive omkostningseffektiv, da de inkrementelle omkostninger divideres med en QALY-gevinst tæt på 0. Resultaterne af Medicinerådets analyse er præsenteret i Tabel A.

QALY-gevinsten er drevet af en overlevelsesgevinst ved brug af glofitamab, men der er meget stor usikkerhed om størrelsen på overlevelsesgevinsten, hvilket afspejles i de fem scenarier, Medicinerådet har valgt at tage udgangspunkt i. Der er ikke væsentlig usikkerhed forbundet med at estimere de inkrementelle omkostninger, som er drevet af lægemiddelomkostningerne til glofitamab.



Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Glofitamab	R-kemo	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,4 til 4,5	1 til 4,5	0 til 2,9
Totale QALY	1,7 til 3	0,7 til 3,1	-0,1 til 1,9
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 143.944 til ikke omkostningseffektiv	
		Beregnet med SAIP: ■	
		Beregnet med AIP: 220.557 til ikke omkostningseffektiv	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: ■	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	13
1.3	Glofitamab	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier.....	19
2.2.1	NP30179.....	21
2.2.2	SCHOLAR-1	23
2.2.3	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 (Al-Mashadi et al. 2023)	25
2.2.3.1	Subpopulation defineret som klinisk studieegnet	26
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	27
2.3.1	Population.....	28
2.3.2	Intervention	31
2.3.3	Komparator	32
2.3.4	Effektmål	33
2.4	Sammenligning af effekt	33
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	33
2.4.2	Samlet overlevelse (OS)	36
2.4.3	PFS.....	43
2.4.4	EORTC QLQ-C30	46
2.5	Sammenligning af sikkerhed	47
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	51
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	52
3.1	Analyseperspektivet.....	52
3.2	Model.....	53
3.2.1	Behandlingsvarighed.....	54
3.2.2	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	54
3.3	Omkostninger	56
3.3.1	Lægemedelomkostninger	56
3.3.2	Administrationsomkostninger	58
3.3.3	Monitoreringsomkostninger	59
3.3.4	Bivirkningsomkostninger	61
3.3.5	Efterfølgende behandlinger	63
3.3.6	Patientomkostninger	65
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse.....	66



3.5	Resultater.....	67
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyser	67
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	68
4.	Budgetkonsekvenser	71
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	71
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	72
5.	Referencer	73
6.	Sammensætning af fagudvalg	75
7.	Versionslog	76
8.	Bilag.....	77
8.1	Bilag 1.....	77
8.2	Bilag 2.....	79
8.3	Bilag 3.....	81
8.4	Bilag 4.....	82
8.5	Bilag 5.....	83
8.6	Bilag 6.....	84
8.7	Bilag 7.....	85



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 75.



Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCT:	<i>Autologous stem cell transplantation</i>
AUC:	Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven
Axi-cel:	Axicabtagene Ciloleucel
BEAM:	Carmustin, etoposid, cytosar og melphalan
CR:	<i>Complete respons</i> (komplet respons)
CUA:	<i>Cost utility analysis</i>
DLBCL:	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
DOR:	<i>Duration of response</i>
ECOG PS:	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EFS:	<i>Event-free survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESS:	Effektiv stikprøvestørrelse
HDT:	Højdosis terapi
HGBL:	<i>High grade B-cell lymphoma</i>
HR:	Hazard ratio
i.v.:	Intravenøs
IHC:	Immunhistokemi
IPCW:	<i>Inverse probability of censoring weights</i>
IPI:	International prognostic index
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
MCM:	<i>Mixture cure model</i>



NHL:	Non-Hodgkins lymfom
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD:	Progredieret sygdom
PF:	Progressions fri
PFS:	Progressions fri overlevelse
PH:	Proportional hazard
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
PMBCL:	Primær mediastinal B-celle-lymfom
PP:	<i>Per protocol</i>
PR:	Partielt respons
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
R-CHOP:	Rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin og prednison
RCT:	<i>Randomised controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret studie)
R-DHAP:	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
R-DHAX:	Rituximab, dexamethason, cytarabin og oxaliplatin
R-ESHAP:	Rituximab, etoposid, methylprednisolon, cytarabin og cisplatin
R-GDP:	Rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin
R-ICE:	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
RR:	Relativ risiko
R/R:	Refraktær/relaps
SAE:	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SCT:	Stamcelle transplantation
SD:	<i>Stable disease</i> (stabil sygdom)
SD[†]:	<i>Standardafvigelse</i>



SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SOC:	<i>Standard of care</i>
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>
trFL:	Transformeret follikulært lymfom
TTNT:	Tid til næste behandling (<i>time to next treatment</i>)
TTOT:	Tid til behandlingsophør
WHO:	<i>World Health Organisation</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet glofitamab (inkl. præmedicinering med obinutuzumab) til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Roche fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 7. juli 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [2]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [2].

DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. Størstedelen af patienterne, heraf en stor andel over 65 år, vil være i stand til at tåle standardbehandling i første linje som består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison). Patienter, som får relaps eller er refraktære overfor førstelinjebehandlingen, og som er under 65-70 år, kan efterfølgende tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation eller CAR-T-cellebehandling [2]. Alder over 75 år og en performance status større end 2 er forbundet med en højere rate af komplikationer og et dårligere udfald [2,3].

DLBCL viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [2]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen er stadieafhængig og forværres med antallet af ekstranodale manifestationer [2].

Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve relaps eller være refraktære overfor førstelinjebehandling [2,3]. Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnet til stamcelletransplantation grundet alder, dårlig performance status, komorbiditet, toleranceproblemer med forudgående kemoterapi før højdosis kemoterapi (HDT) eller insufficient respons på induktionskemoterapi før HDT. Omtrent 60 % af de



HDT-egnede patienter (dvs. ca. 30) forventes at være R/R indenfor 12 måneder efter fuldført førstelinjebehandling.

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020, estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling[1]

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [4–7]. Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 65 % [8].

1.3 Glofitamab

Glofitamab (*Columvi*) er et fuldt humaniseret IgG1, T-celle-aktiverende bispecifikt antistof. Glofitamab binder til CD20, som er et overflademolekyle og en B-cellemarkør, samtidig med at glofitamab også binder til CD3ε i T-celle-receptorkomplekset på T-celler. Ved samtidig binding aktiveres T-cellen, hvilket medfører proliferation, cytokinfrigivelse og celledrab.

Indikation

Glofitamab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger.

Glofitamab har en *orphan drug designation* og en **betinget** markedsføringsgodkendelse i EMA. Det betyder, at ansøger skal håndtere de manglende sikkerhedsdata i forbindelse med glofitamabs betingede markedsføringstilladelse med følgende: levere opdateret studierapport for studie NP30179 og indsende resultaterne fra fase III-studiet GO41944.

Præmedicinering med obinutuzumab

Alle patienter i registreringsstudiet NP30179 modtog en enkelt dosis på 1.000 mg obinutuzumab som præmedicinering for at reducere antallet af cirkulerende og lymfoide B-celler. Obinutuzumab er et B-celle-depleterende anti-CD20 antistof markedsført af Roche.

Jf. SmPC'et for glofitamab anbefales CRS-profylakse forud for behandling med glofitamab. Se afsnit 2.3.2

Dosering

Glofitamab skal administreres som en intravenøs infusion i henhold til doseringsplanen for optrapning, som skal resultere i den anbefalede dosis på 30 mg, efter afslutning af præmedicinering med obinutuzumab på dag 1 i behandlingsserie 1. Hver serie varer 21 dage. Der gives maksimum 12 behandlingsserier.



1.4 Nuværende behandling

Standardbehandling i 1. linje som består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison) evt. med tillæg af etoposid.

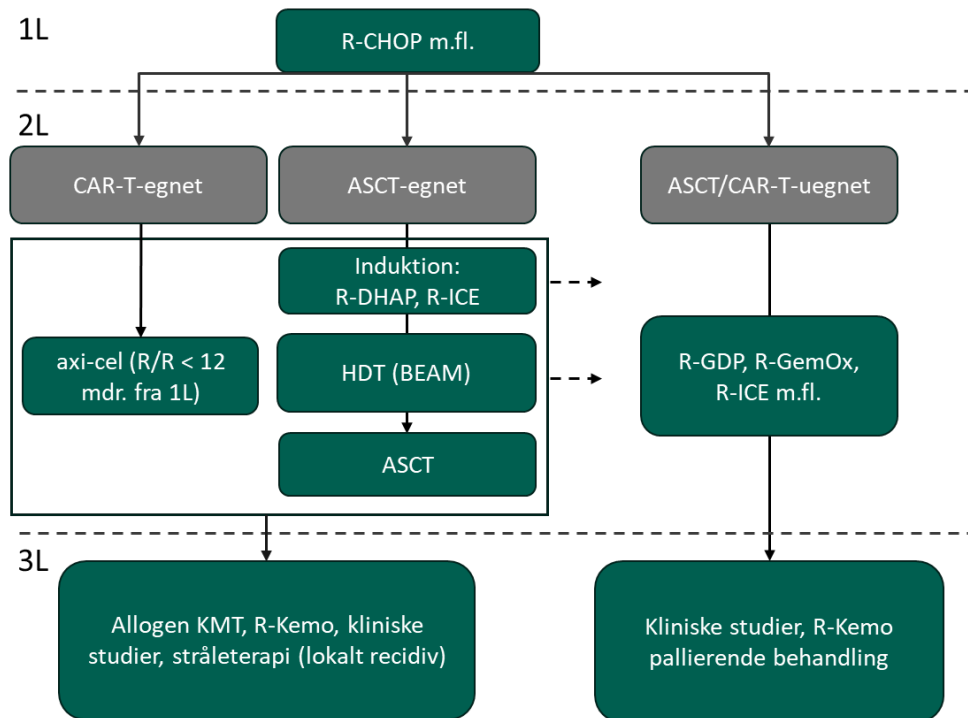
Remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation anbefales til patienter under 65-70 år med R/R DLBCL som 2. linjebehandling. Alternativt CAR-T-cellebehandling ved relaps/refraktær sygdom inden 12 måneder.[6]. Den remissionsinducerende kemoterapi består af: rituximab i kombination med dexamethason, cytarabin og cisplatin (R-DHAP); eller rituximab i kombination med ifosfamid, carboplatin og etoposid (R-ICE).

For patienter, der er egnede til HDT, men hvor forløbet kan være forbundet med betydelig toksicitet, fx patienter, der er \geq 65-70 år gamle, kan rituximab i kombination med gemcitabin, dexamethason og cisplatin (R-GDP) anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT, afhængig af den faktiske toksicitet [9].

Såfremt patienten tolererer kemoterapien og opnår et komplet eller partielt respons (CR/PR) på behandlingen, vil patienten blive tilbudt et HDT-forløb med en konditionerende højdosisbehandling bestående af carmustin, etoposid, cytosar og melphalan (BEAM). Når koncentrationen af kemoterapi er tilstrækkelig lav, to til tre døgn efter højdosisbehandling, reinfunderes patienten med tidligere høstede autologe CD34+ hæmatopoietiske stamceller. Knoglemarvsfunktionen normaliseres almindeligvis to til tre uger efter reinfusionen.

I dansk klinisk praksis er erfaringen, at ca. halvdelen af de HDT-eguede DLBCL-patienter i 2. linje gennemfører hele HDT-forløbet inklusive stamcelletransplantation.

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) er blevet en mulighed for DLBCL-patienter, der er refraktære eller recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af førstelinje kemo-immunterapi. Se figur 1.



Figur 1. Oversigt over behandlingsalgoritme

axi-cel: Axicabtagene ciloleucel; **BEAM:** Carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan
R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; **R-DHAP:** Rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin; **R-GDP:** Rituximab, gemcitabin, dexamethason, cisplatin
R-GemOx: Rituximab, gemcitabin og oxaliplatin; **R-ICE:** Rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid;
R/R: Refraktær/relaps; **HDT:** Høj-dosis terapi; **ASCT:** Autolog stamcelletransplantation
KMT: Knoglemarvstransplantation

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen knoglemarvstransplantation, kan det ikke forventes, at 3. linjebehandling vil være kurativ. Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder.

Følgende regimer kan overvejes med eventuelt tillæg af CD20-antistof (rituximab), såfremt det vurderes, at patienten kan tolerere behandlingen:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- CHOP (cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin og prednison)
- CVP (cyclophosphamid, vincristin og prednison)



- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt en systematisk litteratursøgning. Ansøger har identificeret 182 referencer, hvoraf 29 referencer er screenet på fuldtekst-niveau, og deraf identificeres 7 referencer, som, ansøger vurderer, kan være egnet til MAIC-analyse. På baggrund af nedenstående kriterier vurderer ansøger dog, at ingen af de 7 referencer er egnet til en MAIC-analyse. Se Bilag 1.

Ansøgers selektionskriterier for egnethed af referencer til MAIC-analyse

1. Ekskluder undersøgelser relateret til glofitamab (Roche har adgang til individuelle patientdata (IPD))
2. DLBCL-histologier (de skal ligne glofitamab-studiet)
3. Mindst 45 % af patienterne skal have modtaget 2 eller flere linjer tidligere behandling
4. Mere end én publikation baseret på samme undersøgelse, inkl. kun publikationen med seneste dataskæringstidspunkt
5. ECOG PS (0–1 vs. ≥ 2)
6. Alder (gennemsnit eller median, hvis gennemsnit ikke er rapporteret, eller % ≥ 60 år, hvis ingen af dem er rapporteret)
7. Prioriterer fase III frem for fase I/II
8. Antal inkluderede patienter over 40
9. Baselinekarakteristika rapporteret: ≥ 5 relevante baselinekarakteristika tilgængelige inklusive refraktær/relapsstatus
10. Resultater rapporteret: som minimum CR og OS

Ansøger har valgt at inkludere en ekstra reference, som afrapporterer fra SCHOLAR-1. Denne kilde blev ikke identificeret i den systematiske litteratursøgning, men er udvalgt af ansøger. SCHOLAR-1 er den eneste reference, der udvælges på baggrund af ansøgers vurdering af egnethed til MAIC-analyse.



Som supplement til sammenligningen med SCHOLAR-1 har Medicinrådet yderligere inkluderet et dansk registerstudie, der beskriver tredjelinjebehandling af DLBCL-patienter med relaps eller refraktær sygdom[1].



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Studier der indgår i Medicinerådets vurdering

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
NP30179 [NCT03075696][10]	Voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger	Glofitamab Enkelt dosis på 1.000 mg obinutuzumab som præmedicinering på dag 1 i serie 1 – derefter doseringsplan med optrapning af glofitamab til maks. 30 mg á maks. 12 behandlingsserier	NA	Primært effekt mål: komplet respons (CR) Sekundære effekt mål: DOCR, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed	<i>PFS, OS, HRQoL og sikkerhed for glofitamab-armen</i>
SCHOLAR-1[11]	Voksne patienter med refraktært DLBCL, inklusive transformeret follikulært lymfom og primært mediastinalt B-cellelymfom, der havde modtaget efterfølgende behandling.	CORAL: R-ICE eller R-DHAP LY.12: GDP eller DHAP MDACC: Rituximab <i>salvage therapies</i> inkluderende: HyperCVAD (17 %), ICE (15 %), DHAP (14 %), ESHAP (12 %), Gem-Ox (9 %) and methotrexatecytarabine (4 %), anden kemoterapi (14 %) og kliniske forsøg (15 %). IA/MC: Anthracycline-based immunotherapy	NA	Ikke rapporteret, men responsrate og OS	Hazardratio mellem OS og PFS fra CORAL anvendes til at producere en PFS-kurve for SOC fra den ekstrapolerede OS-kurve (der blev produceret ved at anvende en fast HR til den ekstrapolerede OS-kurve for glofitamab). Derudover benyttes CORAL og Ly.12 som kvalitativ sammenligning med NP30179.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
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 [1]	Voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger	DHAP/ICE/GDP BSC Klinisk forsøg Lavintensitet kemoterapi Anden behandling	NA	Respons PFS OS	Benyttes som kvalitativ sammenligning med NP30179 af inputs i den sundhedsøkonomiske analyse herunder også i scenarie fem i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor HR for OS sættes lig 1.

EMA (CHMP) anser følgende foranstaltninger som nødvendige for at håndtere de manglende sikkerhedsdata i forbindelse med glofitamabs betingede markedsføringstilladelse:

- Ansøgeren skal levere den opdaterede studierapport for studie NP30179.
- Ansøgeren skal indsende resultaterne fra fase III-studiet GO41944 som en specifik forpligtelse. Studiet er igangværende, og ansøgeren har til hensigt at indsende en ansøgning om godkendelse i 3. kvartal 2024.



2.2.1 NP30179

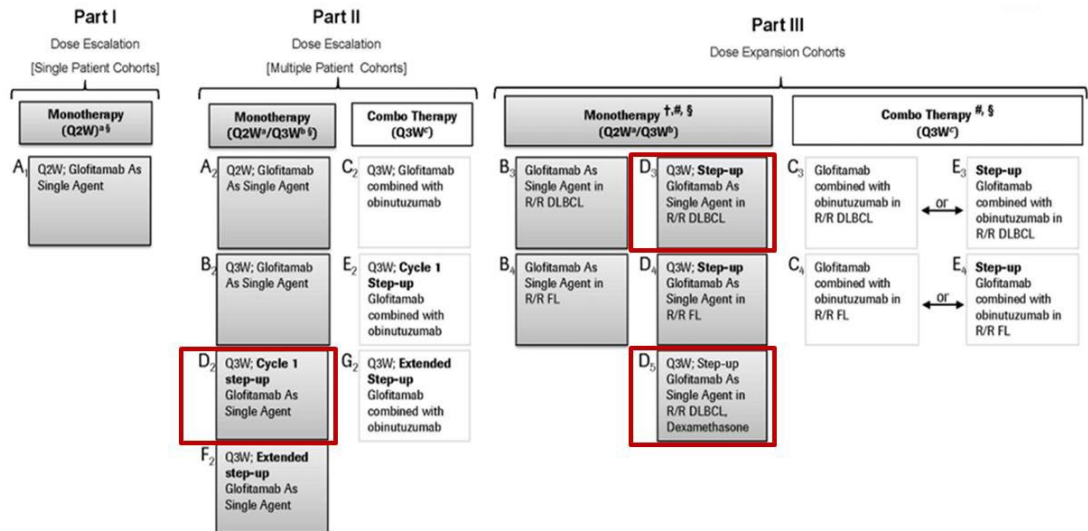
NP30179[10] er et fase 1/2, *first-in-human*, multicenter, multi-kohorte, *open-label*-studie, der evaluerer sikkerheden, effektiviteten, tolerabiliteten og farmakokinetikken af stigende doser af glofitamab efter en fast enkelt dosis af obinutuzumab som præmedicinering hos patienter med recidiverende eller refraktært non-Hodgkin lymfom (R/R NHL). For at blive inkluderet i NP30179 skulle patienterne have haft tilbagefald eller haft manglende respons på mindst to tidligere systemiske behandlingsregimer, herunder mindst én tidligere behandling indeholdende antracyclin og mindst én behandling indeholdende et anti-CD20 antistof. Patienter blev ikke screenet for CD20 ekspression, men skulle være diagnosticeret med en B-celle malignitet, der forventes at udtrykke CD20.

NP30179 består af 17 kohorter, hvoraf 9 kohorter er dosisekspansions-kohorter. Studiet blev initieret som et fase 1 studie og blev først ved den 9. protokoltilføjelse opgraderet til et fase 1/2 studie.

Intention to treat-populationen (ITT) omfatter i alt 155 R/R DLBCL patienter og består af: 7 patienter behandlet med den anbefalede fase II-dosis i dosis-eskaleringsdelen af studiet (kohorte D2(sub2) markeret med rødt i figur 2); 108 patienter fra den pivotale dosisudvidelseskohorte (kohorte D3 markeret med rødt i figur 2); og 40 patienter fra dosisudvidelsedelen, som blev forbehandlet med obligatorisk dexamethason (kohorte D5 markeret med rødt i figur 2) vs. investigators valg af forbehandling med enten methylprednisolon, prednison eller dexamethason.

Det primære endepunkt for NP30179 er komplet responsrate (CR). Vigtige sekundære endepunkter inkluderer samlet responsrate (ORR), varighed af CR (DOCR), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS), HRQoL (helbredsrelateret livskvalitet) og sikkerhed.

NP30179 er opdelt i tre dele: doseskalering (Del I og II) og dosisekspansion (Del III). Doseskalations-kohorter anvendes i del I og II for at fastlægge foreløbig maksimal tolereret dosis (MTD) eller optimal biologisk dosis (OBD). I del III anvendes ekspansions-kohorter for at evaluere sikkerhed, farmakokinetik og terapeutisk aktivitet af glofitamab. Se figur 2.



† Patienter i del III doseskalationskohorter kan modtage glofitamab på en doseringsplan hver 2. uge med fast dosering eller hver 3. uge med trinvis doser (serie 1 trinvis eller forlænget trinvis), hvis det understøttes af nye data og/eller anbefalet af den interne overvågningskomité.

Baseret på fastlagt maksimal tolereret dosis/optimal biologisk dosis kan begge eller en af udvidelseskohorterne vælges til monoterapi B3 og/eller D3, B4 og/eller D4, mens C3 eller E3 og C4 eller E4 kan vælges.

§ Obligatoriske parrede friske baselinebiopsier (7 dage før første dosis af glofitamab) og on-treatment-tumorbiopsier (dag 9 i cyklus 1) indsamles i en del af patienterne.

Figur 2. NP30179 Studiedesign med relevante kohorter markeret i rødt

NP30179 blev gennemført på 41 centre i 13 lande: Spanien (8 centre), Frankrig (7 centre), USA (6 centre), Australien (3 centre), Belgien (3 centre), Italien (3 centre), Polen (3 centre), Danmark (2 centre), Taiwan (2 centre), Canada (1 center), Tjekkiet (1 center), Finland (1 center) og New Zealand (1 center).

Ansøger har leveret data med en median opfølgningstid på 13,4 måneder (95 % CI: 8,9; 15,9) (CCOD 15. juni, 2022).

NP30179 er gennemført som en *exploratory trial* uden den sædvanlige stringens, som ses i en *confirmatory trial*, fx manglende kontrol af type 1 fejl på tværs af hypoteser, der testes statistisk eller utilstrækkelig *a priori* definition af hypoteser. Pga. forsøgsdesignet (dvs. open-label, enkeltarmet og uden uafhængig datamonitorerings-komité (DMC)), fleksibiliteten i forsøgsdesignet og de mange væsentlige ændringer – bør alle resultater ses som grundlag for hypoteser om behandlingseffekter.



2.2.2 SCHOLAR-1

SCHOLAR-1[11] er et internationalt, multikohorte, retrospektivt observationsstudie, der evaluerer respons- og overlevelsesresultater hos patienter med refraktært DLBCL efter kemoterapibehandling. I SCHOLAR-1 blev patientdata indsamlet fra fire kilder: to fase 3 kliniske forsøg: *Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma* (CORAL) og *Canadian Cancer Trials Group* (LY.12), samt to observationskohorter: *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) og *University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence* (IA/MC).

CORAL er et internationalt fase 3 multicenter randomiseret kontrolleret klinisk forsøg, der evaluerer respons, overlevelse og sikkerhed hos patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL efter 1. linjebehandling. Patienterne i CORAL blev randomiseret til R-DHAP eller R-ICE med intention om konsoliderende HDT og autolog stamcelletransplantation. I alt blev 477 patienter inkluderet i CORAL, herunder en yderligere kohorte, der blev inkluderet på et senere tidspunkt i forhold til studiets start.

LY.12 er et fase 3 multicenter randomiseret kontrolleret klinisk forsøg, der inkluderede 619 patienter med refraktær eller recidiverende non-Hodgkin-lymfom efter 1. linjebehandling. Patienterne blev randomiseret til R-GDP eller R-DHAP som 2. linjebehandling inden HDT og autolog stamcelletransplantation for at evaluere respons, overlevelse, livskvalitet og sikkerhed.

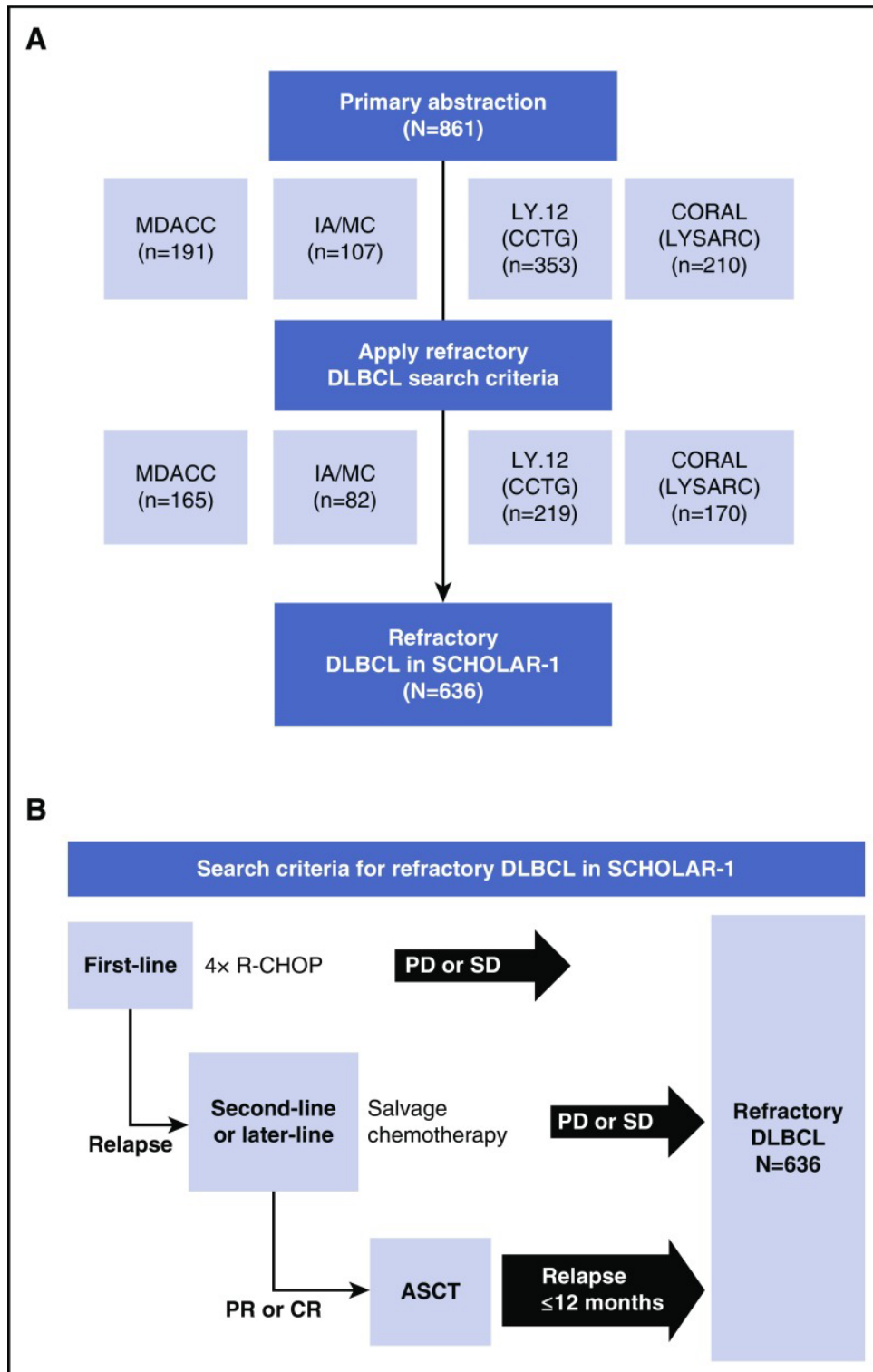
MDACC er et retrospektivt observationsstudie, der evaluerer respons og overlevelse hos 191 patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL og transformeret follikulært lymfom, der havde relaps eller var refraktære over for den indledende rituximab-baserede kemoterapi, havde haft utilstrækkelig respons på salvagebehandling med platinholdig kemoterapi og havde modtaget anden salvagebehandling ved MDACC.

IA/MC er en observationskohorte fra USA, der inkluderede, nydiagnosticerede DLBCL-patienter, der blev behandlet med rituximab og antracyclin-baseret kemoterapi for at dokumentere første – samt efterfølgende behandling og resultater. Ud af de 552 patienter, der var inkluderet, oplevede 112 (hvoraf 93 havde DLBCL) et tilbagefald.

For at blive inkluderet i SCHOLAR-1 skulle patienter have haft refraktær DLBCL (inklusive PMBCL og trFL) samt tidligere have modtaget et anti-CD20 antistof og et antracyclin.

I SCHOLAR-1 blev refraktær DLBCL defineret som progressiv sygdom (modtaget > 4 serier af 1L-behandling) eller stabil sygdom (2 serier af senere behandling) som den bedste respons på et hvilket som helst tidspunkt under kemoterapi eller tilbagefald ≤ 12 måneder efter HDT og ASCT. Se figur 2.

Alle patienter med primær centralnervesystem-lymfom blev udelukket fra SCHOLAR-1. I alt blev der oprindeligt udtrukket 861 patientjournaler fra de 4 studier. På baggrund af kriterierne for refraktær sygdom, blev 636 patienter (CORAL, n=170; LY.12, n=219; MDACC, n=165, og IA/MC, n=82) inkluderet i analysen.



Figur 3. Oversigt over patientselektion til SCHOLAR-1



2.2.3 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 (Al-Mashadi et al. 2023)

Det danske registerstudie (Al-Mashadi et al. 2023) er et retrospektivt observationelt studie baseret på data fra det danske lymfomregister (LYFO). Studiet rapporterer resultater fra tredjelinjebehandling i dansk klinisk praksis opdelt efter behandlingstype og studieegnethed.

Voksne patienter (≥ 18 år) diagnosticeret med DLBCL mellem 1. januar 2012 og 31. december 2019 blev screenet ift. inklusion. Patienter med DLBCL (NOS), highgrade B-celle lymfom (HGBL) og primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL) blev inkluderet. Primært CNS-lymfom, posttransplantation lymfoproliferativ lidelse og Burkitt – eller Burkitt-lignende lymfom blev ikke inkluderet. Patienter, der opstartede tredje eller senere behandlingslinje (3L+) mellem 1. januar 2015 og 31. august 2021 blev inkluderet såfremt behandlingssvigt var opstået efter immunkemoterapi, herunder CD20-monoklonale antistoffer og antracykliner (dvs. CHOP/CHOEP/DA-EPOCH). Den første kvalificerede behandlingslinje efter 1. januar 2015 blev brugt som indeksslinje.

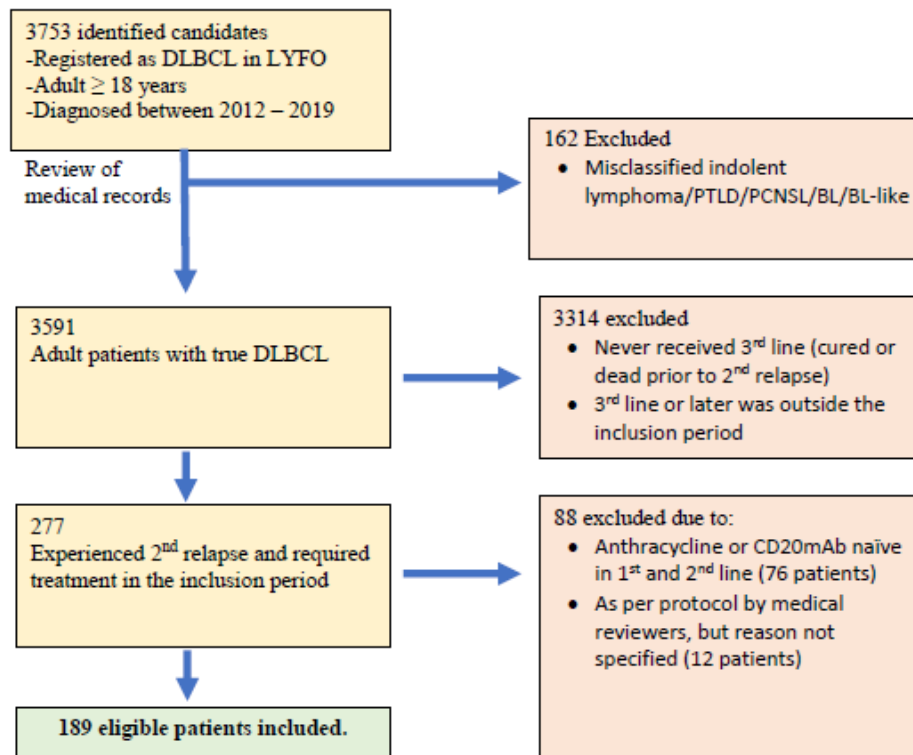
Patientjournaler blev gennemgået for at bestemme egnethed og for at indsamle kliniske oplysninger om baselinekarakteristika før behandlingsstart og respons på behandlingen samt PFS- og OS-data.

BSC blev defineret som ingen lymfom-rettet terapi bortset fra steroid alene eller anden symptom-rettet medicin. Refraktær sygdom blev defineret som en stabil eller progressiv sygdom med den bedste respons eller tilbagefald/progression inden for 12 måneder fra start af den forrige behandlingslinje.

3.753 patienter, diagnosticeret mellem 2012 – 2019, blev registreret i dansk lymfom-database. 162 patienter blev ekskluderet grundet misklassifikation. 3.314 blev ekskluderet, pga. at patienter aldrig nåede til 3. linje, eller at patienterne nåede 3. linje uden for inklusionsperioden fra 2015 til 2021. Endelig blev der ekskluderet 76 patienter, der var anti-CD20 mAb/antracyklin naive, og derudover blev 12 patienter ekskluderet uden nogen angivet årsag. Se figur 4. Se baselinekarakteristika i Bilag 6.



Consort Diagram



Figur 4. Consort diagram for Al-Mashadi et al. 2023

2.2.3.1 Subpopulation defineret som klinisk studieegnet

Studieegnethed i Al-Mashadi et al. 2023 blev defineret som ingen CNS-involvering ved tilbagefald, en performance score (PS) ≤ 2 og ingen organ dysfunktion.

Organ dysfunktioner før behandling blev registreret, såfremt patienten havde: **1)** erkendt venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) $< 45\%$, **2)** *New York Heart Association score* (NYHA) > 2 , **3)** kreatinin $> 1,5$ gange øvre normalgrænse (ULN), **4)** bilirubin $> 1,5$ gange ULN, **5)** alanintransaminase (ALT) > 3 gange ULN eller **6)** betydelig lungesygdom, der påvirker lægernes valg af behandling.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger	I dansk klinisk praksis er patienterne ældre og har bl.a. dårligere almentilstand	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i den MAIC-justerede population fra NP30179. Alder justeres fra 63 til 71 år og ellers benyttes data vedr. vægt og højde fra NP30179. Se afsnit 3.2 for yderligere detaljer.
Intervention	Glofitamab Enkelt dosis på 1.000 mg obinutuzumab som præmedicinering på dag 1 i serie 1 – derefter doseringsplan med optrapning af glofitamab til maks. 30 mg á maks. 12 behandlingsserier	N/A	Samme intervention.
Komparator	<ul style="list-style-type: none">• GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin) +/- R (rituximab)• DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason) +/- R (rituximab)• ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) +/- R (rituximab)	I dansk klinisk praksis forventes dosisreduktion ved behandling med SOC, men det vurderes ikke at have nogen væsentlig betydning for analysen.	Der antages, at 20 % af patienterne får R-DHAP og 80 % får R-ICE. Se afsnit 3.3.1 for yderligere detaljer.
Effektmål	OS, PFS, HRQoL og sikkerhed		OS, PFS, TTOT, HRQoL og bivirkninger af grad 3 eller derover.



2.3.1 Population

	NP30179	SCHOLAR-1
	ITT Population (n=155)	Samlet population (n=636)
Alder, år		
Gennemsnit (SD)	63,1 (14,5)	-
Median	66	55
Min - max	21-90	19-81
Køn, n (%)		
Kvinder	-	-
Mænd	64,5%	64 %
ECOG PS ved Baseline, n (%)		
0	69 (44,5)	-
1	84 (54,2)	-
0-1	-	73 %
2	1 (0,6)	-
2-4	-	14 %
Missing	1 (0,6)	13 %
Ann-Arbor stadie ved indtrædelse til studiet, n (%)		
Stadie I	10 (6,5)	-
Stadie II	25 (16,1)	-
Stadie I-II	-	27 %
Stadie III	31 (20,0)	-
Stadie IV	85 (54,8)	-
Stadie III-IV	-	72 %
Ukendt	4 (2,6)	-
Missing	-	< 1 %
LDH, n (%) [>ULN]		
Høj	101 (65,2)	-
Lav eller normal	52 (33,5)	-
Missing	2 (1,3)	-
Extranodal sygdom, n (%)		
Yes	95 (61,3)	-
No	60 (38,7)	-
IPI-score		
0	5 (3,2)	-



	NP30179	SCHOLAR-1
	ITT Population (n=155)	Samlet population (n=636)
1	24 (15,5)	
0-1		25 %*
2	45 (29,0)	24 %*
3	55 (35,5)	
4	26 (16,8)	
3-5	-	33 %*
Manglende data eller ufuldstændigt vurderet	-	18 %*
Histologi ved baseline, n (%)		
DLBCL	110 (71,0)****	87 %†
HGBCL	10 (6,5)	-
PMBCL	6 (3,9)	2 %
trFL	29 (18,7)	4 %
Antal tidligere behandlingslinjer, n (%)**		
Gennemsnit (SD)	3,08 (1,19)	-
1	-	28 %
2	61 (39,4)	-
3	49 (31,6)	-
2-3	-	49 %
≥ 4	45 (29,0)	< 1 %
Recidiv eller refraktær kategori		
Recidiv eller refraktær over for førstelinjebehandling		
Refraktær	91 (58,7)	28 %
Recidiv	64 (41,3)	-
Refraktær over for den sidste behandlingslinje fra tidligere behandling		
Refraktær	131 (84,5)	50 %***
Recidiv	24 (15,5)	-
Recidiv eller refraktær over for enhver linje af tidligere behandling **		
Refraktær	139 (89,7)	100 %
Recidiv (Ingen Refraktær)	16 (10,3)	-
Refraktær over for tidligere ASCT		
Refraktær	7 (4,5)	-
Recidiv ≤ 12 måneder efter ASCT	-	22 %
Recidiv (Ingen Refraktær)	21 (13,5)	-



	NP30179	SCHOLAR-1
	ITT Population (n=155)	Samlet population (n=636)
Ukendt	127 (81,9)	-
Tidligere CAR-T		
Ja	52 (33,5)	-
Nej	103 (66,5)	100 %
Tidligere ASCT		
Ja	29 (18,7)	-
Nej	126 (81,3)	-

Forkortelser: DLBCL - diffust storcellet B-celle lymfom; ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HGBCL - high-grade B-cell lymphoma; IPI - International prognostic index; LDH - Lactatdehydrogenase; PMBCL - Primær mediastinal B-celle-lymfom; SCT – Stamcelle transplantation; SD[†] - standardafvigelse; trFL - Transformeret follikulært lymfom.

* IPI blev fastlagt ved diagnose for MDACC og IA/MC og ved randomisering for LY.12- og CORAL-studiepatienter.

†CORAL: Sygdomsundertypen for 96 patienter var ikke tilgængelig: Ifølge studieinklusionskriterier blev patienter rapporteret at have DLBCL.

**SCHOLAR-1: Inkluderer de 78% af patienterne, der var refraktære over for kemoterapi, og udelukker dem, der fik tilbagefald efter ASCT.

***Refraktær over for ≥ 2 . linje af terapi.

****DLBCL NOS.

Der er flere forskelle mellem den samlede kohorte i SCHOLAR-1 og studiepopulationen i NP30179. Patienterne i NP30179 er væsentligt ældre (median 66 år vs. 55 år) og har en bedre almentilstand end kohorten i SCHOLAR-1. I SCHOLAR-1 har 28 % af patienterne kun modtaget 1. linjebehandling. Jf. dataekstraktionen til SCHOLAR-1 er der ingen patienter med sene (≥ 12 mdr.) relapser inkluderet. I NP30179 har patienterne gennemsnitligt modtaget flere behandlinger.

I SCHOLAR-1 er det eneste eksklusionskriterium CNS-sygdom i modsætning til NP30179, hvor der er en række eksklusionskriterier herunder væsentlig komorbiditet.

Det er vanskeligt at sammenligne andelen af patienter, der er refraktære eller havde relaps efter 1. eller 2. linjebehandling, da der ikke er data for relaps i SCHOLAR-1, og fordi SCHOLAR-1 kun inkluderer de 78 %, der var refraktære overfor induktionsbehandling forud for HDT.

I SCHOLAR-1 er der ikke data for laktatdehydrogenase-niveau eller ekstranodal sygdom, men begge parametre indgår i sygdomsstadie-inddeling. Ann Arbor – og IPI stadieinddeling i SCHOLAR-1 er kategoriseret forskelligt fra NP30179 samt forskelligt i de individuelle studier i SCHOLAR-1.

I NP30179 er der færre med DLBCL og flere med transformeret follikulært lymfom. I NP30179 er der ca. en tredjedel, der tidligere har modtaget CAR-T behandling, mens ingen er behandlet med CAR-T i SCHOLAR-1.



Med udgangspunkt i danske registerdata (Al-Mashadi et al. 2023) er medianalderen for danske patienter i 3. linje 71 år, halvdelen er ECOG PS 0/1, hvoraf resten er 2-4 eller ukendt. Se Bilag 2 for baselinekarakteristika for Al-Mashadi et al. 2023.

Medicinrådets vurdering af population

Patienterne i SCHOLAR-1 og NP30179 er forskellige, og en sammenligning af effekt og sikkerhed er derfor meget vanskelig. Ift. dansk klinisk praksis er studiepopulationen i NP30179 yngre, har mindre komorbiditet og er i det hele taget højselekeret ift. danske patienter. I den sundhedsøkonomiske analyse vælger Medicinrådet at sætte alderen ved modelstart op til 71 år, jf. det danske RWE-studiet blandt DLBCL-patienter i 3. linje af Al-Mashadi et al. 2023.

2.3.2 Intervention

Præmedicinering med obinutuzumab

Alle patienter i studiet registreringsstudiet NP30179 modtog en enkelt dosis på 1.000 mg obinutuzumab som præmedicinering.

Jf. SmPC'et for glofitamab anbefales CRS-profylakse forud for behandling med glofitamab. Alle patienter i NP30179 blev behandlet med anti-IL-6 antistoffet tocilizumab.

Dosering glofitamab

Glofitamab administreres i.v. i henhold til doseringsplanen for optrapning. Det skal resultere i den anbefalede dosis på 30 mg, efter afslutning af præmedicinering med obinutuzumab på dag 1 i serie 1. Hver serie varer 21 dage.

Behandling med glofitamab anbefales i højst 12 serier eller indtil sygdomsprogression eller uhåndterbar toksicitet.

Mindst én dosis tocilizumab til brug i tilfælde af CRS skal være tilgængelig forud for infusion af glofitamab i serie 1 og 2.

I NP30179 (CCOD 15. juni 2022) havde patienter modtaget median 5 behandlingsserier med glofitamab, mens median behandlingsvarighed var 79,0 dage. Den mediane kumulative dosis af glofitamab, obinutuzumab og tocilizumab var henholdsvis 132,5 mg, 1000,0 mg, og 690,0 mg. Median relativ dosisintensitet på 100,0 % for alle lægemidler. Se tabel 3.



Tabel 3. Oversigt over dosis for intervention

	Median varighed, dage (interval)	Median antal af behandlingscykl er, dage (interval)	Median relativ dosisintensitet, % (interval)	Median total kumulativ dosis, mg (interval)
Glofitamab	■	■	■ ■	■ ■
Obinutuzumab	■	■	■ ■	■ ■
Tocilizumab	■	■	■ ■	■ ■

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet forventer samme dosering og forbehandling.

2.3.3 Komparator

- GDP +/- R (rituximab)

GDP er en kombinationsbehandling, der består af Gemcitabin (G), Dexamethason (D) og Cisplatin/Platinol (P). GDP-kombinationsbehandlingen gives over otte dage hver tredje uge, med et maksimum på seks behandlingsserier.

- DHAP +/- R (rituximab)

Kombinationsbehandlingen DHAP består af Dexamethason (D), høj dosis Arabin/Cytarabin (HA) og Cisplatin (P). Den administreres over fire dage hver tredje uge, med et maksimum på 3-4 behandlingsserier.

- ICE +/- R (rituximab)

ICE-kombinationsbehandlingen administreres over tre dage hver tredje uge med et maksimum på 3-4 behandlingsserier. ICE består af Ifosfamid (I), Carboplatin (C) og Etoposid (E).

Ansøger har nedenfor beskrevet dosering for de individuelle lægemidler, der indgår i kombinationsbehandlingerne, og som anvendes som komparator.

Tabel 4. Ansøgers doseringsforslag anvendt i sundhedsøkonomisk model

Lægemiddel	Dosis
Rituximab	375 mg, mg/m ²
Dexamethason	160 mg, fixed
Cytarabine	4.000 mg, mg/m ²
Cisplatin	100 mg, mg/m ²
Ifosfamid	5.000 mg, mg/m ²



Lægemiddel	Dosis
Carboplatin	450 mg, AUC
Etoposide	300 mg, mg/m ²
Gemcitabin	2.000 mg/m ²

Forkortelse: AUC – *Areal under curve* (plasmakoncentration-tidskurven)

Ansøger har ikke rapporteret relativ dosisintensitet for SOC.

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis forventes dosisreduktion ved behandling med SOC, men det vurderes ikke at have nogen væsentlig betydning for analysen.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:

- Complete response rate (CR) (forskellige responskriterier i NP30179 vs. SCHOLAR-1)
- Overall response rate (ORR) (forskellige responskriterier i NP30179 vs. SCHOLAR-1)
- Duration of complete response (DOCR)
- Overall survival (OS)
- Progression-free survival (PFS)
- Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)
- Sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS, OS og helbredsrelateret livskvalitet anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Da der ikke findes en direkte sammenligning af glofitamab og SOC, har ansøger for OS udført uforankrede MAIC-analyser, hvori resultater fra glofitamab i NP30179 sammenlignes med resultater for SOC i SCHOLAR-1.



Formålet med MAIC-analysen er at justere for forskelle mellem studiepopulationernes prognostiske samt effektmodificerende faktorer. Dette gøres ved at vægte patienterne i NP30179, hvor der forelægges individuelle patientdata (IPD), så deres prognostiske samt effektmodificerende baselinekarakteristika i højere grad svarer til populationen i SCHOLAR-1, hvor ansøger ikke har IPD. Der kan kun justeres på baselinekarakteristika, der er afrapporteret i begge studier og opgjort på sammenlignelig vis.

I tillæg til MAIC-analysen har ansøger foretaget en naiv sammenligning, som blot sammenholder ujusterede resultater fra NP30179 med resultater for SCHOLAR-1.

Ansøger har valgt at filtrere studiepopulationen i NP30179 med udgangspunkt i SCHOLAR-1's in- og eksklusionskriterier forud for MAIC-analysen. Det betyder, at patienter i ITT-populationen i NP30179, der ikke havde refraktær sygdom ifølge SCHOLAR-1's kriterier eller patienter med mere end 4 tidligere behandlingslinjer, blev ekskluderet fra MAIC-analysen. Ansøger bortfiltrerer her også patienter med HGBCL-histologi. Dette betyder, at 74 ud af 155 fra ITT-populationen i NP30179 blev anset for at være relevante for inklusion i MAIC-analysen. Se tabel 5 for baselinekarakteristika før og efter vægtning.

Tabel 5. Baselinekarakteristika før og efter vægtning

Variabel	Glofitamab uvægtet (n=74)	Glofitamab vægtet (ESS=32.9) Base-case	SCHOLAR-1 (n=636)
Alder (gennemsnit)	■	■	52,50
Alder (median)	■	■	55
ECOG PS >1 (%)	■	■	14
ECOG PS 0 (%)	■	■	-
ECOG PS 1 (%)	■	■	-
ECOG PS 2 (%)*	■	■	-
Ann-Arbor stadie III-IV (%)	■	■	72,7
Ann-Arbor stadie I (%)	■	■	-
Ann-Arbor stadie II (%)	■	■	-
Ann-Arbor stadie III (%)	■	■	-
Ann-Arbor stadie IV (%)	■	■	-
IPI 3-5 (%)	■	■	40,23
IPI 0 (%)	■	■	-
IPI 1 (%)	■	■	-
IPI 2 (%)	■	■	24
IPI 3 (%)	■	■	-
IPI 4 (%)	■	■	-
IPI 5 (%)	■	■	-



Variabel	Glofitamab uvægtet (n=74)	Glofitamab vægtet (ESS=32.9) Base-case	SCHOLAR-1 (n=636)
PMBCL-histologi (%)	■	■	4,23
1 tidligere behandling (%)	■	■	28
2-3 tidligere behandlinger (%)	■	■	49
2 tidligere behandlinger (%)	■	■	-
3 tidligere behandlinger (%)	■	■	-
4 tidligere behandlinger (%)	■	■	-
Refraktær til første-linje (%)	■	■	28,00
Refraktær til sidste-linje (%)	■	■	50,00
Tidligt tilbagefald efter SCT (%)	■	■	22,00

Forkortelser: ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS - effective sample size; IPI - International Prognostic Index; NA - *not applicable*; PMBCL - Primær mediastinal B-celle-lymfom; SCT – stamcelletransplantation

Ansøger matcher med udgangspunkt i følgende baselinekarakteristika:

1. Gennemsnitlig alder
2. Ann-Arbor stadie
3. IPI-stadie 3-5
4. PMBCL-histologi
5. Refraktær til 1. behandlingslinje
6. Refraktær til sidste behandlingslinje
7. Tidlig relaps efter stamcelletransplantation (SCT).

Medicinerådets vurdering af ansøgers indirekte sammenligning

Der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie med et retrospektivt observationelt studie. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data opsamlet fra et klinisk studie og observationelle studiedata, som vanskeliggør sammenligning. Ift. flere væsentlige kovariater, har det ikke været muligt at matche studiepopulationen fra NP30179 med SCHOLAR-1, da de enten ikke var rapporteret i SCHOLAR-1 – eller at det ikke har været teknisk muligt. På fx alder er det kun muligt at matche på gennemsnitsalder, hvilket ikke garanterer, at patienterne har samme aldersfordeling, som ville være tilfældet ved randomisering. Andre prognostiske variable som fx *cell type of origin* og knoglemarvsinfiltration er der ikke justeret for.

Ansøger vælger at bortselektre alle patienter med *high-grade* B-cellelymfom (HGBL) i NP30179. Da HGBL er en negativ prognostisk faktor, og andelen ikke er opgjort i SCHOLAR-1, kan det bidrage til en overestimering af den relative effekt.



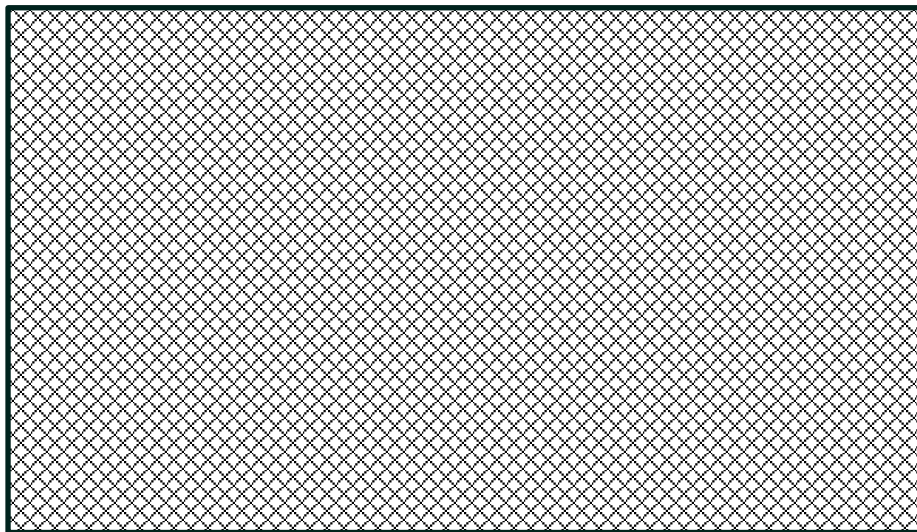
Den justerede population fra NP30179 har en gennemsnitsalder på 53 år, hvoraf ca. 60 % er performance status 0, og ca. 40 % er performancestatus 1.

2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er et sekundært effektmål i NP30179.

I den relevante studiepopulation fra NP30179 er der 81 døde ud af 155 (51,3 %) ved DCO 15. juni 2022. Median opfølgningstid var 13,4 måneder (95 % CI: 8,9; 15,9). Tid til median overlevelse var 12,0 måneder (95 % CI: 8,0; 16,1).

Efter 6 måneder var 71,6 % (95 % CI: 64,3; 78,9) af patienterne i live, og efter 12 måneder var 50,4 % (95 % CI: 42,1; 58,7) af patienterne i live.

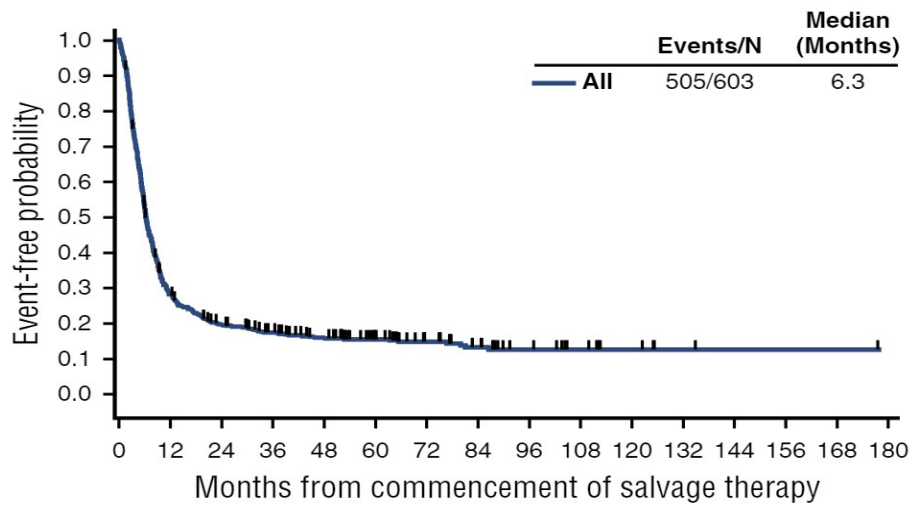


Figur 5. OS Kaplan-Meier-kurve for NP30179 (n=155)

Der er opgjort OS resultater i SCHOLAR-1, men OS er vurderet forskelligt i de fire datakilder, der er inkluderet i SCHOLAR-1. I CORAL blev patienter med refraktær sygdom vurderet hver 3. måned i 1 år og derefter hver 6. måned i 3 år. Patienter i LY.12 blev fulgt op minimum én gang om året. I observationsstudierne IA/MC og MDACC blev overlevelse fulgt op ift. den pågældende institutions standardprocedurer. Patienter, der var i live på tidspunktet for dataudtræk til SCHOLAR-1, blev censureret på datoen for sidste kontakt.

Af de 636 patienter i den samlede population i SCHOLAR-1 blev 603 patienter evalueret for overlevelse. Der er 505 døde ud af 603 patienter (84 %). Opfølgningstiden i SCHOLAR-1 er ikke rapporteret og ej heller antal patienter i risiko. Tid til median overlevelse var 6,3 måneder (95 % CI: 5,9; 7,0).

Efter 12 måneder var 28 % (95% CI: 25 %; 32 %) af patienterne i live og efter 24 måneder var 20 % (95 % CI: 16 %; 23 %) af patienterne i live.



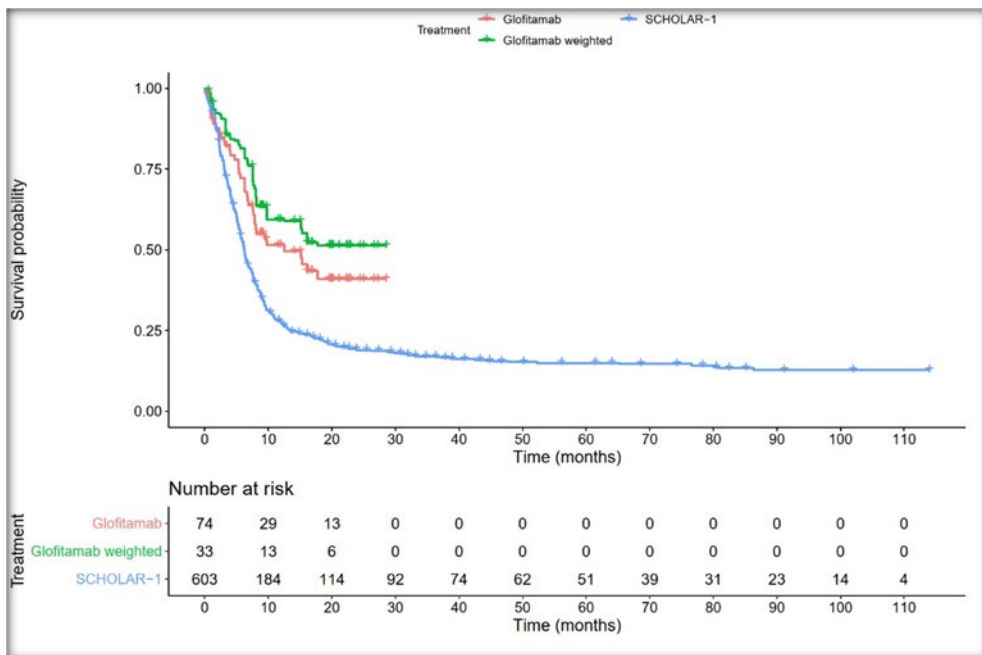
Figur 6. OS i SCHOLAR-1 (n=603)

MAIC resultater for OS

På baggrund af ansøgers MAIC, som er beskrevet i afsnit 2.4.1, estimeres en justeret hazard ratio. Derudover rapporteres også en ujusteret hazard ratio.

Til formålet er data fra SCHOLAR-1 blevet digitaliseret. I den ujusterede analyse estimeres en HR for OS for glofitamab overfor SOC på 0,56 (95 % CI: 0,40; 0,77).

I ansøgers justerede analyse estimeres en HR for OS for glofitamab vs. SOC på 0,42 (95 % CI: 0,25; 0,79). Se figur 7.





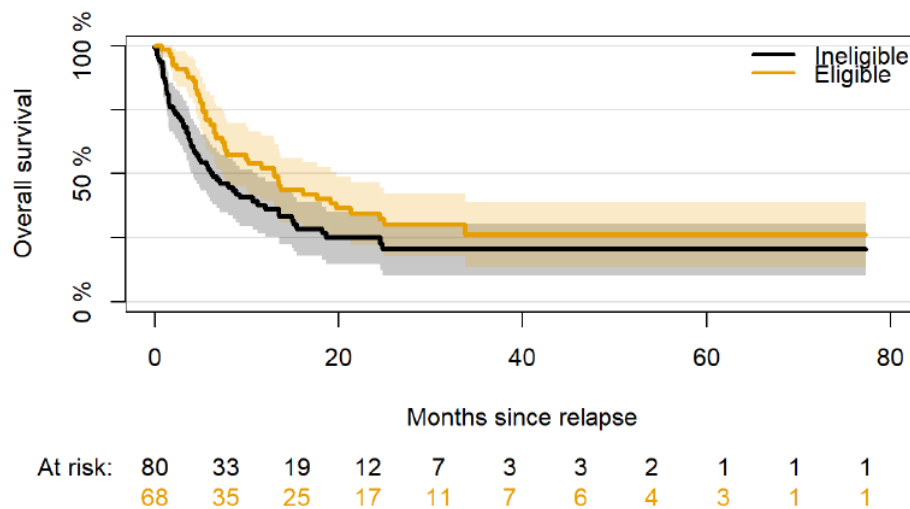
Figur 7. Komparativ analyse af OS KM-data fra NP30179 og SCHOLAR-1

Danske registerdata (Al-Mashadi et al. 2023)

Jf. afsnit 2.2.3 var der i det danske registerstudie af 3. linje DLBCL-patienter defineret en gruppe af patienter, der var egnet til at indgå i et klinisk studie. De havde en medianalder på 71 år og fik alle aktiv behandling (n=68). Her indgik 19 ud af 68 i kliniske studier, 12 ud af 68 modtog DHAP/GDP/ICE, 17 ud af 68 modtog lav-intensiv kemobehandling og 20 ud af 68 modtog "anden" behandling, der primært bestod af : IMiDs, BTK-hæmmere, CNS-guided behandling og rituximab monoterapi. En større andel af de patienter der indgik i kliniske studier har modtaget behandling med bispecifikke antistoffer.

I denne subpopulation af danske lymfompatienter var median OS 13 måneder. Den 2-årige OS-rate var 34,5 % (95% CI: 22,3; 46,8). Se figur 8.

I en anden sub-population af patienter (n=24, medianalder 66 år, bedre almentilstand og mindre sygdomsbyrde end gennemsnittet), der modtog kemoterapi med enten DHAP/ICE/GDP, var median OS 19,8 måneder (95 % CI: 10,7; NA). Den 2-årige OS-rate var 49,3 % (95 % CI: 27,9; 70,7)[1].



Figur 8. OS stratificeret ved studieegnethed. Patienter behandlet med BSC er ekskluderet fra analysen

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse (OS)

Sammenligningen af effekt på OS er meget usikker pga. forskellene i studiedesign samt forskellen mellem studiepopulationerne i SCHOLAR-1 og NP30179. Derudover er der også væsentlig forskel mellem patienterne i SCHOLAR-1 og NP30179 overfor danske lymfompatienter i 3. linjebehandling. Se afsnit 2.3.1. Der er yderligere risiko for unøjagtighed ved digitalisering af KM-data, hvilket ansøger har valgt ikke at redegøre for.



Jf. afsnit 2.4.1 er den uforankrede indirekte sammenligning meget usikker og samtidig baseret på en meget lille *effective sample size* (ESS) ($n \sim 33$), og derfor er effekt-estimererne fra den vægtede analyse meget usikre.

En naiv sammenligning med resultater fra danske registerdata viser, at der er en risiko for, at behandling med glofitamab ikke øger overlevelsen sammenlignet med SOC, hvilket underbygger, at den estimerede relative OS effekt, baseret på den uforankrede indirekte sammenligning, er overestimeret.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med anvendelse af glofitamab er det nødvendigt at ekstrapolere OS-data fra NP30179, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont.

Ekstrapolering af OS ved behandling med glofitamab

Ansøger anvender den justerede KM-kurve for behandling med glofitamab fra MAIC-analysen til at ekstrapolere OS for behandling med glofitamab. Til ekstrapolering af OS for glofitamab-armen anvender ansøger en log-normal fordeling samt en antagelse om kurering.

Antagelse om kurering

Ansøger antager, at der er tale om to grupper af patienter: Patienter, som dør af DLBCL, og patienter, som kureres efter 3. linjebehandling, hvis de ikke har relaps indenfor 2 år efter opstart af 3. linje behandling. Kurering vil vise sig som et plateau på en OS KM-kurve. Ansøger antager, at DLBCL-patienter, som ikke har relaps indenfor 2 år, har en dødelighed, som er den samme som baggrundsbefolkningen.

Ansøgers ekstrapoleringer fremgår af Figur 9.

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for glofitamab har ansøger testet syv standardparametriske modeller, se Figur 17 i Bilag 3. Ansøger vurderer, at valget af parametriske funktion ikke bør baseres på statistisk fit, da data er umodent, og der er < 5 points forskel på værdier for AIC og BIC. Ansøger baserer i stedet valg af parametriske fordeling på primært klinisk plausibilitet af den underliggende hazardkurve samt Medicinrådets og NICE's tidligere valg af parametriske fordelinger i sager omhandlede DLBCL.

Ansøger vurderer, at hazardkurven bør afspejle, at risiko for progression/død er højest i starten af opfølgningstiden og gradvist aftagende, da kombinationen af patienter ændres og inkluderer en stigende andel af langtidsoverlevende. Ansøger vurderer fittet af log-normal fordelingen på glofitamab OS-kurven, men kommenterer ikke på fittet af de resterende fordelinger eller på fittet i SOC-armen.

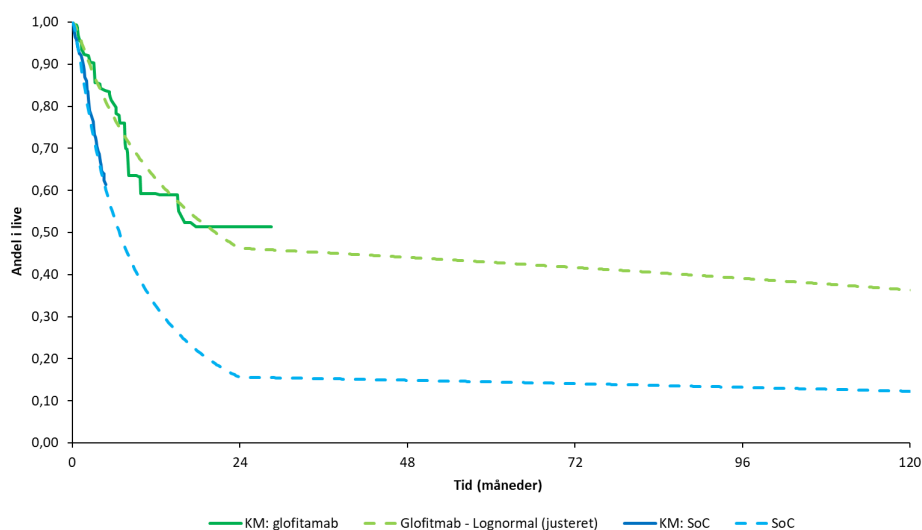
Ekstrapolering af OS ved behandling med SOC



Til at ekstrapolere OS ved behandling med SOC, benytter ansøger den justerede OS hazardratio (HR: 0,42) fra MAIC-analysen og ganger denne på OS-hazardraten for glofitamab-armen. Dvs. ansøger antager konstant hazardratio.

Ansøger har vurderet, at der kan antages proportional hazards (PH) mellem de to arme på baggrund af log-log plot og Schoenfeld residual plot præsenteret i Figur 20 og Figur 21, i Bilag 5.

Ansøger har kun inkluderet KM-data til og med 4,8 måneder i den sundhedsøkonomiske model, hvor 61,4 % af studiepopulationen er i live (se mørkeblå overlevelseskurve i Figur 9).



Figur 9. Observeret og ekstrapoleret OS-data for behandling med glofitamab og SOC med antagelse om kurering ved 2 år. Kurverne for glofitamab-armen er justeret ift. MAIC-analysen.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for overall survival

Antagelsen om proportional hazard kan ikke afvises, og derfor kan det være rimeligt at anvende en fast HR til ekstrapolering af SOC-armen. Det er dog en stærk antagelse og usikkert, at hazarden for SOC-armen er proportional med hazarden for glofitamab-armen efter den meget begrænsede opfølgningstid for glofitamab-armen og også før og efter en evt. længerevarende remission. Desuden er glofitamab og kemoterapibehandlinger med helt grundlæggende forskellige virkningsmekanismer.

Ansøgers ekstrapolerede OS-kurve for SOC underestimerer OS ift. KM-data fra SCHOLAR-1. Se Tabel 7. Resultater for salmet overlevelse (OS) fra observeret og modellerede data. Ved 24 måneder er den modellerede overlevelsesrate 15,6 % vs. 20 % observeret i SCHOLAR-1. Ansøger har kun inkluderet OS-data til og med ca. 5 måneder i KM-kurverne i Figur 9, og derfor fremgår det ikke tydeligt, at det observerede OS fra SCHOLAR-1 ligger over ekstrapoleret OS.

Som beskrevet i afsnit 2.4.1 er resultatet af den uforankrede indirekte sammenligning meget usikker.



Da ansøger har valgt at ekstrapolere på den justerede glofitamab-arm, overføres den store usikkerhed fra den indirekte sammenligning til ekstrapoleringen af OS. Ansøger har valgt en fordeling til ekstrapolering af OS, der giver den længste OS, hvis der ses bort fra Gompertz, der resulterer i et plateau ved ca. 40 % og derfor ikke vurderes at være plausibel. Ansøgers antagelse om, at hazarden vil være høj i starten for derefter at falde vil også passe til hazardkurver for de resterende parametriske fordelinger med undtagelse af den eksponentielle fordeling, se Figur 18 Bilag 3.

På baggrund af den store usikkerhed ved datagrundlaget udarbejdes fem scenarier, hvor omkostningseffektiviteten belyses ved forskellige antagelser.

Da der er meget stor usikkerhed forbundet med ekstrapoleringen af OS, præsenteres scenarieanalyser, hvor OS ekstrapoleres med hhv. log-normalfordelingen, der giver en højere overlevelse, og Weibull-fordelingen, der giver en mindre overlevelse, se Figur 17 i Bilag 3. De to fordelinger vælges for at undersøge usikkerheden omkring niveauet af overlevelse. På grund af den begrænsede opfølgningstid i NP30179 kan det ikke vurderes, hvorvidt der er noget plateau på KM-kurven for OS i glofitamab-armen. Ansøgers påstand om kurering med udgangspunkt i en lille kohorte af patienter, som ikke er en del af ITT-populationen fra NP30179, er derfor usikker.

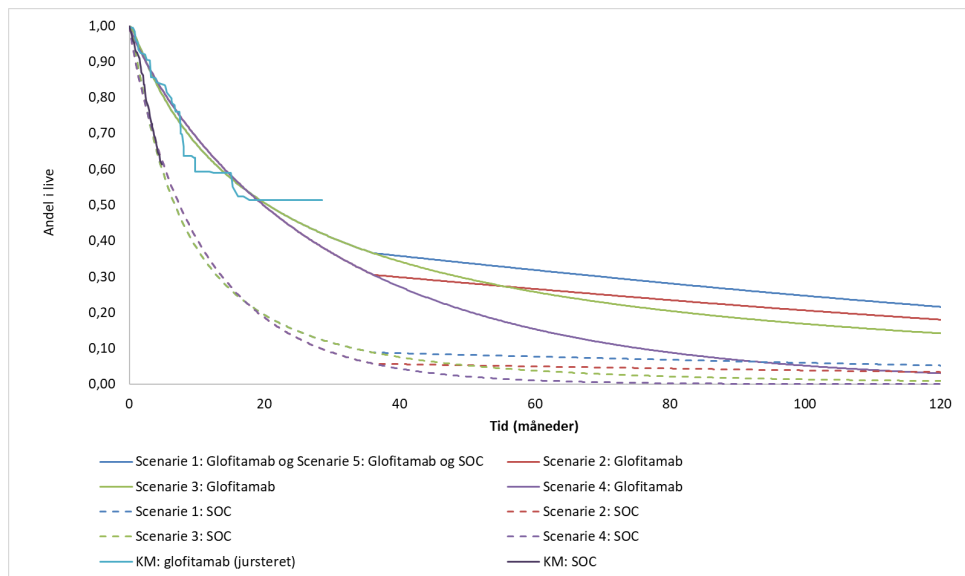
OS-data fra SCHOLAR indikerer dog, at en andel af patienterne kan blive langtids-overlevende, og på den baggrund vælger Medicinrådet at undersøge effekten af eventuel kurering ved at lave scenarier med og uden kurering. Medicinrådet vurderer, at kureringstidspunktet og dødeligheden ift. baggrunds-dødeligheden er sat for lavt i ansøgningen, derfor ændres kureringstidspunktet fra 2 til 3 år, og dødeligheden ift. baggrunds-dødeligheden øges fra 0 % til 27 % over baggrundsbefolkningen jf. det danske registerstudie[1].

Med udgangspunkt i den kvalitative sammenligning af NP30179 med resultater fra det danske registerstudie af Al-Mashadi et al. præsenteres et scenarie, hvori det antages, at der ingen overlevelsesgevinst er ved behandling med glofitamab fremfor SOC. Dvs. ens hazard (HR = 1) glofitamab vs. SOC.

De fem scenarier er som følger:

1. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **log-normal** fordeling (HR = **0,42**) + antagelse om **kurering**
2. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **Weibull** fordeling (HR = **0,42**) + antagelse om **kurering**
3. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **log-normal** fordeling (HR = **0,42**)
4. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **Weibull** fordeling (HR = **0,42**)
5. OS for glofitamab-arm ekstrapoleres med **log-normal** fordeling. Hazardratio for glofitamab vs. SOC er lig med 1 (HR = 1) + antagelse om **kurering**

De fem scenarier i Medicinrådets hovedanalyse ses i Figur 10.



Figur 10. De observerede og estimerede OS-kurver for glofitamab og SOC for de fem scenarier i Medicinrådets hovedanalyse. Kurverne for glofitamab-armen er justeret ift. MAIC-analysen. Den første blå kurve afspejler både scenarie 1 og 5 for glofitamab samt scenarie 5 for SOC, da der ikke er forskel på scenarie 1 og 5 for glofitamab-armen, og det antages, at OS for glofitamab og SOC er den samme i scenarie 5.

Tabel 6. Resultater for salmet overlevelse (OS) fra observeret og modellerede data

	Median OS (måneder)	Gennemsnit OS (måneder)	2 års overlevelse	10 års overlevelse	30 års overlevelse
Glofitamab					
NP30179	12,0	NA	39,1 %	NA	NA
Ansøgers model	20,2	121,0	46,3 %	36,4 %	11,9 %
MR-modeller	19,8 til 20,5	31,4 til 69,9	43,9 til 46,2 %	3,1 til 21,6 %	0 til 3,8 %
SOC (R-kemo)					
SCHOLAR-1	6,3	NA	20,0 %	NA	NA
Al-Mashadi et al. 2023	13 til 19,8	NA	34,5 til 49,3 %	NA	NA
Ansøgers model	6,7	45,2	15,6 %	12,3 %	4,0 %
MR-modeller	6,7 til 20,5	11,8 til 69,9	13,7 til 46,2 %	0 til 21,6 %	0 til 3,8 %



2.4.3 PFS

Data for PFS er kun opgjort i NP30179 og ikke i SCHOLAR-1. Ansøger har derfor foretaget en naiv sammenligning af PFS-data fra NP30179 med PFS-estimater fra MDACC og CORAL, som er to af studierne, der indgår i SCHOLAR-1.

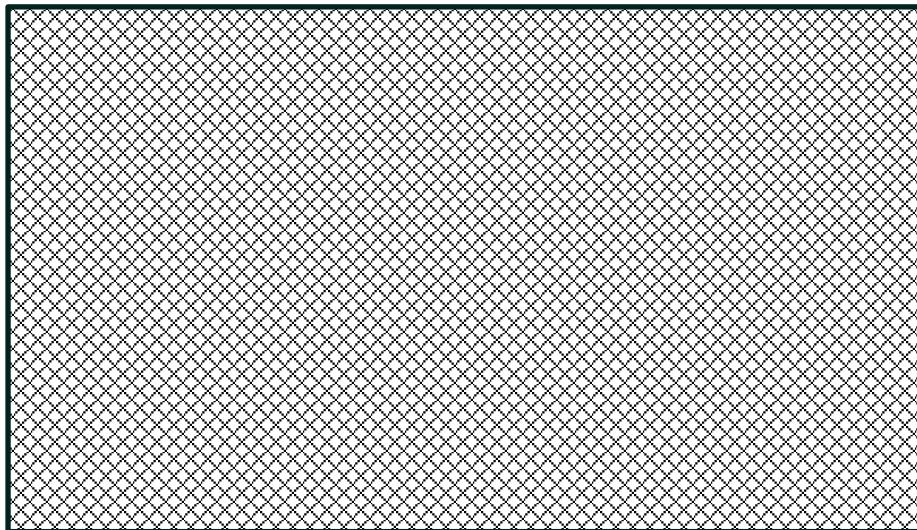
NP30179

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. PFS kan være et surrogatmål for OS, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for pågældende sygdom, behandling og behandlingslinje.

I NP30179 var progressionsfri overlevelse (PFS) (bedømt ved *independent review committee*, IRC) et sekundært effektmål. I NP30179 er progression defineret ved Lugano kriterierne fra 2014 [12], og Brookmeyer-Crowley metoden er anvendt til at konstruere 95 % konfidensintervallet omkring median PFS.

I den relevante studiepopulation fra NP30179 er der 95 hændelser ud af 155 (61,3 %) ved DCO 15. juni 2022. Median opfølgningstid for PFS var 13,4 måneder (95 % CI: 8,9; 15,9).

Median IRC-bedømt PFS var 4,9 måneder (95 % CI: 3,4; 8,1)



Figur 11. KM-plot of time to IRC-assessed PFS in the ITT-population in NP30179, DCO 15. juni 2022



Narrativ sammenligning med PFS-estimer fra MDACC og CORAL

PFS-data blev ikke rapporteret i SCHOLAR-1, men median PFS blev rapporteret for de 191 patienter inkluderet i det observationelle MDACC-studie. I CORAL blev den 3-årige PFS-rate rapporteret for 396 patienter.

I MDACC var median PFS 2,8 måneder (95 % CI: 2,4; 3,3 måneder). I CORAL var den 3-årige PFS-rate 31 % til 42 %.

3-årig PFS-rate er ikke tilgængelig i NP30179, da den ikke var nået ved DCO 15. juni 2022, og kan derfor ikke sammenlignes med den 3-årige PFS-rate, der blev rapporteret i CORAL.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Sammenligningen af PFS-data er meget usikker pga. manglen på PFS-estimer fra SCHOLAR-1.

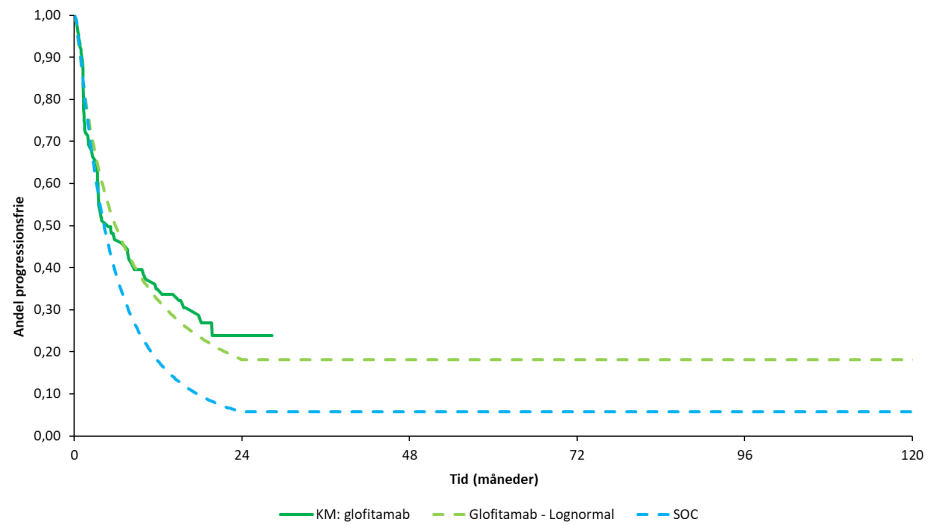
Derudover vanskeliggøres sammenligningen af effekt på PFS af de samme forhold som for OS (se afsnit 2.4.2) vedr. studiedesign, forskellige studiepopulationer og forskel mellem studiepopulationer og danske lymfompatienter i 3. linjebehandling.

Ekstrapolering af progression-free survival til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse, er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede progressionsfri overlevelsedata fra NP30179.

Der er ingen observeret PFS-data for SOC-armen. Ansøger antager, at der er proportional hazard mellem OS og PFS ved behandling af non-Hodgkin lymfom og anvender en estimeret hazardratio fra det kliniske studie CORAL på 0,65 mellem OS og PFS. For at producere en PFS-kurve for SOC anvendes hazardratioen på 0,65 på den ekstrapolerede OS-kurve for SOC (der blev genereret ved at anvende en fast hazardratio til den ekstrapolerede justerede OS-kurve for glofitamab).

Ansøger ekstrapolerer ujusteret PFS-data fra NP30179 med en log-normal fordeling. Ansøger beskriver, at der bør ses bort fra statistisk fit pga. den korte opfølgningstid og, at af de tilgængelige kurver gav log-normal fordeling et mere sandsynligt estimat af en klinisk plausibel ekstrapolation og blev derfor valgt, se Figur 12 og Tabel 8. Alle ansøgers ekstrapoleringer fremgår af Figur 19 i Bilag 4.



Figur 12. Observeret og ekstrapoleret PFS-data for behandling med glofitamab og SOC. Med antagelse om kurering ved 2 år.

Tablet 7. Resultater for progresjonsfri overlevelse (PFS) fra observeret og modellerede data

	Median PFS (måneder)	Gennemsnit PFS (måneder)	2 års PFS	3 års PFS	10 år PFS	30 år PFS
Glofitamab						
NP30179	4,9	NA	23,9 %	NA	NA	NA
Ansøgers model	6,0	78,2	18 %	18 %	18 %	12 %
MR-modeller	6,0	17 til 42,6	18 %	12 %	3 til 12 %	0 til 4 %
SOC (R-kemo)						
MDACC	2,8	NA	NA	NA	NA	NA
CORAL	NA	NA	NA	31 til 42 %	NA	NA
Ansøgers model	4,4	28,9	6 %	6 %	6 %	4 %
MR-modeller	4,4 til 11,4	7,3 til 58,9	5 til 30 %	1 til 21 %	0 til 21 %	0 til 4 %



Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progression-free survival

PFS-data, der indgår i den sundhedsøkonomiske model, er meget usikre.

Valget af log-normal fordeling til ekstrapolering af ujusteret PFS-data fra glofitamab-armen har mindre betydning for analysens resultat, når der ses bort fra Gompertz-fordelingen, som vurderes ikke at være plausibel, samt set i lyset af de andre store usikkerheder, der er ved analysen. Medicinrådet anvender derfor ansøgers valg af en log-normal fordeling.

Ekstrapoleringen af PFS for SOC er meget usikker idet der antages proportional hazard mellem PFS og OS for SOC, og fordi denne hazardratio ganges på den ekstrapolerede OS kurve for SOC, som blev genereret ved at anvende en fast hazardratio til den ekstrapolerede justerede OS-kurve for glofitamab.

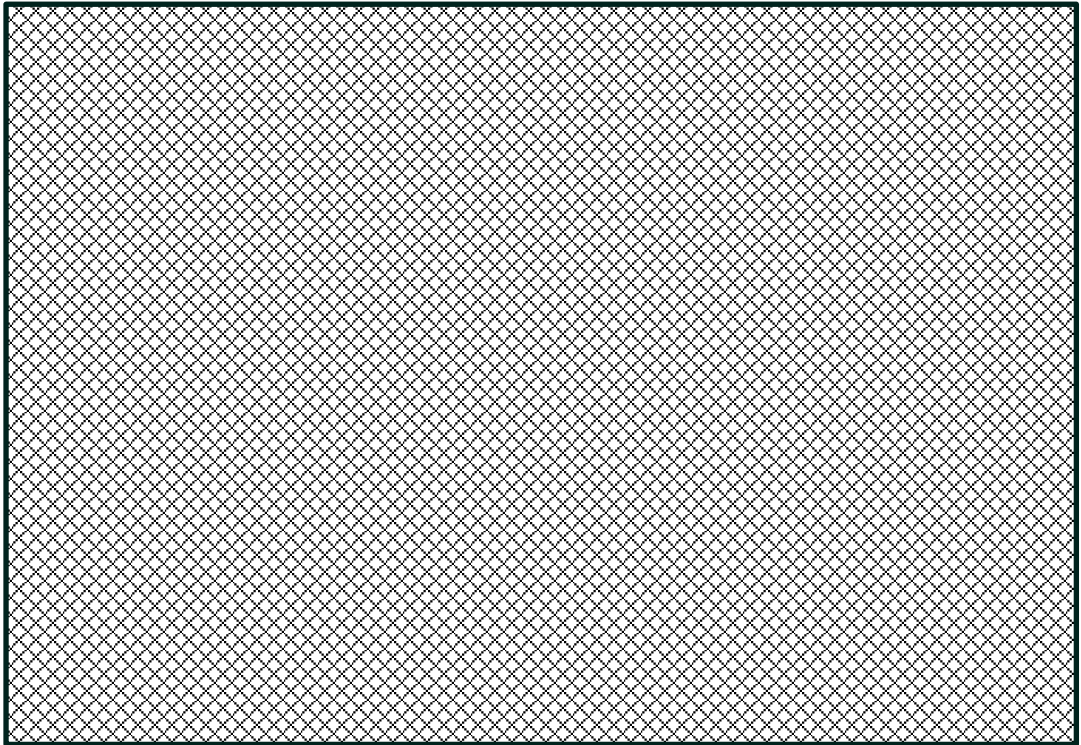
2.4.4 EORTC QLQ-C30

I NP30179 blev helbredsrelateret livskvalitet vurderet hos patienter fra del III, dosisudvidelseskohorterne (afløsningskohorten og obligatoriske dexamethason-kohorten), der havde haft en baseline-vurdering og mindst én efterfølgende vurdering før datoen for progression.

EORTC QLQ-C30 blev bedømt ved: baseline; dag 1 og dag 8 af cyklus 1; dag 1 af cyklus 2, 3, 5, 7, 8, 9 og 12; efter behandling og indtil progression ved 3, 6, 9, 12, 15, 21 og 24 måneder og ved behandlingsafslutning.

I alt besvarede 120 patienter EORTC QLQ-C30 ved baseline, og antallet af patienter, der har besvaret ved hvert tidspunkt af vurderingen under og efter behandlingen er vist i Tabel 24, Bilag 7.

Ved baseline var gennemsnit for GHS/QoL score 58,1 (standardafvigelse: 22,8). Ved afslutning på behandling var median forskel fra baseline 0,0 (95 % CI: -5,2; 5,8).



Figur 13. Box plot over ændringer fra baseline opgjort ved EORTC qlq-C30 GHS for patienter i NP30179

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke opgjort i SCHOLAR-1. I Ly.12 (klinisk studie, der indgår i SCHOLAR-1) er der opgjort helbredsrelateret livskvalitet ved *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G).

Medicinrådets vurdering af EORTC QLQ-C30

Data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet stammer fra forskellige studiepopulationer og livskvalitetsværktøjer og kan derfor ikke sammenlignes på tværs af behandlingsarmene. Desuden er de enkelte opgørelser for helbredsrelateret livskvalitet i sig selv meget usikre, hvor der bl.a. er udfordringer med stort frafald, at der kun opsamles livskvalitetsdata frem til progression, og der risiko for bias grundet NP30179's *open-label* design. Det fremgår fx af Tabel 24 i Bilag 7, at der er et væsentligt fald i antal besvarelser ift. anden opfølgning. Samlet set kan der ikke konkluderes på effektmålet helbredsrelateret livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har opgjort sikkerhedsdata fra NP30179 for glofitamab og så vidt muligt for komparator fra de to kliniske studier CORAL og Ly.12.



I NP30179 er uønskede hændelser opgjort iht. CTCAE version 4.03. I CORAL var uønskede hændelser opgjort iht. CTCAE version 2.00, og i LY.12 var uønskede hændelser opgjort iht. CTCAE version 3.0.

Table 8. Ansøgers oversigt over uønskede hændelser

Sikkerhedsparameter	NP30179	LY.12		CORAL	
	Sikkerhedspopulation n=154	R-GDP n=306	R-DHAP n=304	R-ICE n=202	R-DHAP n=194
Andel af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse, n (%)	████	-	-	-	-
Andel af patienter med mindst én uønsket hændelse af grad 3-4	████	143 (47)	183 (61)	-	-
Andel af patienter med uønsket hændelse af grad 5	████	-	-	-	-
Alle alvorlige uønskede hændelser, n (%)	████	-	-	58 (29)	68 (35)
Uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør, n (%) ^a	████	-	-	-	-
Uønskede hændelser, der fører til dosisafbrydelse/ændring, n (%) ^a	████	-	-	-	-

De mest almindelige observerede bivirkninger ved behandling med glofitamab (≥ 20 % af patienter) var CRS, neutropeni, anæmi, trombocytopeni og udslæt.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger (SAE) (≥ 2 % af patienter) var CRS (22,1 %), sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %), tumor-flare (3,4 %), COVID-19-pneumoni (2,8 %), febril neutropeni (2,1 %), neutropeni (2,1 %) og pleuraeffusion (2,1 %).

Behandlingsophør som følge af en bivirkning forekom hos 5,5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til behandlingsophør, var COVID-19 (1,4 %) og neutropeni (1,4 %).



Tabel 9. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos ≥ 1 % sikkerhedspopulationen i NP30179

Alvorlige uønskede hændelser i behandlingsperioden	
MedDRA	NP30179 n=154
CRS (n, %)	■ ■
Sepsis	■
COVID-19	■
COVID-19 pneumoni	■
Tumor-flare	■
Anæmi	■
Febril neutropeni	■
Neutropeni	■
Pleural effusion	■
Rygsmerte	■
Delirium	■
Gastrointestinal blødning	■
Infektion	■
Pneumoni	■
Pyreksi	■
<i>Vascular device</i> infektion	■

Uønskede hændelser af særlig interesse i NP30179 (Glofitamab SmPC)



Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

CRS af enhver grad forekom hos 67,6 % af patienterne. CRS opstod mere end én gang hos 32,4 % patienterne. Der var ingen tilfælde af CRS med dødelig udgang. CRS forsvandt hos alle patienter undtagen en patient. Én patient afbrød behandlingen på grund af CRS. De mest almindelige manifestationer af CRS var: pyreksi (99,0 %), takykardi (25,5 %), hypotension (23,5 %), kuldegysninger (14,3 %) og hypoksi (12,2 %).

Uønskede hændelser af grad ≥ 3 associeret med CRS omfattede: hypotension (3,1 %), hypoksi (3,1 %), pyreksi (2,0 %) og takykardi (2,0 %).

25 patienter fik CRS af grad ≥ 2 efter glofitamab, og heraf modtog 88,0 % tocilizumab, 60,0 % modtog kortikosteroider og 56,0 % modtog både tocilizumab og kortikosteroider. 40,0 % modtog ilt. Alle 6 patienter med CRS af grad 3 eller 4 modtog en enkelt vasopressor.

Indlæggelser, som følge af CRS, forekom hos 22,1 % af patienterne, og den indberettede medianvarighed af indlæggelserne var 4 dage (2 til 15 dage).

Alvorlige infektioner

I NP30179 var der alvorlige infektioner hos 15,9 % af patienterne. De hyppigste alvorlige infektioner (≥ 2 % af patienterne) var sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) og COVID-19-pneumoni (2,8 %). Der var infektionsrelaterede dødsfald hos 4,8 % af patienterne (på grund af sepsis, COVID-19-pneumoni og COVID-19). Fire patienter (2,8 %) havde alvorlige infektioner samtidig med neutropeni af grad 3 eller 4.

Neutropeni

40,0 % af patienterne fik neutropeni og alvorlig neutropeni (grad 3 eller 4) blev indberettet hos 29,0 % af patienterne. Mediantiden til debut af første hændelse med neutropeni var 29 dage (1 til 203 dage). Længerevarende neutropeni (længere end 30 dage) forekom hos 11,7 % af patienterne. Størstedelen af patienterne med neutropeni (79,3 %) blev behandlet med G-CSF. Febril neutropeni blev indberettet hos 3,4 % af patienterne.

Tumor-flare

11,7 % af patienterne i NP301879 fik tumor-flare – og herunder grad 2 tumor-flare hos 4,8 % af patienterne og grad 3 tumor-flare hos 2,8 % af patienterne. Mediantiden til debut af tumor-flare af enhver grad var 2 dage (1 til 16 dage), og medianvarigheden var 3,5 dage (1 til 35 dage). Blandt de 11 patienter med tumor-flare af grad ≥ 2 modtog 2 (18,2 %) patienter smertestillende, 6 (54,5 %) patienter modtog kortikosteroider og smertestillende, herunder morfinderivater, 1 (9,1 %) patient modtog kortikosteroider og antiemetika, og 2 (18,2 %) patienter krævede ikke behandling. Alle tilfælde af tumor-flare forsvandt undtagen hos en patient med grad ≥ 2 . Ingen patienter afbrød behandlingen på grund af tumor-flare.



Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom forekom hos 2 patienter (1,4 %) og var af grad 3 i begge tilfælde. Mediantiden til debut af tumorlysesyndrom var 2 dage og medianvarigheden var 4 dage (3 til 5 dage).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed for behandling med glofitamab overfor SOC er vanskelig pga. forskelle i studiedesign, studieopfølgning og studiepopulationer. Derudover er opgørelsen af sikkerhed i SCHOLAR-1 mangelfuld ift. NP30179.

Bivirkningsprofilerne for glofitamab og SOC er forskellige. Ansøgers resultater indikerer, at andelen af grad 3/4 uønskede hændelser i NP30179 er på samme niveau som i det kliniske studie Ly.12, der indgår i SCHOLAR-1. Ansøgers resultater indikerer også, at andelen af alvorlige uønskede hændelser kan være højere i NP30179 end i CORAL.

Medicinrådet vurderer, at det er bivirkningerne: CRS og febrile neutropenier, der er særligt klinisk relevante ved behandling med glofitamab.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie med et retrospektivt observationelt studie. Se afsnit 2.4.1. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra et klinisk studie og registerdata, som vanskeliggør sammenligningen, og prognostiske variable er udeladt ved ansøgers vægtning i den indirekte sammenligning. Den matchede population er markant yngre end patienter i dansk klinisk praksis.

NP30179 er gennemført som en exploratory trial uden den sædvanlige stringens, som ses i en confirmatory trial, fx manglende kontrol af type 1 fejl på tværs af hypoteser, der testes statistisk, eller utilstrækkelig a priori definition af hypoteser. Pga. forsøgsdesignet (dvs. open-label, enkeltarmet og uden uafhængig datamonitorerings-komité (DMC)), fleksibiliteten i forsøgsdesignet og de mange væsentlige ændringer – bør alle resultater ses som grundlag for hypoteser om behandlingseffekter.

SCHOLAR-1 er et multikohorte, retrospektivt observationelt studie, der består af både observationelle studier og kliniske forsøg og dermed med forskelle i opfølgning og definitioner studierne i mellem. Internt i SCHOLAR-1 er der væsentlige forskelle i effekt; fx var responsraten for patienter refraktære efter 2L-behandling eller senere 20 % til 21 % i de observationelle studier og 40 % i det kliniske forsøg CORAL.

Der er stor indirekthed ift. overførbareheden til danske patienter, da den vægtede studiepopulationen i NP30179 er yngre, har mindre komorbiditet og er i det hele taget højselekeret ift. danske patienter.



Sammenligningen af effekt på OS er meget usikker pga. ovennævnte forskelle i studiedesign samt forskellen mellem den vægtede studiepopulationerne i NP30179 og dansk klinisk praksis. Jf. afsnit 2.4.1 er den uforankrede indirekte sammenligning meget usikker og også baseret på en meget lille *effective sample size* (ESS) ($n \sim 33$). Datagrundlaget tillader ikke, at der kan konkluderes på helbredsrelateret livskvalitet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med glofitamab sammenlignet med kemoterapi (SOC) til patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) i 3. linje.

Der anvendes data for PFS, OS, behandlingsslængde/tid til behandlingsophør (TTOT) og helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 2.4.2, 2.4.3, 2.4.4 og 3.2.1. Ansøger inkluderer derudover de kliniske studier: CORAL og Ly.12 separat med det formål at supplere analysen med narrative sammenligninger med NP30179. Derudover anvendes HR'en for PFS vs. OS fra CORAL til at producere en PFS-kurve for SOC fra den ekstrapolerede OS-kurve i den sundhedsøkonomiske analyse. Antallet af bivirkninger inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse for SOC-armen kommer fra Ly.12-studiet.

Af hensyn til modellens kompleksitet inkluderer ansøger kun R-ICE og R-DHAP som SOC-behandling.

Medicinerådets vurdering

Jf. afsnit 2.6 er der stor usikkerhed forbundet med datagrundlaget for den relative effekt, og der er derfor også betydelig usikkerhed forbundet med at estimere QALY-effekten. Af den grund præsenterer Medicinerådet ikke én hovedanalyse, men resultaterne fra de fem scenarier, der blev præsenteret i afsnit 2.4.2 under Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overall survival. De fem scenarier giver tilsammen et spænd for omkostningseffektiviteten ved behandling med glofitamab sammenlignet med SOC.

3.1 Analyseperspektivet

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Omkostningerne og effekten (QALY), der ligger efter det første år, har ansøger diskonteret med en rente på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % i år 36 og frem. Modellen har en cykluslængde på én uge, og ansøger benytter *half-cycle correction*.

Patienterne i den vægtede glofitamab-arm har en gennemsnitsalder på 52,5 år. Ansøger har dog valgt at anvende gennemsnitsalderen fra NP30179 på 63 år og en livslang tidshorisont på 40 år, idet behandlingen med glofitamab er målrettet patienter med R/R DLBCL, der har fået to eller flere linjer behandling, og dermed vurderes at være ældre end 52,5 år.



Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv som ansøger. Ansøgers valgte tidshorizont er dog ikke passende for analysen i en dansk kontekst, da gennemsnitsalderen blandt danske R/R DLBCL-patienter i 3L er væsentligt højere, Jf. det danske RWE-studie af Al-Mashhadi et al. (2023)[1], end gennemsnitsalderen i NP30179. Derfor justeres alderen i den sundhedsøkonomiske analyse til 71 år ved baseline, og tidshorizonten som konsekvens deraf til 30 år, for at afspejle danske patienter, se afsnit 2.3.1.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede OS-kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Alle effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er dog fortsat baseret på det justerede studiedata fra NP30179, hvor patienterne i gennemsnit var 52,5 år ved studiestart, og generelt havde en bedre almen tilstand end den danske befolkning, der kandiderer til behandlingen.

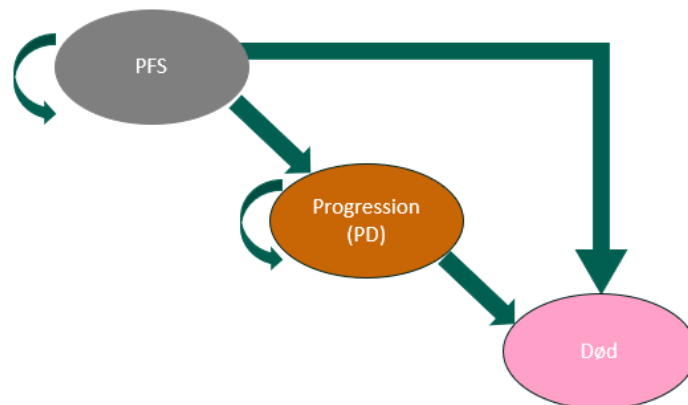
3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival* model til at estimere de inkrementelle QALY'er og omkostninger forbundet med behandling med glofitamab sammenlignet med SOC.

Modellen består af tre helbredsstadier:

- Progressionsfri sygdom (PFS): Patienterne modtager behandling med glofitamab eller SOC.
- Progredieret sygdom (PD): Tumorprogression er identificeret, og 3. linje behandling antages afsluttet, mens efterfølgende behandling påbegyndes for en andel af patienterne (se afsnit 3.3.5 vedr. efterfølgende behandling).
- Død.

Alle patienter starter i stadiet for progressionsfri sygdom (PFS) og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet progredieret sygdom (PD) undervejs, se Figur 15. Den tid, patienterne befinder sig i de enkelte stadier, estimeres ud fra ekstrapolerede PFS- og OS-kurver. Andel patienter i PFS-stadiet i en given cyklus bestemmes ud fra den ekstrapolerede PFS-kurve, mens andelen af patienter i stadiet død i en given cyklus bestemmes ud fra den ekstrapolerede OS-kurve. Andelen af patienter i PD-stadiet i en given cyklus er bestemt af forskellen mellem PFS- og OS-kurven, da det er patienter, hvis sygdom er progredieret, men som fortsat er i live. Valg af ekstrapolering af PFS- og OS-data er beskrevet i afsnit 2.4.2 og 2.4.3.



Figur 14. Modelstrukturen i ansøgers model

3.2.1 Behandlingsvarighed

TTOT-data for glofitamab er baseret på KM-data fra NP30179-studiet og er ikke blevet ekstrapoleret, da alle patienter havde ophørt behandlingen ved sidste data-cut. TTOT-data for SOC var ikke tilgængeligt, hvorfor ansøger anvendte PFS-kurven med et loft på fire behandlingscykluser (84 dage), hvilket ansøger vurderede passende baseret på en dansk klinisk eksperts vurdering af, at patienterne maksimalt vil blive behandlet med SOC i fire behandlingscykluser.

Den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed for SOC ligger mellem 2,1-2,4 måneder og for glofitamab ca. 3,8 måneder.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at ansøgers model afspejler sygdoms- og behandlingsforløbet for en kohorte af patienter med recidiverende eller refraktær (DLBCL), der opstarter behandling i 3. linje, men datagrundlaget, der informerer bevægelserne i modellen, er forbundet med stor usikkerhed, jf. afsnit 2.4.

3.2.2 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I NP30179-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet for ITT-population indsamlet via EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet. Til at estimere de nytteværdier, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, har ansøger konverteret de indsamlede EORTC QLQ-C30 data til EQ-5D-3L data. Dette er gjort hhv. via den direkte mapping algoritme præsenteret af Proskorovsky et al. 2014 [13], samt den indirekte mapping algoritme præsenteret af Longworth et al. 2014 [14]. Begge mapping metoder er estimeret blandt patienter med myelomatose. Ansøger anvender britiske præferencevægte, da de angiver, at det, grundet manglende mapping-algoritme, ikke har været muligt at mappe til EQ-5D-5L værdier, og at det dermed ikke har været muligt at anvende danske præference vægte.



EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet blev udleveret til patienterne ved *baseline* og efterfølgende på dag 1 i hver cyklus de første tre uger, herefter på dag 1 i cyklus 5, 7, 9 og 12. Ved baseline var der besvarelser fra 120 patienter med en middel nytteværdi på 0,687, og ved dag 1 i cyklus 12 var der besvarelser for 23 patienter. Ansøger har ikke angivet antal patienter eller besvarelser pr. helbredsstadie eller konfidensintervaller for HRQoL-værdierne.

Til at estimere gennemsnitlige nytteværdier anvendes en *mixed effects regression model* på post-baseline nytteværdier med centraliserede baseline nytteværdier som kontrol og med tilfældige skæringer for hver patient.

Ansøger har anvendt stadiespecifikke nytteværdier, der er uafhængige af behandlingsarm. Ansøger har i modellen også inkluderet muligheden for at vælge nytteværdier på baggrund af patienternes tid til død. Nytteværdierne baseret på tid til død er baseret på nytteværdierne fra den indirekte mapping metode.

Ansøger har i modellen inkluderet en kureringsantagelse, jf. Afsnit 2.4.2. Ansøger antager, at patienter, der fortsat er progressionsfrie efter to år, har en livskvalitet, der er nedjusteret med 10 % ift. baggrundsbefolkningen.

For at tage højde for den øgede morbiditets- og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med høj alder, har ansøger, jf. Medicinrådets metodevejledning, aldersjusteret de estimerede nytteværdier med populationsnormer fra den generelle danske befolkning.

Tabel 10. Ansøgers estimerede nytteværdier – (Indirect mapping [UK tariff], Longworth et al 2014 [14])

Stadie	Nyttværdi (std. afv.)	Instrument	Præferencevægte
PFS – igangværende behandling	0,729 (0,011)	EQ-5D-3L	Britiske vægte
PFS – afsluttet behandling	0,774 (0,020)	EQ-5D-3L	Britiske vægte
PD	0,629 (0,629)	EQ-5D-3L	Britiske vægte

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget for beregning af nytteværdier er meget usikkert, og som beskrevet i afsnit 2.4.4 er der bl.a. store udfordringer med studiedesign og frafald. I tillæg er de beregnede nytteværdierne ikke konverteret til EQ-5D-5L med danske præferencevægte.



Medicinrådet har modtaget flere ansøgninger for lægemidler til behandling af patienter med DLBCL i 3. linje, der skal vurderes. Derfor vælger Medicinrådet at foretage en følsomhedsanalyse, der undersøger robustheden af resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse ved at anvende nytteværdier for helbredsstadierne PFS og PD fra ansøgningen for loncastuximab. Nytteværdierne i ansøgningen for loncastuximab bygger på EQ-5D-5L-værdier med danske præference vægte. HRQoL-data er indsamlet i det kliniske fase-II multi-center, open-label, single-arm studie af effekt og sikkerhed ved loncastuximab terisine byggende på 145 patienter med r/r DLBCL. Nytteværdierne anvendt i Medicinrådets følsomhedsanalyse fremgår af Tabel 12. Data blev indsamlet ved baseline, på dag 1 i cyklus 2-26 (cykluslængden var på 3 uger) og ved enden af behandling (op til 599 dage).

Tabel 11. Valg af nytteværdier i Medicinrådets følsomhedsanalysen

HRQoL	Nytteværdi	Instrument	Præferencevægte	Kilde
PFS	■	EQ-5D-5L	Danske vægte	[15]
PD	■	EQ-5D-5L	Danske vægte	[15]

* Nytteværdien for PD er beregnet som ■, hvor ■ er et progressions dekrement

Medicinrådet vurderer, at patienter med DLBCL i 3. linje, som ikke er progredieret efter 3 år, har det væsentlig dårligere end baggrundsbefolkningen. Medicinrådet nedjusterer derfor nytteværdierne for patienterne, der antages at være kureret fra 10 % til 20 % ift. baggrundsbefolkningen, da det netop vurderes, at disse patienter har det væsentligt dårligere end baggrundsbefolkningen grundet de foregående behandlinger.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for analysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og tilsvarende dem anvendt i NP30179-studiet, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for beskrivelsen af dosering for glofitamab og SOC.

Ansøger har valgt kun at fokusere SOC-behandlingen på R-ICE og R-DHAP og antager, at den ene halvdel af patienterne i SOC-armen modtager R-ICE, og at den anden halvdel modtager R-DHAP.

Ansøger inkluderer lægemiddelpildsomkostning for SOC. Ansøger inkluderer ikke omkostninger til spild for glofitamab, da glofitamab ikke dosisjusteres.



Ansøger anvender det gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 1,86 m² fra NP30719-studiet til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med R-kemoterapi, hvor der ikke behandles med en fast dosis, herunder rituximab, cytarabine, cisplatin, ifosfamide og etoposide phosphate.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at fordelingen i SOC-armen i dansk klinisk praksis nærmere hedder: R-ICE 60 %, R-DHAP 15 %, GDP 10 %, GemOx 10 %, Gem-Mono 5 %, men at det ikke har væsentlig betydning for resultatet, hvorfor Medicinerådet blot ændrer behandlingsandelene til R-ICE 80 % og R-DHAP 20 %.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13.

Tabel 12. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse [april, 2024]

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Glofitamab (i.v)	2,5 mg	1 stk.	■	Amgros
Glofitamab (i.v)	10 mg	1 stk.	■	Amgros
Rituximab (i.v)	100 mg	2 stk.	■	Amgros
Rituximab (i.v)	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Dexamethason (p.o.)	4 mg	100 stk.	■	Amgros
Cytarabin (i.v)	100 mg	10 ml	■	Amgros
Cytarabin (i.v)	100 mg	20 ml	■	Amgros
Cisplatin (i.v)	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Cisplatin (i.v)	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Fludarabin phosphate (i.v)	50 mg	1 x 50 mg	■	Amgros
Ifosfamid (i.v)	1 g	1 g	■	Amgros
Carboplatin (i.v)	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Carboplatin (i.v)	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Etoposid phosphate (i.v.)	20 mg/ml	5 ml	■	Amgros
Etoposid phosphate (i.v.)	20 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Cyclophosphamid (i.v)	200 mg	1 htgl. a 200 mg	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cyclophosphamid (i.v)	500 mg	1 htgl. a 500 mg	■	Amgros
Doxorubicin (i.v)	2 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Doxorubicin (i.v)	2 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Vincristine (i.v)	1 mg/ml	1 ml	■	Amgros
Vincristine (i.v)	2 mg/ml	1 ml	■	Amgros
Prednisolone (p.o.)	25 mg	100 stk.	■	Amgros
Obinutuzumab (i.v)	1000 mg	1 stk.	■	Amgros
Gemcitabine (i.v)	40 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Gemcitabine (i.v)	40 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Oxaliplatin (i.v)	5 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Oxaliplatin (i.v)	5 mg/ml	20 ml	■	Amgros

i.v. = intravenøse; p.o.= per oral

3.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med administration af glofitamab og SOC, da behandlingerne administreres intravenøst, på nær dexamethasone, der administreres oralt.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for hvert hospitalsforløb forbundet med administration af lægemidlerne. For glofitamab betyder det to administrationer i første cyklus (glofitamab + obinutuzumab) og én i de efterfølgende cyklusser, jf. afsnit 2.3.2. For SOC antager ansøger, at 50 % får R-DHAP med tre administrationer (rituximab + cytarabin + cisplatin), og de resterende 50 % får R-ICE med fire administrationer (rituximab + ifosfamid + carboplatin + etoposid), jf. afsnit 2.3.3.

Administrationerne sker én gang hver tredje uge for SOC til og med 22. uge, og hver uge de første fire uger for glofitamab og herefter hver tredje uge til og med 46 uger. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med administration med en 2023 DRG-takst på 2.005 DKK (17MA98 – MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DC833).

Herudover antager ansøger på baggrund af Lee og ASTCT grading scale [16], at 16,2 % oplever grad ≥ 2 CRS ved efterfølgende administrationer af glofitamab, som vil medføre monitorering i mindst 22 timer efter infusionen. Ud fra procedure- og diagnosekoderne Z20202 og DC833 antager ansøger, at omkostningerne ligger på 44.770 DKK ud fra 2023-



taksten på DRG-gruppen "17MA01 – Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år".

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.3.3 Monitoreringsomkostninger

Til estimering af gentagne monitoreringsomkostninger anvender ansøger ugentlige frekvenser og enhedsomkostninger, som fremgår af Tabel 13. De ugentlige udgifter til disse monitoreringsomkostninger ligger på hhv. 1.046, 40 eller 476 DKK, alt efter om patienten er under behandling, ude af behandling eller progredieret.

Tabel 13. Ugentlige omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse

	Frekvens om året			Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	PFS under behandling	PFS ude af behandling	PD		
Hæmatolog konsultation	16	4	12	1.049	Værdisætning af enhedsomkostninger
Radiolog konsultation	4	0	2	1.049	Værdisætning af enhedsomkostninger
Sygeplejerske konsultation	16	0	12	441	Værdisætning af enhedsomkostninger
CT-skan	4	0	2	2.440	DRG 2023, 30PR06, Diagnose: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, Procedure: (UXCF00) CT-skanning af hel overekstremitet,)
Blodprøve	16	4	12	21,63	Labportalen.dk
LDH	16	4	12	14,00	Labportalen.dk
Leverfunktion	16	4	12	54,00	Labportalen.dk
Nyrefunktion	16	4	12	57,00	Labportalen.dk
Calciumfosfat	16	4	12	24,00	Labportalen.dk



	Frekvens om året		PD	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	PFS under behandling	PFS ude af behandling			
Immuno-globulin	16	4	12	88,00	RH Laboratorieundersøgelse

På baggrund af input fra danske kliniske eksperter antager ansøger en samlet engangsomkostning på 10.525 DKK ved progression, der b.la. omfatter forskellige test, se Tabel 15.

Tabel 14. Engangsmonitoreringsomkostninger forbundet med progression i ansøgers/Medicinrådet hovedanalyse

	Andel af patienter	Timer	Enhedsomkostninger [DKK]	Kilde, DRG 2023 [17]
EKG	100 %	0,17	2.005	17MA98, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet lymfom, (ZZ3925) EKG
Test af hjertepumpefunktionen (MUGA-skanning)	5 %	1	1.975	05PR04, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, (UXUC80) Transtorakal
MR-scanning	20 %	1	2.447	30PR02, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, (UXMF00) MR-skanning af overekstremitet, (UXMG00) MR-skanning af underekstremitet
PET-CT	100 %	3	3.488	36PR07, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, (WRAC-PXYXX) CT Underekstremiteter på PET/CT, (WDLBFXXXX) Billedfusionering (PET, SPECT, MRI, CT el. planar)



	Andel af patienter	Timer	Enhedsomkostninger [DKK]	Kilde, DRG 2023 [17]
Knoglemarvsbiopsi	10 %	0,5	12.925	17PR01, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, (KTNE25A) Knoglemarvsbiopsi fra crista iliaca
Blodtransfusion	33,33 %	1,5	3.969	16PR02, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, (BOQA0) Blodtransfusion
Biopsi af tumor	33,33 %	1	5.484	05PR02, SKS-koder: (DC833) Diffust storcellet B-celle lymfom, (KTPJ05) Nålebiopsi af lymfeknude

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering. Dog fjerner Medicinerådet omkostningerne inkluderet til indlæggelse grundet behandlingsrelaterede bivirkninger samt enhedsomkostninger til enkelte test, da Medicinerådet vurderer, at det er dækket af de øvrige bivirkningsomkostninger, som beskrevet i afsnit 3.3.4.

3.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis glofitamab og SOC. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad ≥ 3 fra NP30179-studiet for glofitamab og LY.12 for SOC.

Bivirkningsomkostninger er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, som en løbende omkostning i modellen ud fra andelen, som modtager behandling.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. De samlede ugentlige omkostninger er hhv. 1.246 DKK og 74 DKK for glofitamab og SOC.



Tabel 15. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Glofitamab, sandsynlighed for event	SOC, sandsynlighed for event	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde, DRG 2023 [17]
Anæmi	0,0020	0,0002	40.106	16MA98, Diagnose: (DD592) Hæmolytisk ikke- autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel, lang
Fatigue	0,0000	0,0001	4.728	23MA03, Diagnose: (DR539A) Udmattelse, lang
Febrile neutropeni	0,0020	0,0010	38.209	16MA03, Diagnose: (DD709A) Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel, lang
Hypofosfatæmi	0,0043	0,0000	39.158	10MA98, Diagnose: (DE833A) Hypofosfatæmi, lang
Infektion	0,0000	0,0003	30.146	18MA06, Diagnose: (DB348) Anden virusinfektion uden angivelse af lokalisering, lang
Lymfopeni	0,0024	0,0000	26.179	16MA10, Diagnose: (DD728D) Lymfopeni, lang
Kvalme	0,0000	0,0004	7.530	06MA11, Diagnose: (DR119B) Kvalme, lang
Neutropeni	0,0191	0,0004	38.209	16MA98, Diagnose: (DD709) Neutropeni UNS, lang
Thrombocytopeni	0,0016	0,0000	38.209	16MA98, Diagnose: (DD696)



	Glofitamab, sandsynlighed for event	SOC, sandsynlighed for event	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde, DRG 2023 [17]
				Trombocytopeni UNS, lang
Thrombose/emboli	0,0000	0,0003	23.473	05MA12, Diagnose: (DI744) Emboli eller trombose i arterie i ekstremitet UNS, lang
Tumor opblussen	0,0016	0,0000	44.770	17MA01, Diagnose: (DC833), lang
Opkastning	0,0000	0,0003	7.530	06MA11, Diagnose: (DR11C) Opkastning, lang

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Som beskrevet i afsnit 2.6 er datagrundlaget vedr. sikkerhed meget usikkert. Dog har omkostningerne forbundet med bivirkningerne ikke væsentlig betydning for det overordnede resultat af den sundhedsøkonomiske analyse, hvorfor Medicinrådet bibeholder ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.3.5 Efterfølgende behandlinger

Efter progression tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje, og ansøger antager, at 68,76 % af patienterne modtager efterfølgende behandling baseret på NP30179-studiet. Ansøger antager, at alle patienter, der er stoppet behandling med glofitamab eller SOC vil være egnede til at modtage enhver af de efterfølgende DLBCL-behandlinger. Omkostningerne til efterfølgende behandling bliver tilskrevet patienterne i modellen, når de bevæger sig fra PFS- til PD-stadiet. Omkostningerne udregnes som den ugentlige pris ganget med den gennemsnitlige behandlingsvarighed ganget med den andel patienter, som forventes at modtage den efterfølgende behandling.

Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling samt andelen af patienter, der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger, er baseret på NP30179-studiet, og ens for begge behandlingsarme.



Tabel 16. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Andel af patienter	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i uger	Kilde
R-GEMOX	2,68 %	4,50	NP30179
R-CHOP	2,68 %	2,81	NP30179
Andet kemoterapi	8,93 %	4,11	NP30179
Andet kemoterapi (Rituximab ikke inkluderet)	22,3 2%	5,07	NP30179
Pola-BR	8,93 %	4,71	NP30179
Strålebehandling	15,18 %	1,00	NP30179
Allogen SCT	6,25 %	1,00	NP30179
Autolog SCT	1,79 %	1,00	NP30179

Andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling: 68,76 %

R-GEMOX = rituximab + gemcitabin + oxaliplatin, R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone ; Pola-BR= polatuzumab + vedotin + bendamustine + rituximab; SCT = stamcelletransplantation.

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP), jf. Tabel 13.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandlinger. Her antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en intravenøs administration med en 2023 DRG-takst på 2.005 DKK (DRG2023, 17MA98 - 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år, Diagnose: DC833). Ansøger antager, at omkostningerne forbundet med efterfølgende behandling ophører efter 24 måneder.



Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet fjerner behandling med Pola-BR, da denne kombination ikke er anbefalet, som standard behandling til indikationen i Danmark. DRG-taksterne for allogene SCT og autolog SCT er for lave. Taksten for allogene SCT ændres til 768.062 DKK (DRG2023 26MP22 - Allogene stamcelletransplantation), og taksten for autolog SCT ændres til 67.946 DKK (DRG2023, 26MP23 – Tilstand med allogene knoglemarvstransplantation). Ellers anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

3.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og en transportomkostning på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger 2022 [18].

Behandling med glofitamab

For behandling med glofitamab antager ansøger, at patienterne vil være indlagt en dag efter den indledende administration, hvilket de antager svarer til 16 timer for at illustrere den vågne tid. Ved den anden og tredje administration antages et tidsforbrug pr. gang på seks timer på hospitalet, og de efterfølgende administrationer antages at kræve et tidsforbrug på 4,5 timer.

Behandling med SOC

Ansøger antager tre dages indlæggelse ifm. behandling med SOC svarende til 48 timer.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer omkostningerne til 2023, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger 2023 [19]. Medicinrådet ændrer videre den effektive patienttid forbundet med indlæggelse fra 16 timer til 24 timer således, at patienttiden reflekterer hele tiden, patienten er indlagt.

Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger forbundet med bivirkninger. Medicinrådet bemærker, at patientomkostninger relateret til behandlingskrævende bivirkninger såsom CRS burde være inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse, men da dette har minimal betydning for resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende patientomkostninger.



3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse

Udover ændringerne ved de fem scenarier har Medicinrådet foretaget ændringer fra ansøgers oprindelige analyse til Medicinrådets analyse. Ændringerne er listet i Tabel 18.

Tabel 17. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Standardized mortality ratio (SMR) ift. den danske baggrundsbefolkning ved antagelsen om kurering	Ved 2 års PFS falder hazard til 1,00	Ved 3 års PFS falder hazard til 1,27 SMR	Afsnit 2.4.2
Patienternes startalder i modellen	63 år	71 år	Afsnit 3.1
Tidshorisont	40 år	30 år	Afsnit 3.1
HRQoL nedjustering ift. baggrundspopulation ved evt. kurering	Ved 2 års PFS nedjusteres HRQoL med 10 % ift. baggrundsbefolkningen	Ved 3 års PFS nedjusteres HRQoL med 20 % ift. baggrundsbefolkningen	Afsnit 3.2.2
Fordeling af SOC-behandling	50 % får R-ICE, og 50 % får R-DHAP	80 % får R-ICE, og 20 % får R-DHAP	Afsnit 3.3.1
Monitoreringsomkostninger	Omkostninger til indlæggelse og stykpris på test inkluderet	Omkostninger til indlæggelse og stykpris på test ekskluderet	Afsnit 3.3.3
Omkostninger forbundet med efterfølgende behandling	Behandling med Pola-BR inkluderet	Behandling med Pola-BR ekskluderet	Afsnit 3.3.5
Patientomkostninger	Patientomkostninger pr. time = 181 kr. Patienttid brugt ved indlæggelse = 16 timer	Patientomkostninger pr. time = 203 kr. Patienttid brugt ved indlæggelse = 24 timer	Afsnit 3.3.6



3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyser

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem glofitamab og SOC er mellem ca. [redacted] og [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er mellem ca. 0,1 og 1,9 QALY (0 og 3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) for scenarie 1-4 på ca. mellem [redacted] og [redacted] DKK pr. QALY. Ved scenarie 5 vil glofitamab aldrig blive omkostningseffektiv, da de inkrementelle omkostninger divideres med en QALY-gevinst tæt på 0. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning mellem ca. 411.000 og 449.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. mellem 220.000-406.000 i scenarie 1-4 og aldrig omkostningseffektiv i scenarie 5.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser for de 5 scenarier er præsenteret i Tabel 18 og Tabel 19.

QALY-gevinsten er drevet af en overlevelsesgevinst ved brug af glofitamab, men der er meget stor usikkerhed om størrelsen på overlevelsesgevinsten, hvilket afspejles i de fem scenarier Medicinrådet har valgt at tage udgangspunkt i. Der er ikke væsentlig usikkerhed forbundet med at estimere de inkrementelle omkostninger, som er drevet af lægemiddelomkostningerne til glofitamab.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, scenarie 1-5, diskonterede tal

	Glofitamab	R-kemo	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	56.916 til 56.916	20.111 til 22.531	34.385 til 36.805
Monitoreringsomkostninger	47.608 til 81.464	19.656 til 34.190	27.952 til 58.026
Bivirkningsomkostninger	20.714 til 20.714	692 til 792	19.922 til 20.022
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	26.629 til 39.487	54.455 til 74.997	-37.955 til -17.608
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,4 til 4,5	1 til 4,5	0 til 2,9
Totale QALY	1,7 til 3	0,7 til 3,1	-0,1 til 1,9

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 143.944 til Ikke omkostningseffektiv

Beregnet med SAIP: [redacted]



Glofitamab	R-kemo	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 220.557 til Ikke omkostningseffektiv	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse oversigt over scenarierne, diskonterede tal

	Inkrementelle omkostninger	Gevinst i leveår	QALY-gevinst	ICER
Scenarie 1 (log-normal, HR=0,42 + kurering)	[REDACTED]	2,9	1,9	[REDACTED]
Scenarie 2 (weibull, HR=0,42 + kurering)	[REDACTED]	2,7	1,8	[REDACTED]
Scenarie 3 (lognormal, HR=0,42)	[REDACTED]	2,7	1,8	[REDACTED]
Scenarie 4 (weibull, HR=0,42)	[REDACTED]	1,5	1,0	[REDACTED]
Scenarie 5 (log-normal, HR=1 + kurering)	[REDACTED]	0	- 0,1	Domineret

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse er behæftet med store usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten på resultatet af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges.

Mange af de usikkerheder Medicinrådet vurderer, der er ved den sundhedsøkonomiske analyse håndteres i de fem forskellige scenarier, hvorfor Medicinrådet kun præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyse, som baseres på Medicinrådets hovedanalyse i form af de fem scenarier.



Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

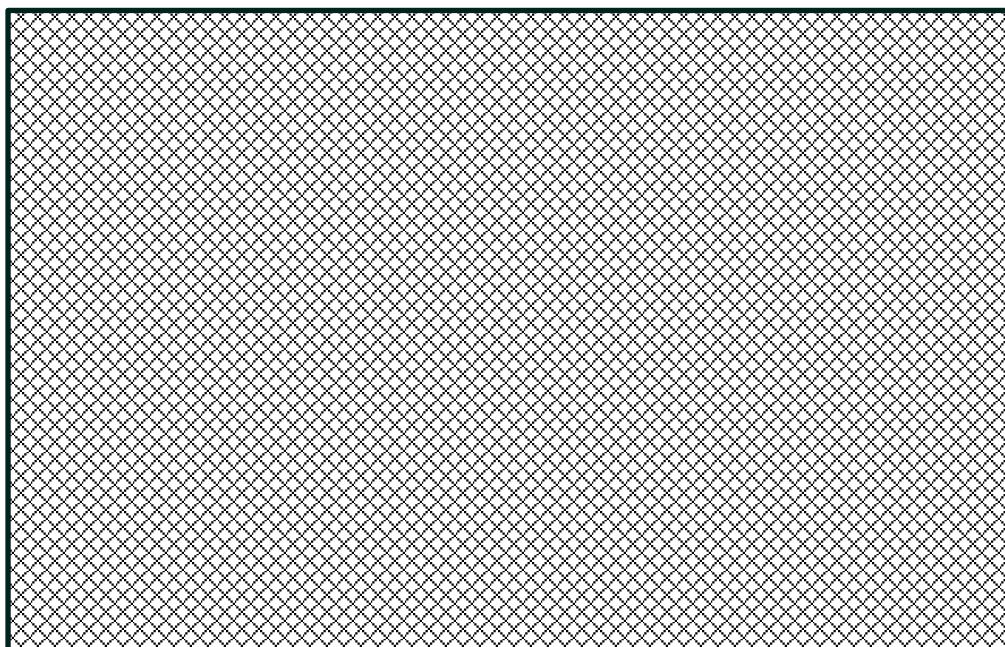
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen			-0,1 til 1,9	■	■
Nytteværdier	Anvender nytteværdier for helbredsstadierne PFS (■) og PD (■) fra ansøgningen for loncastuximab til DLBCL i 3. linje.	Datagrundlaget for beregning af nytteværdier er meget usikkert, og de beregnede nytteværdier er ikke konverteret til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Derudover har Medicinrådet modtaget flere ansøgninger for lægemidler til behandling af patienter med DLBCL i 3. linje, der skal vurderes, og Medicinrådet forsøger derfor at skabe en vis konsistens på tværs af vurderingerne.	0,0 til 2,0	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

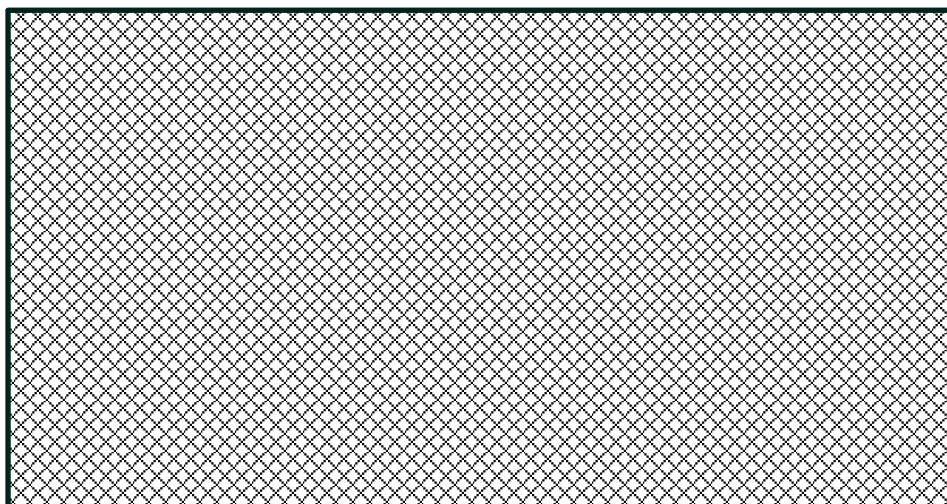
Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punkttestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA inkluderes der centrale parametre såsom HR for OS samt nytteværdier. Dog har ansøger ikke inkluderet andre centrale parametre såsom fx alder. I Figur 16 og Figur 17 fremgår resultatet af PSA'erne for hvert af de fem scenarier. Medicinrådet har ikke foretaget ændringer, i hvilke parametre som inkluderes i PSA'en, da den ikke er sat op, således at nye parametre nemt kan tilføjes.



Figur 15. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem glofitamab og SOC, scenarie 1-5

Af Figur 16 fremgår det, at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst på -1 til 3 med inkrementelle omkostninger mellem [redacted] DKK på tværs af de fem scenarier. Der ses en lille sammenhæng mellem QALY-gevinstens størrelse og de inkrementelle omkostninger på tværs af de fem scenarier. Der ses en væsentligt større spredning på tværs af QALY-gevinsterne end ved omkostningerne. Den forholdsvis lave spredning i omkostningerne skyldes, at omkostningerne særligt er drevet af lægemiddelomkostningerne, der finder sted i PFS-helbredsstadiet. Overordnet set, viser figuren usikkerheden i overlevelsesgevinsten af glofitamab med et bredt spænd på QALY-gevinsten og flere simulationer med en negativ QALY-gevinst.



Figur 16. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at glofitamab er omkostningseffektiv, scenarie 1-5

Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at glofitamab vil være omkostningseffektiv sammenlignet med SOC for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16. Her ses også en stor forskel over de fem scenarier, hvor scenarie 5 (HR=1) har [redacted] sandsynlighed for at være omkostningseffektiv ved en betalingsvillighed på 2.000.000 DKK.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 21 nye patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med glofitamab. Ansøger har antaget, at markedsoptaget af glofitamab er 100 % i alle år. Budgetkonsekvensanalysen har en 5-årige tidshorisont.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til patientantal og markedsandel.

Tabel 21. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Glofitamab	20	21	21	22	22
SOC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Glofitamab	0	0	0	0	0
SOC	20	21	21	22	22

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af glofitamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Budgetkonsekvenserne er præsenteret som et spænd over den laveste og højeste sum ved de 5 scenarier præsenteret i afsnit 3.2. Resultatet er præsenteret i Tabel 22.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10 mio. DKK i år 5.

Tabel 22. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Al-Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P, Gang AO, Thorsteinsson A-L, Rasoul K, et al. Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2024;204(3):839–48.
2. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. 2019.
3. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. In: *ASH Education Program Book 2011*. 2011. s. 498–505.
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(27):4184–90. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>
5. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. In: *ASH Education Program Book*. 2011. s. 498–505.
6. Dansk Lymfomgruppe. Diffust storcellet B-celle lymfom - Klinisk retningslinje - version 2.0 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg/dlg_diff_storcel_b-celle_lymfom_dlbcl_v2.0_admgodk170122.pdf
7. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: A subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;
8. RKKP, Dansk Lymfom Database, Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2021. 2021;(december). Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_aarsrapport-2021-lyfo-cll_anonymiseret.pdf
9. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet B-celle-lymfom [internet]. 2019. Tilgængelig fra: http://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg_diffust-storcellet-b-celle-lymfom_v1.0_090419.pdf
10. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–31.
11. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8.



12. Van Heertum RL, Scarimbolo R, Wolodzko JG, Klencke B, Messmann R, Tunc F, et al. Lugano 2014 criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials. *Drug Des Devel Ther* [internet]. 2017;11:1719–28. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28670108>
13. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):417–26.
14. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1–224.
15. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2021;140349482110580.
16. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–38.
17. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2023. sundhedsdatastyrelsen.dk.
18. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 [citeret 6. april 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf
19. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2023 [citeret 18. juni 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/gpjgcotu/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-7.pdf>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

Forperson

Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi
Afdelingslæge, ph.d.-studerende

Indstillet af

Region Midtjylland

Medlemmer

Jakob Madsen
Overlæge

Peter Brændstrup
Afdelingslæge

Rasmus Bo Dahl-Sørensen
Afdelingslæge

Dorte Mægaard Tholstrup
Afdelingslæge

Kenneth Skov
Afdelingslæge

Pernille Sindal Blohm
Farmaceut

Michael Boe Møller
Overlæge

Kenneth Thomsen
Læge

Marianne Rosenkrantz Segelcke Ifversen
Overlæge

Jørn Søllingvrå
Patient/patientrepræsentant

Region Nordjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Patologiselskab

Dansk Dermatologisk Selskab

Inviteret af formanden

Danske Patienter

Tidligere medlem, der har bidraget til arbejdet

Paw Jensen (næstforperson)
Overlæge

Udpeget af

Region Midtjylland



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag 1

Reference	Intervention / komparator	Type af klinisk studie	Antal DLBCL-patienter: n	DLBCL histologi: n (%)	Antal tidligere behandlingslinjer n (%)	ECOG PS: n (%)	Medianalder: n (interval)	Antal baseline karakteristika rapporteret for patienter med DLBCL: n	Roche studie	CCOD	Effekt mål rapporteret for DLBCL-patienter	Ekskluderet	Rationale bag eksklusion/inklusion
Bieker et al., 2003 (106)	R-CHOP/R-CHAP	Retrospektivt	10	Ikke specificeret	0: 3 (30) 1: 4 (40) 2: 2 (20) 3: 1 (10)	Ikke rapporteret	52 (32-74)	3	-	Ikke relevant (kun én udgivelse)	ORR, CR, PR, DOR, overlevelses tid, overlevelses rate (ingen klar follow-up tid angivet)	Ja	Studiepopulationsstørrelse, manglende information på baseline-kriterier
Chiu et al., 2022 (107)	GDP/GDCar boP +/- R	Retrospektivt	18	Ikke specificeret	Ikke specificeret for DLBCL-patienter	Ikke rapporteret	Ikke specificeret for DLBCL-patienter	Ikke specificeret for DLBCL-patienter	-	Ikke relevant (Kun én udgivelse)	ORR, CR, PR	Ja	Histologi: Manglende information om DLBCL-patienter, studiepopulationsstørrelse, udfald



Reference	Interven- tion / komparator	Type af klinisk studie	Antal DLBCL- patienter: n	DLBCL histologi: n (%)	Antal tidligere behandlings- linjer n (%)	ECOG PS: n (%)	Median- alder: n (interval)	Antal baseline karakteris- tika rapporteret for patient- er med DLBCL: n	Roche studie	CCOD	Effektmål rapporteret for DLBCL- patienter	Ekskluderet	Rationale bag eksklusion/ inklusion
Crump et al., 2017 (6)		Retrospekti vt	636	DLBCL*: 87 % PMBCL: 2% tFL: 4% missing: 7%	1: 28% 2-3: 49 % ≥4: <1%	0-1: 73% 2-4: 14 % Missing: 13 %	55 (19-81)	8	-	Ikke relevant (Kun én udgivelse)	CR, PR, OS	Nej	Inkluderet
Dickinson et al., 2022 (1)	Glofitamab	Fase I/II	155	DLBCL NOS: 110 (71) tFL: 27 (18) HGBCL: 11 (7) PMBCL: 6 (4)	2: 62 (40) ≥3: 92 (60)	0: 69 (45) 1: 84 (55)	66 (21-90)	10	NP30179 Glofitamab	March 15, 2022	CR, ORR, DOCR, DOR, PFS, OS	Ja	Roche- studiet, data rapporteret fra en tidligere CCOD sammenlign et med "data on file"



8.2 Bilag 2

	NP30179	Ludvigsen AL- Mashhadi et al (9)
Alder, år		
Gennemsnit (SD)	63,1 (14,5)	-
Median	66	71
Min - max	21-90	20,0-90,0
Køn, n (%)		
Kvinde	35,5%	-
Mand	64,5%	-
ECOG PS ved Baseline, n (%)		
0	69 (44,5)	-
1	84 (54,2)	-
0-1	-	90 (47,4)
2	1 (0,6)	-
2-4	-	55 (28,9)
Missing/ukendt	1 (0,6)	45 (23,7)
Ann-Arbor stadie ved indtrædelse til studiet, n (%)		
Stadie I	10 (6,5)	-
Stadie II	25 (16,1)	-
Stadie I-II	-	51 (26,8)
Stadie III	31 (20,0)	-
Stadie IV	85 (54,8)	-
Stadie III-IV	-	123 (64,7)
Missing/ukendt	4 (2,6)	16 (8,4)
LDH, n (%) [>ULN]		
Høj	101 (65,2)	108 (56,8)
Lav eller normal	52 (33,5)	73 (38,4)
Missing	2 (1,3)	9 (4,8)
Extranodal sygdom, n (%)		
Ja	95 (61,3)	115 (60,5)
Nej	60 (38,7)	61 (32,1)
Ukendt	-	14 (7,4)
IPI-score		
0	5 (3,2)	-
1	24 (15,5)	-



	NP30179	Ludvigsen AL- Mashhadi et al (9)
2	45 (29,0)	
3	55 (35,5)	
4	26 (16,8)	
1-2	-	30 (15,8)
2-3	-	114 (60,0)
4-5	-	41 (21,6)
Ukendt	-	5 (2,6)
Histologi ved baseline, n (%)		
DLBCL	110 (71,0)****	95 (50,0)
HGBCL	10 (6,5)	7 (3,7)
PMBCL	6 (3,9)	-
trFL	29 (18,7)	-
Ukendt	-	88 (46,3)
Antal tidligere behandlingslinjer, n (%)**		
Gennemsnit (SD)	3,08 (1,19)	
2	61 (39,4)	183 (96,3)
3	49 (31,6)	5 (2,6)
≥ 4	45 (29,0)	2 (1,0)
Recidiv eller refraktær kategori		
Recidiv eller refraktær over for førstelinjebehandling		
Refraktær	91 (58,7)	-
Recidiv	64 (41,3)	-
Refraktær over for den sidste behandlingslinje fra tidligere behandling		
Refraktær	131 (84,5)	-
Recidiv	24 (15,5)	-
Recidiv eller refraktær over for enhver linje af tidligere behandling **		
Refraktær	139 (89,7)	145 (76,3)
Recidiv (Ingen Refraktær)	16 (10,3)	45 (23,7)
Tidligere CAR-T		
Ja	52 (33,5)	-
Nej	103 (66,5)	100%
Tidligere ASCT		
Ja	29 (18,7)	Anden linje: 33 (17,3) Tredje linje ASCT: 9 (4,7)
Nej	126 (81,3)	



Forkortelser: DLBCL - diffust storcellet B-celle lymfom; ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HGBCL - high-grade B-cell lymphoma; IPI - International prognostic index; LDH - Lactatdehydrogenase; PMBCL - Primær mediastinal B-celle-lymfom; SCT – Stamcelle transplantation; SD⁺ - standardafvigelse; trFL - Transformeret follikulært lymfom.

* IPI blev fastlagt ved diagnose for MDACC og IA/MC og ved randomisering for LY.12- og CORAL-studiepatienter.

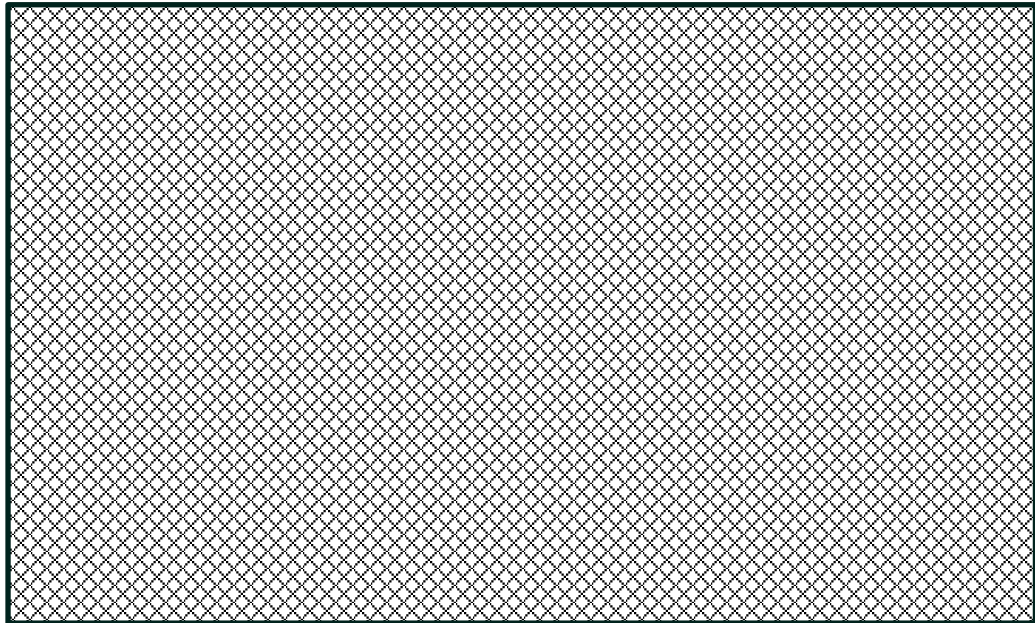
†CORAL: Sygdomsundertypen for 96 patienter var ikke tilgængelig: ifølge studieinklusionskriterier blev patienter rapporteret at have DLBCL.

**SCHOLAR-1: Inkluderer de 78% af patienterne, der var refraktære over for kemoterapi, og udelukker dem, der fik tilbagefald efter ASCT.

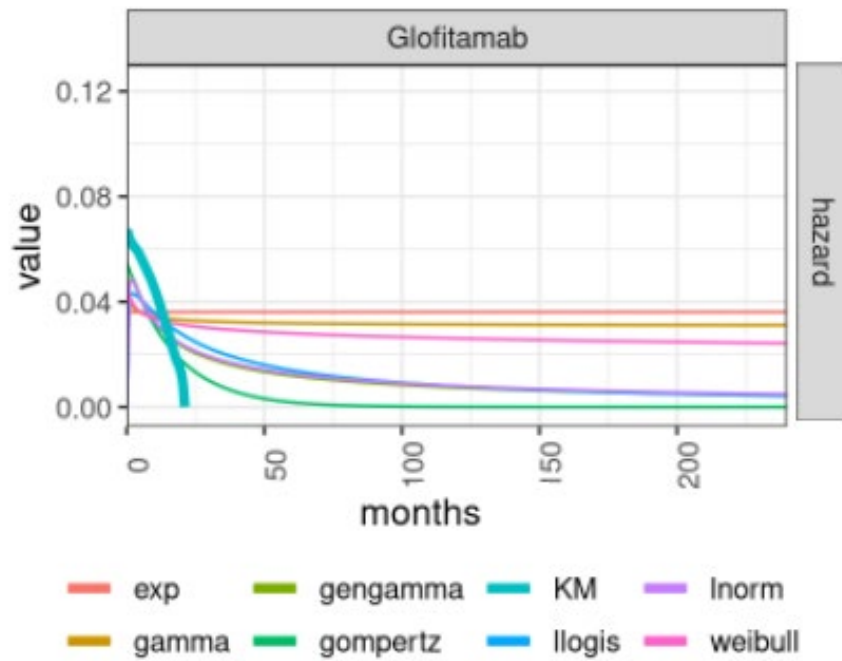
***Refraktær over for ≥ 2 . linje af terapi.

****DLBCL NOS

8.3 Bilag 3

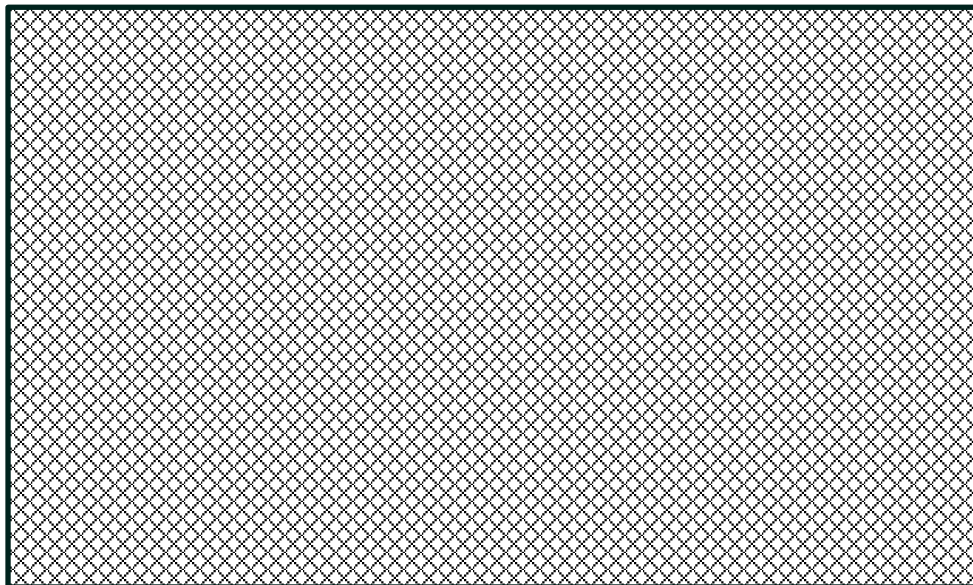


Figur 17. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for glofitamab-armen i ansøgers analyse med udgangspunkt i data fra NP30179 (justeret ift. MAIC-analysen).



Figur 18. Hazardkurverne for samlet overlevelse (OS) for glofitamab med udgangspunkt i data fra NP30179 (justeret ift. MAIC-analysen).

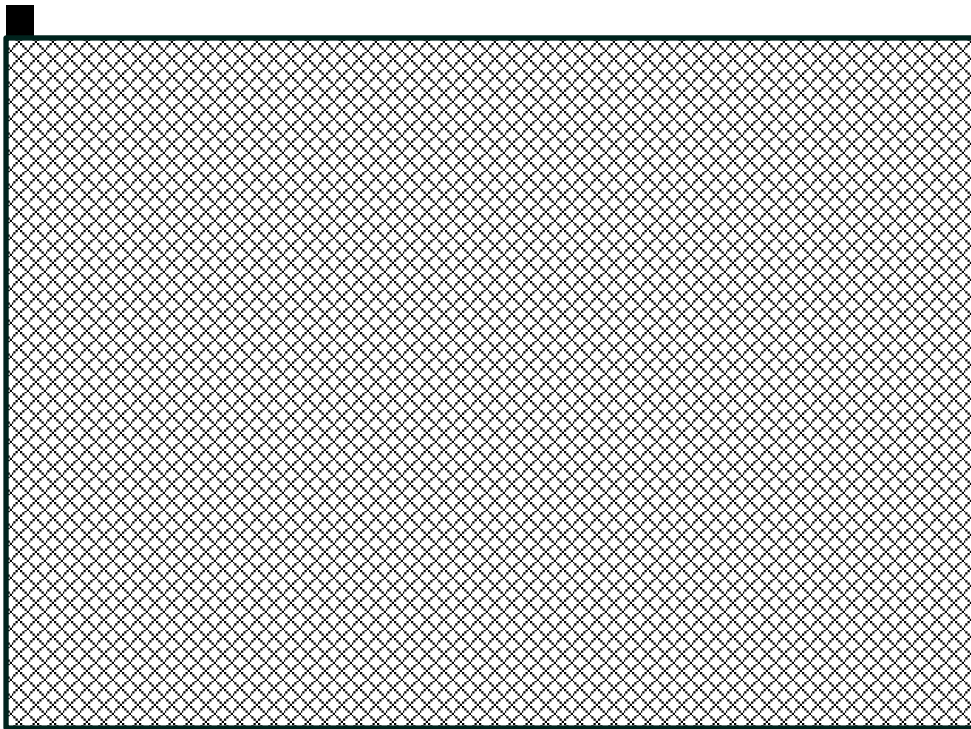
8.4 Bilag 4



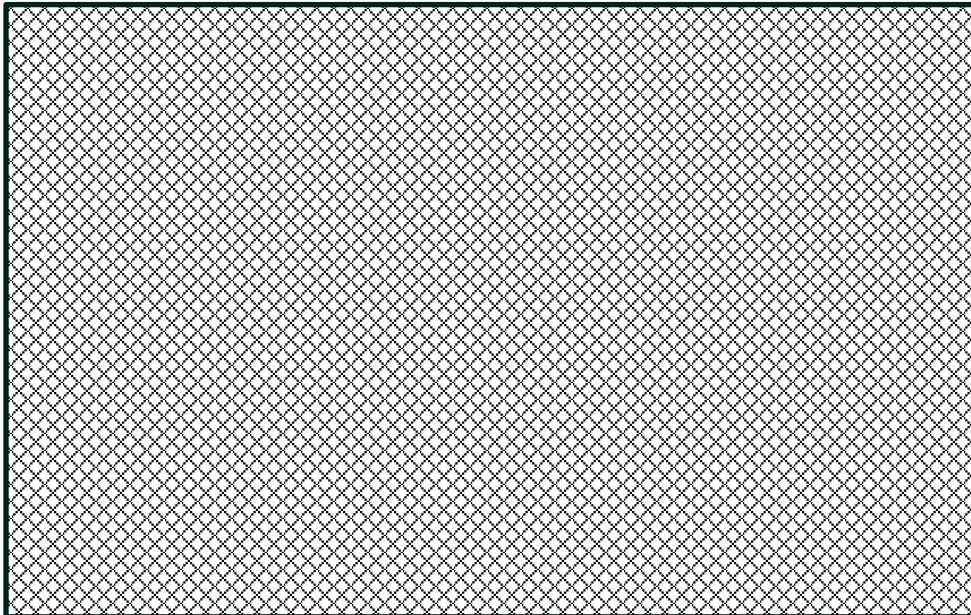
Figur 19. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for glofitamab-armen i ansøgers analyse med udgangspunkt i data fra NP30179 (ujusteret ift. MAIC-analysen).



8.5 Bilag 5



Figur 20. Log-log plot for OS glofitamab vs. R-kemo



Figur 21. Schoenfeld-residual plot for OS glofitamab vs. R-kemo



8.6 Bilag 6

Tabel 23. Demografiske og kliniske oplysninger ved start af indeklinjebehandling for 189 r/r DLBCL-patienter fra Al-Mashadi et al. 2023

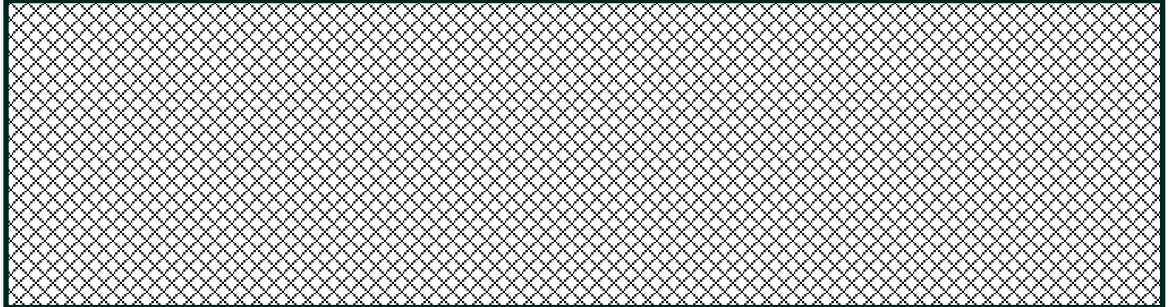
TABLE 1 Demography and clinicopathological information at the time of index-line treatment for 189 R/R DLBCL patients.

	All patients (n = 189)	DHAP/ICE/GDP (n = 24)	BSC (n = 37)	Clinical trial (n = 25)	Low-intensiv chemo (n = 42)	Other treatments (n = 61)
Age, median (range)	71.0 (20.0–90.0)	66.0 (20.0–81.0)	76.0 (47.0–87.0)	69.0 (42.0–80.0)	71.0 (50.0–90.0)	72.0 (44.0–90.0)
Months since diagnosis	20.5 (2.6–107.4)	13.8 (3.2–89.4)	18.5 (4.9–83.0)	24.2 (6.9–75.0)	19.8 (4.9–84.5)	21.7 (2.6–107.4)
Months since prev. line	5.9 (0.5–61.0)	3.4 (1.3–36.8)	5.4 (0.5–50.7)	6.0 (1.1–55.3)	6.1 (0.5–47.2)	6.7 (0.7–61.0)
Ann Arbor stage, n (%)						
I–II	51 (27.0)	4 (16.7)	6 (16.2)	5 (20.0)	8 (19.0)	28 (45.9)
III–IV	124 (65.6)	19 (79.2)	23 (62.2)	19 (76.0)	33 (78.6)	30 (49.2)
Unknown	14 (7.4)	1 (4.2)	8 (21.6)	1 (4.0)	1 (2.4)	3 (4.9)
Performance status, n(%)						
0–1	88 (46.6)	14 (58.3)	7 (18.9)	22 (88.0)	18 (42.9)	27 (44.3)
2–4	56 (29.6)	3 (12.5)	25 (67.6)	0 (0.0)	11 (26.2)	17 (27.9)
Unknown	45 (23.8)	7 (29.2)	5 (13.5)	3 (12.0)	13 (31.0)	17 (27.9)
B symptoms, n (%)						
Yes	30 (15.9)	1 (4.2)	8 (21.6)	2 (8.0)	9 (21.4)	10 (16.4)
No	117 (61.9)	17 (70.8)	17 (45.9)	23 (92.0)	22 (52.4)	38 (62.3)
Unknown	42 (22.2)	6 (25.0)	12 (32.4)	0 (0.0)	11 (26.2)	13 (21.3)
Extra-nodal sites, n (%)						
0	60 (31.7)	10 (41.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	15 (35.7)	17 (27.9)
1	66 (34.9)	9 (37.5)	13 (35.1)	6 (24.0)	10 (23.8)	28 (45.9)
>1	53 (28.0)	4 (16.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	17 (40.5)	14 (23.0)
Unknown	10 (5.3)	1 (4.2)	6 (16.2)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
LDH, n (%)						
Normal	73 (38.6)	9 (37.5)	9 (24.3)	11 (44.0)	16 (38.1)	28 (45.9)
Elevated	108 (57.1)	14 (58.3)	22 (59.5)	14 (56.0)	26 (61.9)	32 (52.5)
Unknown	8 (4.2)	1 (4.2)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
IPI, n (%)						
0–2	87 (46.0)	15 (62.5)	6 (16.2)	15 (60.0)	15 (35.7)	36 (59.0)
3–5	98 (51.9)	9 (37.5)	27 (73.0)	10 (40.0)	27 (64.3)	25 (41.0)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CNS involvement, n (%)						
No	153 (81.0)	20 (83.3)	24 (64.9)	25 (100.0)	41 (97.6)	43 (70.5)
Yes	32 (16.9)	4 (16.7)	10 (27.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	17 (27.9)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Histology, n (%)						
DLBCL	95 (50.3)	10 (41.7)	12 (32.4)	19 (76.0)	25 (59.5)	29 (47.5)
HGBL	7 (3.7)	2 (8.3)	1 (2.7)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
Not repeated at index*	87 (46.0)	12 (50.0)	24 (64.9)	4 (16.0)	17 (40.5)	30 (49.2)
Index treatment line, n (%)						
Third	182 (96.3)	24 (100.0)	33 (89.2)	25 (100.0)	41 (97.6)	59 (96.7)
Fourth	5 (2.6)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.6)
Fifth	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seventh	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Refractory to prior line, n (%)						
No	46 (24.3)	3 (12.5)	9 (24.3)	6 (24.0)	12 (28.6)	16 (26.2)
Yes	143 (75.7)	21 (87.5)	28 (75.7)	19 (76.0)	30 (71.4)	45 (73.8)
2-year OS (95% CI)	25.1 (18.5–31.7)	49.3 (27.9–70.7)	5.4 (0.0–12.7)	27.7 (7.4–48.0)	21.5 (8.2–34.8)	28.6 (16.5–40.6)
Median OS (months)	5.8 (4.6–7.8)	19.8 (10.7-NA)	1.2 (0.8–1.7)	13.5 (7.3–21.3)	6.0 (3.5–9.9)	6.7 (4.3–13.5)
2-year PFS (95% CI)	11.7 (6.8–16.7)	17.4 (0.5–34.3)	5.4 (0.0–12.7)	13.7 (0.0–30.0)	10.6 (0.9–20.4)	13.0 (4.2–21.8)
Median PFS (months)	2.8 (2.0–3.2)	2.9 (1.1–9.3)	1.2 (0.8–1.7)	3.3 (2.8–5.2)	2.8 (2.0–4.2)	3.4 (1.9–4.4)



8.7 Bilag 7

Tabel 24



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk