

Medicinrådets anbefaling vedr. polatuzumab vedotin til førstelinjebehandling af diffust storcellet B- cellelymfom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. juni 2023

Ikrafttrædelsesdato 22. juni 2023

Dokumentnummer 175271

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Polatuzumab vedotin (Polivy)

Indikation Polivy i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin og prednison (R-CHP) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode L01FX14

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. april 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 17. marts 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. juni 2023

Rådets anbefaling 21. juni 2023

Sagsbehandlingstid 96 dage.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer)



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke polatuzumab vedotin i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin og prednison (pola-R-CHP) til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom.

Behandling med pola-R-CHP kan reducere risikoen for sygdomsforværring sammenlignet med den nuværende standardbehandling, som er en kombinationsbehandling bestående af rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin og prednison (R-CHOP). Det er ikke dokumenteret, at pola-R-CHP forlænger patienternes levetid sammenlignet med R-CHOP.

Omkostningerne til behandling med pola-R-CHP er væsentligt højere end til R-CHOP. Medicinerådet vurderer derfor samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den dokumenterede effekt.

©Medicinerådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 22. juni 2023



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet polatuzumab vedotin til førstelinjebehandling af patienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL).

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

Diffust storcellet B-cellelymfom (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 [1].

Femårsoverlevelsen fra udredning for den samlede patientgruppe med DLBCL i Danmark er omkring 60-65 %.

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat rettet mod CD79b på overfladen af B-celler, som markedsføres under handelsnavnet Polivy.

Polatuzumab vedotin i kombination med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin og prednison (pola-R-CHP) er indiceret til behandling af voksne patienter med ubehandlet DLBCL. Polatuzumab vedotin kan erstatte vincristin, som er en del af R-CHOP-regimet (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison), der i dag er en af standardbehandlingerne i første linje.

Polatuzumab vedotin har også indikation til behandling af recidiverende/refraktært DLBCL i kombination med bendamustin og rituximab.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende standardbehandling udgøres af en række forskellige regimer af kombinationskemoterapi. Behandlingsvalget afhænger af parametre som alder, WHO-performance score, sygdomsstadie og komorbiditet. Den hyppigst anvendte førstelinjebehandling er R-CHOP, som 6 behandlingsserier af 21-dages varighed. For patienter uden komorbiditet og/eller op til 60-65 år anbefales R-CHOEP-14 (R-CHOP med tillæg af etoposid) hver 14. dag som 6 cykler. Patienter ældre end 80 år er ofte ikke kandidater til standard R-CHOP-behandling. Disse patienter kan i stedet tilbydes lignende, men mindre intensive regimer.

Behandlingen er potentielt kurativ. Omtrent 60-65 % af patienterne, som behandles med R-CHOP i første linje, helbredes og har herefter en overlevelse, der nærmer sig baggrundsbefolkningen. De resterende ca. 35-40 % af patienterne er refraktære eller får relaps efter førstelinjebehandlingen. Patienter i denne gruppe, og som er yngre end 65-70 år, tilbydes remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation.



Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af polatuzumab vedotin som førstelinjebehandling er baseret på data fra et randomiseret kontrolleret fase III-forsøg (POLARIX), hvori pola-R-CHP sammenlignes med R-CHOP. POLARIX inkluderede patienter med tidligere ubehandlet DLBCL, som havde en international prognostic index (IPI)-score mellem 2 og 5, og som var < 80 år gamle. I Tabel 1 nedenfor fremgår centrale estimater for effekt og sikkerhed fra POLARIX for både ITT-populationen samt subgruppen af patienter med IPI-score 3-5.

Resultaterne fra POLARIX viser, at pola-R-CHP reducerer patienternes risiko for progression eller død sammenlignet med R-CHOP i både ITT-population og i subgruppen med IPI-score 3-5. Der var imidlertid ingen påvist effekt af behandling med pola-R-CHP på overlevelse, hverken i ITT-populationer eller i subgruppen af patienter med IPI-score 3-5.

Pola-R-CHP og R-CHOP er sammenlignelige, både hvad angår hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser og i forhold typerne af bivirkninger, som behandlingerne er forbundet med.

Tabel 1. Centrale estimater for effekt og sikkerhed fra POLARIX

Effekt-/sikkerhedsmål	Pola-R-CHP	R-CHOP	Forskel (%-point, HR)
ITT-populationen	N = 440	N = 439	
PFS-rate efter 2 år, %	76,7 [72,7; 80,8]	70,2 [65,8; 74,6]	6,5 %-point [0,5; 12,5] HR: 0,76 [0,60; 0,97]
OS-rate efter 2 år, %	88,7 [85,7; 91,7]	88,7 [85,7; 91,7]	-0,0 %-point [-4,3; 4,2] HR: 0,94 [0,67; 1,33]
Uønskede hændelser uanset årsag grad 3-4, n (%)	251 (57,7)	252 (57,5)	-
Subgruppen med IPI-score 3-5	N = 273	N = 272	
PFS-rate efter 2 år, %	75,2 [69,9; 80,4]	65,1 [59,3; 70,9]	10,1 %-point [2,2; 17,9] HR: 0,70 [0,52; 0,94]
OS-rate efter 2 år, %	■	■	■
Uønskede hændelser uanset årsag grad 3-4, n (%)	168 (62,5)	165 (60,9)	-

Ansøgningens sundhedsøkonomiske hovedanalyse anvender data fra en subgruppeanalyse af patienter med IPI-score 3-5. Analysen er foretaget med henvisning til, at to adspurgte danske klinikere først og fremmest anser pola-R-CHP som et relevant alternativ for 'fittede, ældre patienter', (disse vil have en højere IPI-score end tilsvarende yngre patienter). Der indgår patienter i POLARIX – også i subgruppen med IPI-score 3-5 – som er < 60 år, og som i dansk klinisk praksis formodentligt ville få tilbudt behandling med R-CHOEP. Anvendelse af R-CHOP som den eneste komparator svarer dermed ikke



helt til dansk praksis, hvilket udgør en generel usikkerhed i vurderingen af polatuzumab vedotin (se afsnit 2.3.1 og 2.6). Den anvendte subgruppeanalyse er desuden foretaget *post hoc*, dog med undtagelse af opgørelsen af PFS. Derfor vises der både data for subpopulationen samt ITT-populationen i Medicinrådets gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en *partitioned survival* model. Heri estimeres omkostningseffektiviteten af pola-R-CHP til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Der anvendes PFS- og OS- data fra POLARIX som kilde til bevægelserne i modellen. Helbredsrelateret livskvalitet er ligeledes baseret på EQ-5D-5L data fra POLARIX.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinrådets hovedanalyse estimerer en meget begrænset QALY-gevinst (0,01 QALY), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. På grund af den minimale QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder, hvoraf den væsentligste er vedr. ekstrapolation af overlevelse. Da POLARIX ikke fandt nogen effektforskel på overlevelse mellem behandling med pola-R-CHP og R-CHP, antages det i Medicinrådets hovedanalyse, at overlevelsen er helt ens ved behandling med pola-R-CHP og R-CHOP. For at undersøge betydningen af denne antagelse foretages der en følsomhedsanalyse, hvori den ikke statistisk signifikante forskel i overlevelse, der ses i POLARIX, ligger til grund for ekstrapolationerne. Det resulterer i en QALY-gevinst på 0,6 og en meromkostning på ca. [REDACTED] pr. QALY, svarende til en ICER på [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Pola-R-CHP	R-CHOP	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	10,6	10,6	0,0
Totale QALY	8,4	8,4	0,0
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 27.804.309	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet præsenterer ikke budgetkonsekvenser, da det er usikkert hvor stort et antal af de patienter, der kandiderer til pola-R-CHP, der vil få behandlingen ved en eventuel anbefaling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL)	11
1.3	Polatuzumab vedotin	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	POLARIX	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	19
2.3.3	Komparator	19
2.3.4	Effektmål	20
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater	21
2.4.3	Progressionsfri overlevelse	22
2.4.3.1	PFS i ITT-populationen	22
2.4.3.2	PFS i subgruppen med IPI-score 3-5	23
2.4.4	Eventfri overlevelse (EFS).....	27
2.4.4.1	EFS i ITT-populationen	27
2.4.4.2	EFS i subgruppen med IPI 3-5	27
2.4.5	Komplet respons (CR)	28
2.4.6	Overlevelse	29
2.4.6.1	Overlevelse i ITT-populationen.....	29
2.4.6.2	Overlevelse i subgruppen med IPI-score 3-5	29
2.4.7	Helbredsrelateret livskvalitet.....	33
2.4.7.1	EQ-5D-5L (EQ-VAS)	34
2.4.7.2	EORTC-QLQ-C30.....	34
2.4.7.3	FACT-Lym Lym-S	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	36
2.5.1	Aggregerede estimater for sikkerhed	37
2.5.2	Fordeling af hændelsestyper	37
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	39
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	40
3.1	Analyseperspektiv.....	40
3.2	Model.....	41
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	42



3.4	Omkostninger	44
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	45
3.4.2	Hospitalsomkostninger	46
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	48
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	49
3.4.5	Patientomkostninger	52
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	53
3.6	Resultater.....	53
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	53
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	54
3.6.3	Scenarieanalyse med data fra ITT-populationen i POLARIX.....	57
4.	Budgetkonsekvenser	58
5.	Diskussion.....	58
6.	Referencer	59
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	61
8.	Versionslog	62
9.	Bilag.....	63
9.1	Studiekarakteristika – POLARIX [9]	63
9.2	Besvarelser af EQ-5D-5L.....	65
9.3	Ekstrapolering af PFS	66
9.4	Ekstrapolering af OS.....	67
9.5	Parametre, der indgår i den probabilistiske sensitivitsanalyse	69



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 61.



Begreber og forkortelser

aaIPI	Aldersjusteret International prognostisk index (<i>age-adjusted international prognostic index</i>)
AIP	Apotekernes indkøbspris
BEAM	carmustin, etoposid, cytosar og melphalan
BICR:	<i>Blinded independent central review</i>
BSA:	Legemsoverflade (<i>Body Surface Area</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
DLBCL:	Diffust storcellet B-cellelymfom
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EFS:	Hændelsesfri overlevelse (<i>Event Free Survival</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
FACT-Lym Lym-S:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, Lymphoma Subscale</i>
HDT:	<i>Autolog stamcelletransplantation</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IN:	Ikke nået
IPI:	International prognostisk index (IPI)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PET-CT	Positron Emissions Tomografi – Computed Tomografi
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)



PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
POLA-R-CHP:	Polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison
QALY	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
R-CHOP:	Rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison
R-CHOEP:	Rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednison
RR:	Relativ risiko
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTOT:	<i>Time to off treatment</i> (tid til behandlingsophør)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet polatuzumab vedotin til førstelinjebehandling af patienter med 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 24. maj 2022.

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 Diffus storcellet B-cellelymfom (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 [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet for danske patienter er 67 år [1].

DLBCL viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [1]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen er stadiaafhængig og forværres med antallet af ekstranodale manifestationer [1].

DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg i første linje i høj grad afhænger af parametre som prognostisk indeks score, alder, sygdomsstadie, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau) og komorbiditet (se afsnit 1.4).

Patienter med DLBCL risikostratificeres med IPI/**aaIPI**¹, jf. nedenstående hvor hver faktor tæller med et point:

- Alder > 60 år
- **Sygdom i stadium III-IV**
- **Laktatdehydrogenase over øvre normalgrænse**
- **Performance status score > 1**
- Mere end en ekstranodal manifestation.

Dette giver ophav til en IPI-score fra 0-5 (en højere score indikerer en ringere prognose) og en aaIPI-score fra 0-3 (en højere score indikerer en ringere prognose). IPI 3-5 indikerer intermedier til høj risiko og svarer til en aaIPI-score på 2-3.

¹ (Age-adjusted) International prognostic index



Femårsoverlevelsen i Danmark for den samlede patientgruppe med DLBCL er omkring 60-65 %.

1.3 Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat rettet mod CD79b på celleoverfladen af B-celler, som markedsføres under handelsnavnet Polivy.

Efter optag i cellen kløves polatuzumab vedotin, og en mindre del af konjugatet (en kemoterapeutisk fraktion; MMAE) binder til tubulin. Binding af B-cellernes tubulin medfører stop af celledeling og deraf celledød.

Polatuzumab vedotin har også indikation til behandling af recidiverende/refraktært DLBCL i kombination med bendamustin og rituximab hos patienter, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Medicinrådet fandt ved vurderingen af polatuzumab vedotin til denne indikation, at datagrundlaget var utilstrækkeligt til at foretage en kategorisering af klinisk værdi, og besluttede ikke at anbefale lægemidlet.

I denne rapport vurderes polatuzumab vedotin til anvendelse i første linje jf. nedenstående indikationsudvidelse:

Polatuzumab vedotin i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin og prednison (R-CHP) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL).

1.4 Nuværende behandling

Nuværende dansk standardbehandling består af en række forskellige regimer af kombinationskemoterapi. For patienter, aalPI 2-3, uanset stadie og uden komorbiditet og/eller op til 60-65 år anbefales R-CHOEP-14 (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednison) hver 14. dag som 6 cykler. For patienter, aalPI 2-3, uanset stadie og med komorbiditet og alder over 60-65 år anbefales R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison) som 6 cykler af 21 dages varighed [2].

Behandlingen er potentielt kurativ. Omtrent 60-65 % af patienterne, som behandles med R-CHOP i første linje, helbredes og har herefter en overlevelse, der nærmer sig baggrundsbefolkningen.

Randomiserede og ikke-randomiserede studier har vist bedre effekt af R-CHOEP end R-CHOP i yngre patienter, hvorfor R-CHOEP anbefales til egnede patienter (aalPI 2-3, uden komorbiditet eller op til 65 år) [2-5]. Data fra et dansk registerstudie hos patienter under 60 år viste bedre effekt af R-CHOEP end R-CHOP med overlevelsesrater efter 4 år på hhv. 75 % og 62 % [4].



Ca. 35-40 % af patienterne er refraktære eller får relaps efter førstelinjebehandlingen. Patienter i denne gruppe, og som er under 65-70 år, tilbydes remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosis kemoterapi med stamcelletransplantation.

Patienter, der er over 80 år, er ofte uegnede til standard R-CHOP-behandling. Disse patienter kan i stedet tilbydes lignende, men mindre intensive regimer.

Ansøgningen vedr. polatuzumab vedotin fokuserer på patienter med aalPI 2-3/IPI 3-5 samt komorbiditet og/eller alder over 60-65 år (men < 80 år). Dvs. patienter som jf. dansk praksis er kandidater til R-CHOP-behandling. Dette repræsenterer en indsnævring af EMA-indikationen (voksne patienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom). Ansøger har adspurgt to danske kliniske eksperter og tilskriver denne indsnævring deres vurdering om, at tillæg af polatuzumab vedotin er mest relevant for denne patientgruppe, samt at registreringsstudiet POLARIX alene anvender R-CHOP som komparator.

Ud af ca. 500 patienter, som årligt diagnosticeres med DLBCL i Danmark [6], forventes ca. 15-20 % af være ældre end 80 år [6,7]. Baseret på internationale opgørelser vil IPI-score blandt de ca. 400 patienter mellem 18-80 år fordele sig nogenlunde som følger; 0-1: 34 %, 2: 23 %, 3: 23 % og 4-5: 20 % [8].

Der vil i Danmark således være omkring 264 patienter med en IPI-score 2-5 svarende til ITT-populationen i registreringsstudiet POLARIX og omkring 172 patienter med IPI-score 3-5 svarende til patienterne i den subgruppeanalyse, som ansøger anvender i sin sundhedsøkonomiske analyse. Af disse patienter vil omtrent 12 % være kandidater til R-CHOEP i dansk klinisk praksis [7].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at POLARIX-studiet er det eneste head-to-head studie, som undersøger effekten af polatuzumab vedotin i den relevante population. Der er derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 2. Studier anvendt i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
POLARIX [NCT03274492]	Patienter med tidligere ubehandlet DLBCL, IPI 2-5 (aalPI 1-3) og < 80 år ¹	Pola-R-CHP ¹ Polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (+ vincristin-placebo)	R-CHOP Rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (+ polatuzumab vedotin-placebo)	PFS (primært), EFS, komplet responsrate, OS, sikkerhed og livskvalitet	PFS, OS, data vedr. sikkerhed og livskvalitet

¹ I den indsendte ansøgning fokuseres der for så vidt angår den sundhedsøkonomiske analyse på patientgruppen med IPI 3-5 (aalPI 2-3), se afsnit 2.3.1. ² Polatuzumab vedotin erstatter vincristin (O) i R-CHOP-regimet. Dette valg i designet af POLARIX er begrundet med, at begge præparater er forbundet med risiko for neurotoksicitet [9].

Der pågår aktuelt et studie af polatuzumab vedotin som tillæg til et mindre intensivt R-CHP-regime ('R-pola-mini-CHOP') versus 'R-mini-CHOP' specifikt hos patienter ≥ 80 år eller ≥ 75 år og kategoriseret som 'frail' jf. *simplified comprehensive geriatric assessment* ([NCT04332822](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04332822)). Jf. ClinicalTrials.gov-databasen forventes det, at data for den første interimanalyse af det primære endepunkt (PFS) er tilgængeligt i 2023.



2.2.1 POLARIX

POLARIX er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrollet fase III-studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af pola-R-CHP overfor R-CHOP hos patienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Patienter kunne indgå i studiet, hvis de var mellem 18-80 år, havde *cluster of differentiation 20 (CD20)*-positiv DLBCL og ikke havde modtaget forudgående behandling for lymfom (se detaljerede in- og eksklusionskriterier i bilag 9.1).

I alt blev 879 patienter randomiseret 1:1 til behandling med pola-R-CHP (+ vincristin placebo) eller R-CHOP (+ polatuzumab vedotin placebo), se afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Begge behandlinger blev administreret som 6 serier med 21 dages mellemrum efterfulgt af to serier rituximab monoterapi.

Patienterne blev stratificeret på IPI-score (2 vs. 3-5), *bulky* sygdom (mindst én tumormasse $\geq 7,5$ cm) og indrulleringsregion (Vesteuropa, USA, Canada og Australien vs. Asien vs. resten af verden).

Det primære endepunkt var investigator-evalueret PFS. Sekundære endepunkter inkluderede investigator-evalueret EFS, komplet respons (CR)-rate (BICR-evalueret) og OS. Disse effektmål blev analyseret hierarkisk i førnævnte rækkefølge med justering af signifikansniveau iht. antallet af tests. Patient-rapporterede endepunkter herunder data vedr. helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet i studiet og er analyseret for alle patienter med en baselinemåling samt mindst én post-baseline måling.

Yderligere sekundære endepunkter inkluderede DFS, best overall response (BOR) og responsvarighed. Analyser af disse effektmål blev foretaget uden hensyntagen til multiplicitet, og resultaterne indgår ikke i ansøgningen.

Uønskede hændelser og bivirkninger blev kategoriseret med MedDRA og graderet vha. CTCAE-version 5. Resultater vedr. sikkerhed er opgjort for sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der modtog mindst én administration af pola-R-CHP eller R-CHOP.

Data blev analyseret for ITT-populationen samt subgrupper baseret på en række demografiske, molekylærbiologiske og prognostiske baselinekarakteristika, herunder stratificeringsfaktorerne. Analysen af resultater for subgruppen med IPI-score 3-5 blev foretaget *post hoc* dog undtaget opgørelse af effektmål PFS som var præspecificeret i denne subgruppe.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med tidligere ubehandlet DLBCL, < 80 år. Data fra ITT-population samt subgruppe med IPI 3-5 (aalPI 2-3)	Studiepopulationen i POLARIX er overordnet sammenlignelig med den danske population af patienter med avanceret, tidligere ubehandlet DLBCL, som kandiderer til behandling med R-CHOP, se dog afsnit 2.3.1.	Der anvendes data fra subgruppen med IPI-score 3-5. Der er foretaget en følsomhedsanalyse pba. data fra ITT-populationen.
Intervention	Polatuzumab vedotin ('pola-R-CHP', se afsnit 2.3.2)	Dosering svarende til produktresumé og forventet dansk praksis.	Samme intervention.
Komparator	R-CHOP (se afsnit 2.3.3)	Svarende til dansk praksis for patienter med aalPI 2-3 ved komorbiditet og alder over 60-65 år [2].	Samme komparator.
Effektmål	PFS (primært), EFS, OS, sikkerhed samt helbredsrelateret livskvalitet	De inkluderede effektmål er klinisk relevante og indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidlets effekt og sikkerhed.	Data vedr. PFS, OS, sikkerhed og livskvalitet anvendes.

2.3.1 Population

Tabel 4 nedenfor viser baselinekarakteristika for patienter inkluderet i POLARIX, opgjort for ITT-populationen samt subgruppen af patienter med IPI-score 3-5.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i POLARIX

	ITT (IPI-score 2-5)		IPI-score 3-5	
	R-CHOP (n = 439)	Pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 272)	Pola-R-CHP (n = 273)
Alder				
Median	66	65	67	67
18-60 år, n (%)	131 (29,8)	140 (31,8)	59 (21,7)	70 (25,6)
> 60 år, n (%)	308 (70,2)	300 (68,2)	213 (78,3)	203 (74,4)
Køn, n (%)				



	ITT (IPI-score 2-5)		IPI-score 3-5	
Kvinder	205 (46,7)	201 (45,7)	116 (42,6)	127 (46,5)
Mænd	234 (53,3)	239 (54,3)	156 (57,4)	146 (53,5)
Geografisk region (rekruttering)				
Vesteuropa, USA, Canada og Australien	301 (68,6)	302 (68,6)	186 (68,4)	187 (68,5)
Asien	79 (18,0)	81 (18,4)	50 (18,4)	50 (18,3)
Resten af verden	59 (13,4)	57 (13,0)	36 (13,2)	36 (13,2)
ECOG PS, n (%)				
0	173 (39,5)	175 (39,8)	37 (32,0)	88 (32,2)
1	190 (43,4)	199 (45,2)	128 (47,1)	136 (49,8)
2	75 (17,1)	66 (15,0)	57 (21,0)	49 (17,9)
Ann Arbor stadie, n (%)				
I	9 (2,1)	2 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)
II	43 (9,8)	45 (10,2)	2 (0,7)	3 (1,1)
III	108 (24,6)	124 (28,2)	62 (22,8)	65 (23,8)
IV	279 (63,6)	269 (61,1)	207 (76,1)	205 (75,1)
Involvering af ekstranodale strukturer, n (%)				
0-1	226 (51,5)	227 (51,6)	88 (32,4)	92 (33,7)
≥ 2	213 (48,5)	213 (48,4)	184 (67,6)	181 (66,3)
Forhøjet laktatdehydrogenase				
Ja	154 (35,1)	146 (33,2)	68 (25,1)	54 (19,9)
Nej	284 (64,7)	291 (66,1)	203 (74,9)	217 (80,1)
IPI-score, n (%)				
IPI 2	167 (38,0)	167 (38,0)	0	0



	ITT (IPI-score 2-5)		IPI-score 3-5	
IPI 3-5	272 (62,0)	273 (62,0)	272 (100)	273 (100)
Bulky sygdom, n (%)				
Ja	247 (56,3)	247 (56,1)	138 (50,7)	139 (50,9)
Nej	192 (43,7)	193(43,9)	134 (49,3)	134 (49,1)
<i>Double/triple hit</i> lymfom, n/N ¹ (%)	19/334 (5,7)	19/334 (5,7)	11/203 (5,4)	18/216 (8,3)
<i>Dual expressor</i> lymfom, n/N ¹ (%)	151/366 (41,3)	139/362 (38,4)	99/222 (44,6)	96/230 (41,7)

¹ Antal patienter med testresultater.

Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika for interventions- og komparator-armen i ITT-populationen, og i lidt ringere grad for subpopulationen med IPI-score 3-5, er velbalancerede. Dog blev ca. 4 %-point flere 18-60-årige og ca. 4 %-point flere kvinder randomiseret til pola+R-CHP i subgruppen med en IPI-score på 3-5. Lavere alder er en kendt positiv prognostisk faktor. Der er evidens, som indikerer, at kvinder har lidt bedre prognose end mænd [10]. Disse forskelle kan muligvis bidrage til, at effekten af pola-R-CHP overestimeres relativt til R-CHOP i subgruppen med IPI-score 3-5.

Generelt er baselinekarakteristika for studiepopulationen i POLARIX sammenlignelig med den danske population af patienter med avanceret tidligere ubehandlet DLBCL, som kandiderer til behandling med R-CHOP, herunder hvad angår alder og kønsfordeling [6,7]. Der er dog mindre afvigelser, herunder har patienterne gennemsnitligt lidt bedre performance status score i POLARIX, end man ville forvente hos danske patienter med IPI-score 2-5 eller 3-5. Derudover er der lidt flere patienter med *bulky* sygdom sammenlignet med, hvad man ville forvente i den danske population [4], hvilket dog skal ses i lyset af, at POLARIX havde IPI-score ≥ 2 som inklusionskriterium. Der vil være flere patienter i dansk klinisk praksis med stadium I-II sygdom, men dette afspejler igen inklusionskriterierne i POLARIX.

Ansøgningen fokuserer for så vidt den sundhedsøkonomiske analyse på subgruppeanalysen af patienter med IPI-score 3-5 med henvisning til, at to adspurgte danske klinikere først og fremmest anser pola-R-CHP som et relevant alternativ for '*fitte ældre patienter*'. Subgruppen er i ansøgningen imidlertid ikke afgrænset ift. alder, hvorfor ca. 24 % af patienterne er < 60 år og dermed i dansk praksis potentielt er kandidater til behandling med R-CHOEP. Det forhold, at R-CHOP er anvendt som den eneste komparator i ansøgningen, svarer dermed ikke helt til dansk praksis, hvilket udgør en generel usikkerhed i vurderingen af polatuzumab vedotin (se afsnit 2.3.3). Den anvendte subgruppeanalyse – fraset effektmålet PFS – er desuden foretaget *post hoc* og reducerer antallet af patienter til N = 272 i R-CHOP-armen og N = 273 i pola-R-CHP-armen, hvilket reducerer estimatpræcisionen. Derfor vises der både data for



subpopulationen samt POLARIX ITT-populationen i Medicinrådets gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes data fra subpopulationen med IPI-score 3-5, men der foretages en følsomhedsanalyse, som estimerer omkostningseffektiviteten af polatuzumab vedotin baseret på data fra ITT-populationen i POLARIX.

2.3.2 Intervention

I POLARIX administreres følgende til patienter randomiseret til pola-R-CHP:

- Polatuzumab vedotin 1,8 mg/kg (pola)
- Rituximab 375 mg/m² (R)
- Cyclophosphamid 750 mg/m² (C)
- Doxorubicin 50 mg/m² (H)
- Prednison 100 mg/dag (P).

Alle lægemidlerne gives i 6 cykler af 21 dage, hvorpå rituximab monoterapi gives i 2 cykler af 21 dage. Alle lægemidler administreres i.v. fraset prednison, som gives oralt.

Den mediane relative dosisintensitet observeret i POLARIX var > 99,8 % for alle lægemidler i pola-R-CHP-armen.

Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af polatuzumab vedotin i POLARIX afspejles i produktresuméet og er den forventede dosering ved en potentiel ibrugtagning i Danmark. Doseringen af de øvrige komponenter i kombinationsbehandlingen svarer til aktuel dansk klinisk praksis, dog med den undtagelse, at rituximab normalt kun administreres seks gange (sammen med de øvrige komponenter i R-CHOP-regimet).

2.3.3 Komparator

For patienter med IPI 3-5/aaIPI 2-3, som er over 60-65 år eller har komorbiditeter, gives der i Danmark som standardbehandling R-CHOP.

I POLARIX administreres følgende til patienter randomiseret til R-CHOP:

- Rituximab 375 mg/m² (R)
- Cyclophosphamid 750 mg/m² (C)
- Doxorubicin 50 mg/m² (H)
- Vincristin 1,4 mg/m² (O)
- Prednison 100 mg/dag (P).

Alle lægemidlerne gives i 6 cykler af 21 dage, hvorpå rituximab monoterapi gives i 2 cykler af 21 dage. Alle lægemidler administreres i.v. fraset prednison, som gives oralt.

Den mediane relative dosisintensitet observeret i POLARIX var > 99,8 % for alle lægemidler i R-CHOP-armen.



Medicinrådets vurdering af komparator

Det anvendte R-CHOP-regime svarer overordnet til dansk klinisk praksis, hvor der dog undertiden anvendes en cykluslængde på 2 uger. I RCTs, som undersøgte R-CHOP med et administrationsinterval på 2 versus 3 uger, sås der ingen signifikante effektforskelle [11,12]. I dansk klinisk praksis administreres rituximab normalt kun 6 gange, mod 8 i POLARIX, men denne forskel vurderes at være uden betydning for overførbareheden af studiets resultater.

Ca. 30 og 24 % af patienterne i hhv. ITT-populationen og subgruppen med IPI-score 3-5 er < 60 år. Disse er i dansk praksis potentielt kandidater til behandling med R-CHOEP, der betragtes som en mere effektiv behandling end R-CHOP for yngre patienter [3–5].

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål: PFS, EFS, CR og OS.

Ansøger har indsendt data vedr. sikkerhed kategoriseret jf. MedDRA og graderet med CTCAE version 4. De aggregerede frekvenser for b.la. uønskede hændelser grad 3-4 samt alvorlige uønskede hændelser fremgår, og der er indsendt en oversigt over de hyppigst forekommende grad 3-4 hændelser. Der er ikke foretaget en statistisk sammenligning for så vidt angår sikkerhedsdata.

Virksomheden har fremsendt data for helbredsrelateret livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, FACT-Lym Lym-S og EQ-5D-5L. Data fra sidstnævnte instrument benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse.

I Tabel 5 fremgår de anvendte datacut og den mediane opfølgningstid for hvert af de anvendte effekt- og sikkerhedsmål.

Tabel 5. Dataudtræk som anvendes i vurderingsrapporten

Dato for dataudtræk	Median opfølgning	Effektmål
28. juni 2021	ITT: 24,7 mdr. [24,4; 25,0]	Responstrate og sikkerhed
15. juni 2022	ITT: 30,8 mdr. [30,7; 31,0] IPI 3-5: 30,9 mdr. [30,7; 31,3]	PFS, EFS, OS og helbredsrelateret livskvalitet

Ansøgningen indeholder ikke resultater fra POLARIX for sygdomsfri overlevelse (DFS), best overall response (BOR) og responsvarighed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Ansøger har inkluderet relevante effektmål, og Medicinrådet inddrager alle de effektmål, som der er resultater for i ansøgningen. Medicinrådet anvender resultaterne med den længst mulige opfølgningstid.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra POLARIX, som er en direkte sammenligning mellem pola-R-CHP og R-CHOP, for både ITT-populationen samt subpopulationen IPI-score 3-5 (se afsnit 2.3.1). Effektmålene PFS, EFS og OS er undersøgt ved Kaplan-Meier-estimatoren, og *hazard ratios* (HR) med tilhørende 95 % konfidensintervaller er estimeret med stratificerede *Cox proportional hazards*-modeller.

Gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed i ansøgningen er baseret på data fra to forskellige opfølgningstider. Den primære analyse af PFS stammer fra et datasæt fra juni 2021, hvor den mediane opfølgning i ITT-populationen var 24,7 mdr. Alle resultater vedr. responsrater, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed er baseret på dette datasæt. For PFS, EFS, komplet responsrate og OS er der data med længere opfølgning fra juni 2022. Her var den mediane opfølgningstid i ITT-populationen og subpopulationen med IPI-score 3-5 hhv. 30,8 og 30,9 mdr.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning i POLARIX og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 6 nedenfor vises centrale effektestimater fra POLARIX for både ITT-populationen samt for subgruppen med IPI-score 3-5.

Tabel 6. Oversigt over centrale effektestimater for POLARIX

Effektmål	Pola-R-CHP	R-CHOP	Forskel (%-point, HR)
ITT-populationen	N = 440	N = 439	
PFS-rate efter 2 år, %	76,7 [72,7; 80,8]	70,2 [65,8; 74,6]	6,5 %-point [0,5; 12,5] HR: 0,76 [0,60; 0,97]
EFS-rate efter 2 år, %	75,6 [71,5; 79,7]	69,4 [65,0; 73,8]	6,2 %-point [0,1; 12,2] HR: 0,79 [0,62; 1,00]
OS-rate efter 2 år, %	88,7 [85,7; 91,7]	88,7 [85,7; 91,7]	-0,0 %-point [-4,3; 4,2] HR: 0,94 [0,67; 1,33]
Subgruppen med IPI-score 3-5	N = 273	N = 272	
PFS-rate efter 2 år, %	75,2 [69,9; 80,4]	65,1 [59,3; 70,9]	10,1 %-point [2,2; 17,9] HR: 0,70 [0,52; 0,94]
EFS-rate efter 2 år, %	74,0 [68,7; 79,3]	64,3 [58,5; 70,2]	9,7 %-point [1,8; 17,5]



Effektmål	Pola-R-CHP	R-CHOP	Forskel (%-point, HR)
			HR: 0,71 [0,53; 0,95]
OS-rate efter 2 år, %	■	■	■

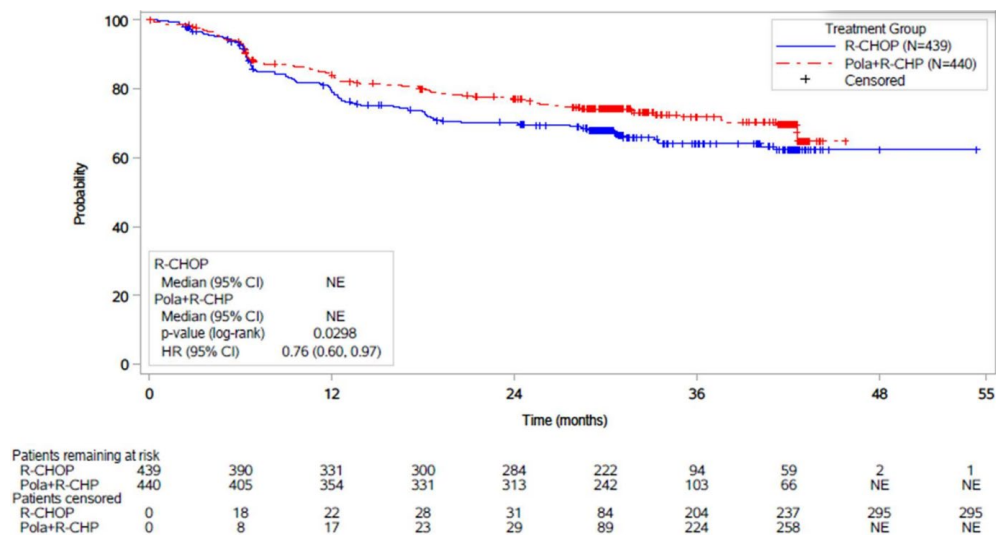
Der vises rater for PFS, EFS og OS, da der endnu ikke foreligger medianestimer. De angivne HR er fra de senest tilgængelige dataudtræk ved 30,8 mdrs. og 30,9 mdrs. median opfølgning for hhv. ITT-populationen og subgruppen med IPI-score 3-5.

2.4.3 Progressionsfri overlevelse

PFS er det primære endepunkt i POLARIX og defineres som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression vurderet af investigator i henhold til *Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma* eller død uanset årsag. Ansøger fremhæver, at der for førstelinjebehandling af DLBCL med bl.a. R-CHOP findes evidens, som indikerer, at PFS er et surrogatendepunkt for overlevelse i DLBCL [13]. Disse data stammer dog fra en patientpopulation, som overvejende blev behandlet med R-CHOP, og hvor en væsentlig andel af patienterne havde lavere sygdomsstadie og IPI-score end patienterne i POLARIX [13]. Der findes ikke dokumentation, der belyser den eventuelle association mellem PFS og langtidsoverlevelse ved behandling med pola-R-CHP.

2.4.3.1 PFS i ITT-populationen

Efter 30,8 mdrs. median opfølgning havde 26,8 og 32,6 % af patienterne i hhv. pola-R-CHP- og R-CHOP-armen haft en PFS-hændelse. Den relative forskel mellem pola-R-CHP og R-CHOP-armen var HR: 0,76 [0,60; 0,97]. I Figur 1 ses Kaplan-Meier-data for PFS.



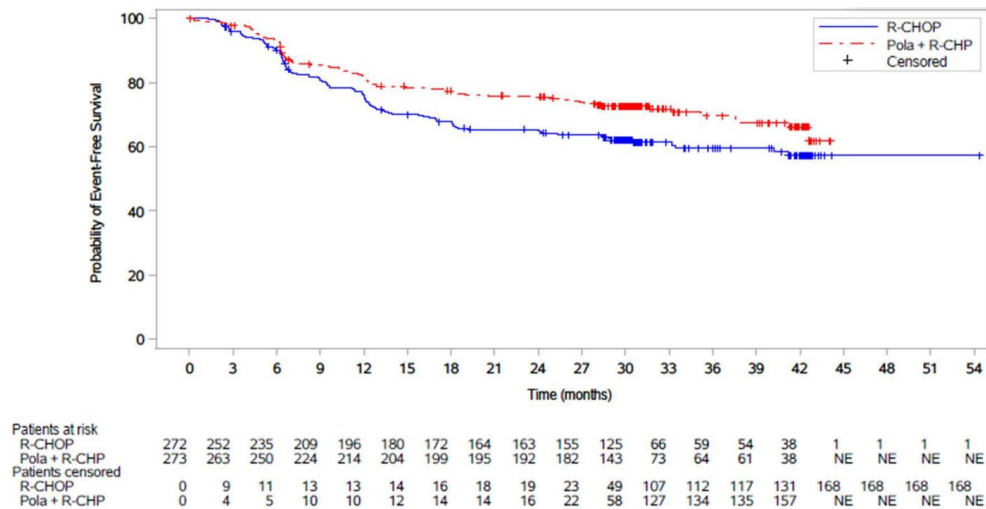
Figur 1. Kaplan-Meier-plot for PFS i ITT-populationen.

PFS-raten efter 2 år var 76,7 % [72,7; 80,8] i pola-R-CHP-armen og 70,2 % [65,8; 74,6] i R-CHOP-armen.



2.4.3.2 PFS i subgruppen med IPI-score 3-5

Efter 30,9 mdrs. median opfølgning havde 28,9 og 37,9 % af patienterne i hhv. pola-R-CHP- og R-CHOP-armen haft en PFS-hændelse. Den relative forskel mellem pola-R-CHP og R-CHOP-armen var HR: 0,70 [0,52; 0,94]. I Figur 2 ses Kaplan-Meier-data for PFS for subgruppen af patienter med IPI-score 3-5.



Figur 2. Kaplan-Meier-plot for PFS i subgruppen med IPI-score 3-5.

PFS-raten efter 2 år var 75,2 % [69,9; 80,4] i pola-R-CHP-armen og 65,1 % [59,3; 70,9] i R-CHOP-armen.

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Hazardratioerne og PFS-raterne efter to år for både ITT-populationen og subgruppen med IPI 3-5 tyder på, at pola-R-CHP forlænger den progressionsfri overlevelse relativt til R-CHOP. Efter to år var 6,5 %-point [0,5; 12,5] og 10,1 %-point [2,2; 17,9] flere patienter progressionsfri i pola-R-CHP-armen i hhv. ITT-populationen og subgruppen med IPI-score 3-5.

Det forhold, at der er lidt flere kvinder, og at patienterne er lidt yngre i pola-R-CHP-armen i subgruppen med IPI-score 3-5 kan bidrage til, at effekten af pola-R-CHP overestimeres i denne subgruppe. Resultaterne for PFS i R-CHOP-armen i POLARIX er overordnet på niveau med PFS hos danske patienter med DLBCL, der behandles med R-CHOP [3,4].

Der indgår patienter i POLARIX, som man i dansk klinisk praksis sandsynligvis ville tilbyde R-CHOEP, da dette betragtes som en lidt mere effektiv behandling til yngre patienter. Der er dermed en risiko for, at POLARIX, både hvad angår ITT-populationen og i mindre grad subgruppen med IPI 3-5, overestimerer den absolutte effekt ift. effekten ved en eventuel ibrugtagning af polatuzumab vedotin i dansk praksis. Dette gælder imidlertid *ikke*, hvis pola-R-CHP alene betragtes som et relevant alternativ for de patienter med IPI-score 3-5, der i dag tilbydes R-CHOP.



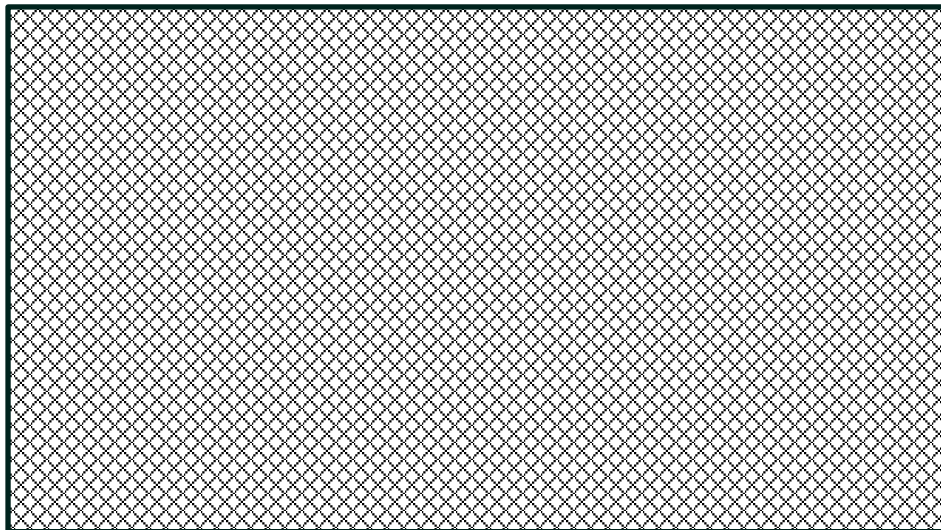
Medicinerådet bemærker, at der i en subgruppeanalyse af patienter i POLARIX, der havde en IPI-score 2, ikke sås nogen effekt af pola-R-CHP overfor R-CHOP på PFS (HR: 1,0 [0,6-1,6]) [9].

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

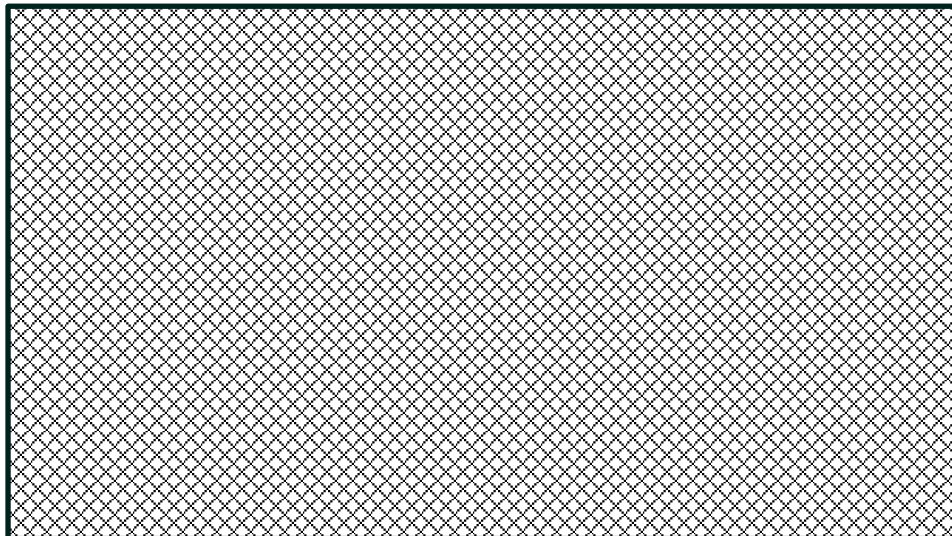
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende polatuzumab vedotin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i POLARIX er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender PFS-data for IPI 3-5 populationen i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger vurderer, at der ikke kan antages at være *proportional hazards* mellem de to arme baseret på log-kumulative hazard plots, se Bilag 9.3. Ansøger bemærker, at kurverne er relativt parallelle, men at de krydser og konvergerer, hvorfor der ikke kan antages proportional hazard. På baggrund af dette fittes kurverne for Pola-R-CHP og R-CHOP individuelt.

Ansøger har testet de syv standardparametriske modeller til ekstrapolering af PFS og har valgt at anvende gamma-fordelingen til ekstrapolering af PFS for både pola-R-CHP og R-CHOP, se den mørkeblå kurve i Figur 3 og den grønne kurve i Figur 4. Ansøger vurderer, at de statistiske kriterier AIC og BIC ikke bør ligge til grund for valg af parametriske fordeling, idet data er relativt umodent, hvorfor AIC/BIC værdierne for alle fordelinger ligger relativt tæt (< 5 point afstand). Ansøger baserer derfor valg af gamma-fordelingen til ekstrapolering af PFS på den kliniske plausibilitet af ekstrapoleringen af data samt den underliggende hazard profil, se bilag 9.3.



Figur 3. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med Pola-R-CHP hos patienter med DLBCL. De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet.



Figur 4. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med R-CHOP hos patienter med DLBCL. De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet.

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers kurver, er præsenteret i Tabel 7.

Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median PFS [år]	Median PFS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [år]
Pola-R-CHP	■	■	■
R-CHOP	■	■	■

Note: NR, ikke nået; PFS, progressionsfri overlevelse

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

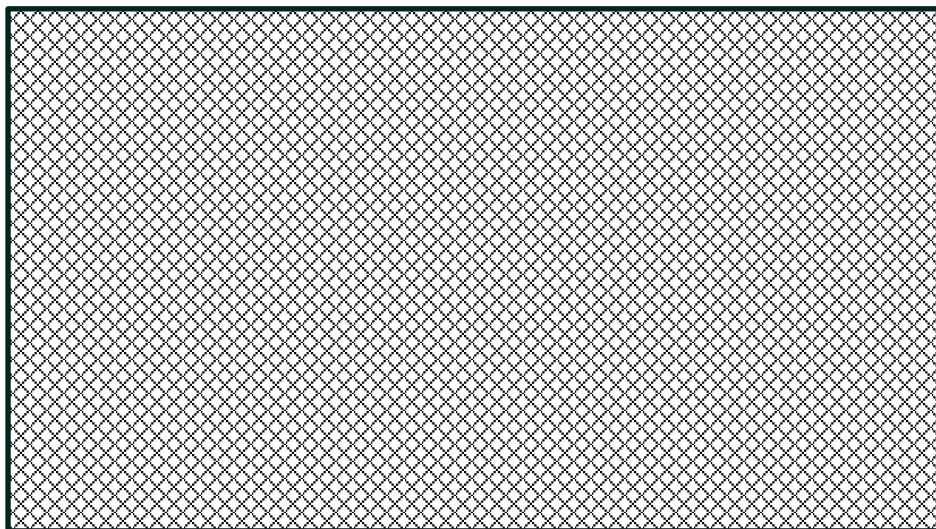
Ansøger har fremsendt begrænset argumentation for deres valg af fordelinger for ekstrapolation af PFS. Ansøger henviser til udglattede hazardplot, som dog er meget umodne, samt at deres valg af fordeling resulterer i et realistisk forløb, når kurven korrigeres for baggrunds dødeligheden. For både R-CHOP og pola-R-CHP resulterer ansøgers ekstrapolationer i PFS-rater på lang sigt, som er markant under forventningen til PFS hos danske patienter, der behandles med R-CHOP. For en behandling, der vurderes kurativ for 60-65 % af patienterne, er det ikke klinisk plausibelt, at blot 19 % er progressionsfri efter 10 år. Det er heller ikke klinisk plausibelt, at den estimerede 5-års PFS-rate for R-CHOP-armen er *lavere* end 5-års overlevelsen for den samlede gruppe af patienter i Danmark med DLBCL [6]. De fordelinger, ansøger har valgt, vurderes at underestimere den plateaudannelse, der ses for både PFS og OS efter ca. år 2-3 ved R-CHOP-behandling af DLBCL.

I mangel på repræsentative danske resultater for PFS hos R-CHOP-behandlede patienter ≥ 10 år efter diagnose har Medicinerådet inddraget resultater fra et studie af Harrysson et al. 2021 baseret på den svenske Lymfom-database [14]. Her viser et udtræk for N = 3550 patienter med DLBCL, som overvejende behandles med R-CHOP (ca. 91 %) i første linje,



at PFS-raten efter 10 år er lige under 50 %. Patienterne i dette registerstudie er kun delvist sammenlignelige med patienterne i POLARIX, således havde ca. 40 % sygdom i stadie I eller II, og 52 % havde sygdom uden lymfeknudeinvolvering. Dette kan medvirke til, at PFS overestimeres i registerstudiet relativt til POLARIX. Omvendt var 17 % af patienter i Harrysson et al. 2021 > 80 år, og knapt 10 % havde performance status score > 2. Disse forskelle kan betyde, at PFS underestimeres i registerstudiet relativt til POLARIX-populationen. Samlet set er det klinisk set mest plausibelt at vælge en fordeling, hvor den estimerede 10-års PFS-rate for R-CHOP er lidt lavere end 50 % (se estimerede PFS-rate i bilag 9.3). Derfor anvendes generaliseret gamma-fordeling i Medicinrådets hovedanalyse for både R-CHOP og pola-R-CHP. Dette resulterer i lignende ekstrapolationer for PFS ved pola-R-CHP og R-CHOP, der indledningsvist ligger parallelforskuet (svarende til den observerede forskel i PFS), og som langsomt konvergerer fra ca. år 10.

Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for pola-R-CHP og R-CHOP kan ses i Figur 5.



Figur 5. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse for pola-R-CHP og R-CHOP i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 8.

Tabel 8. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median PFS [år]	Median PFS i modellen [år]	Gennemsnitlig PFS i modellen [år]
Pola-R-CHP	■	■	■
R-CHOP	■	■	■

Note: NR, ikke nået; PFS, progressionsfri overlevelse

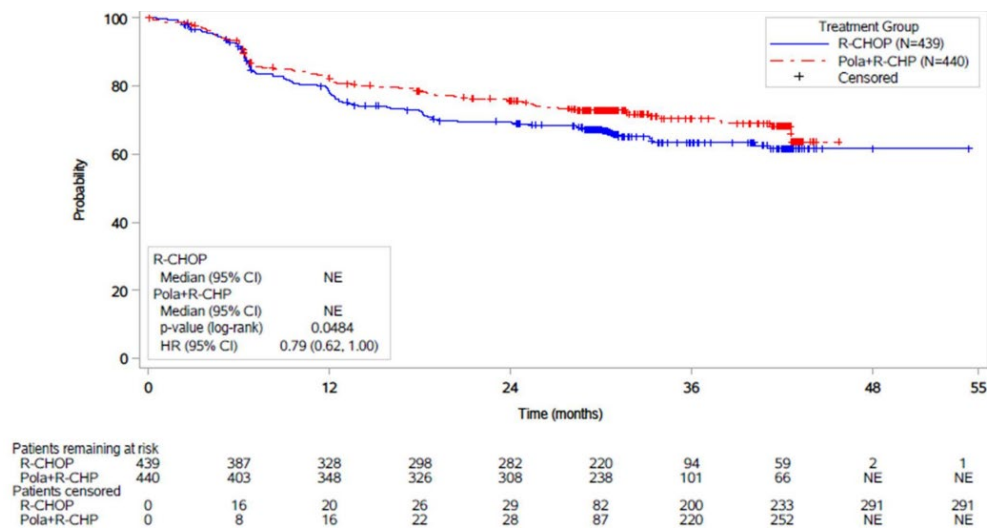


2.4.4 Eventfri overlevelse (EFS)

EFS defineres i POLARIX som tid fra randomisering til første dokumentation af relaps, progression, påbegyndelse af ny behandling for lymfom eller død uanset årsag. Ansøger fremhæver, at der findes evidens, som indikerer, at EFS er et surrogatendepunkt for overlevelse efter førstelinjebehandling af DLBCL [15,16]. Evidensen stammer dog fra en patientpopulationer, som overvejende blev behandlet med R-CHOP, og hvor en væsentlig andel af patienterne havde lavere sygdomsstadie og IPI-score end patienterne i POLARIX [15,16].

2.4.4.1 EFS i ITT-populationen

Efter 30,8 mdrs. median opfølgning havde 28,2 og 33,5 % af patienterne i hhv. pola-R-CHP- og R-CHOP-armen haft en EFS-hændelse. Den relative forskel mellem pola-R-CHP og R-CHOP-armen var HR: 0,79 [0,62; 1,00]. I Figur 6 ses Kaplan-Meier-data for EFS i ITT-populationen.

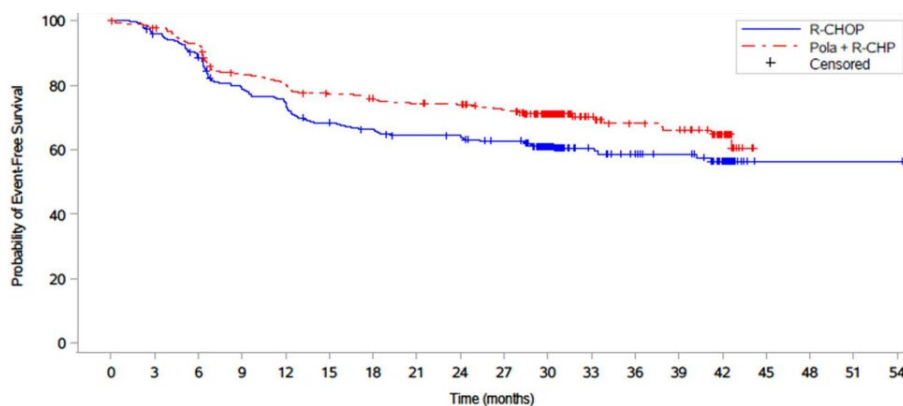


Figur 6. Kaplan-Meier-plot for EFS i ITT-populationen

EFS-raten efter 2 år var 75,6 % [71,5; 79,7] i pola-R-CHP-armen og 69,4 % [65,0; 73,8] i R-CHOP-armen.

2.4.4.2 EFS i subgruppen med IPI 3-5

Efter 30,9 mdrs. median opfølgning havde 30,4 og 39,0 % af patienterne i hhv. pola-R-CHP- og R-CHOP-armen haft en EFS-hændelse. Den relative forskel mellem pola-R-CHP og R-CHOP-armen var HR: 0,71 [0,53; 0,95]. I Figur 7 ses Kaplan-Meier-data for EFS i subgruppen med IPI 3-5.



Patients at risk	272	253	232	205	192	176	169	162	161	153	123	66	59	54	38	1	1	1	1
R-CHOP	273	263	248	220	211	201	196	192	189	179	141	72	63	60	38	NE	NE	NE	NE
Pola + R-CHP																			
Patients censored																			
R-CHOP	0	8	10	12	12	13	15	17	18	22	48	104	109	114	128	165	165	165	165
Pola + R-CHP	0	4	5	9	9	11	13	13	15	21	56	124	131	132	153	NE	NE	NE	NE

Figur 7. Kaplan-Meier-plot for EFS i subgruppen med IPI-score 3-5

EFS-raten efter 2 år var 74,1 % [68,8; 79,4] i pola-R-CHP-armen og 64,1 % [58,3; 70,0] i R-CHOP-armen.

Medicinrådets vurdering af eventfri overlevelse

Resultaterne for EFS er stort set identiske med resultaterne for PFS, hvilket er forventeligt, da stort set alle EFS-hændelser enten var progression eller død. Der gælder samme usikkerheder vedr. overførbareheden af EFS-resultaterne som for PFS.

2.4.5 Komplet respons (CR)

CR blev defineret i henhold til Lugano Response Criteria for malignt lymfom og vurderet af en blindet uafhængig komité. Effektmålet belyser regimernes umiddelbare antineoplastiske potentiale. Effektmålet blev vurderet efter endt behandling ved brug af PET-CT. Resultaterne vedr. resultater for CR-raten fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Andel patienter i POLARIX, der opnåede komplet respons

	Pola-R-CHP	R-CHOP	Forskel
ITT-populationen	N = 440	N = 439	
Andel med CR, n (%)	343 (78,0)	325 (74,0)	3,9 %-point [-1,9; 9,7]
Subgruppen med IPI-score 3-5	N = 273	N = 272	
Andel med CR, n (%)	205 (75,1)	189 (69,5)	5,6 %-point [-2,2; 13,3]



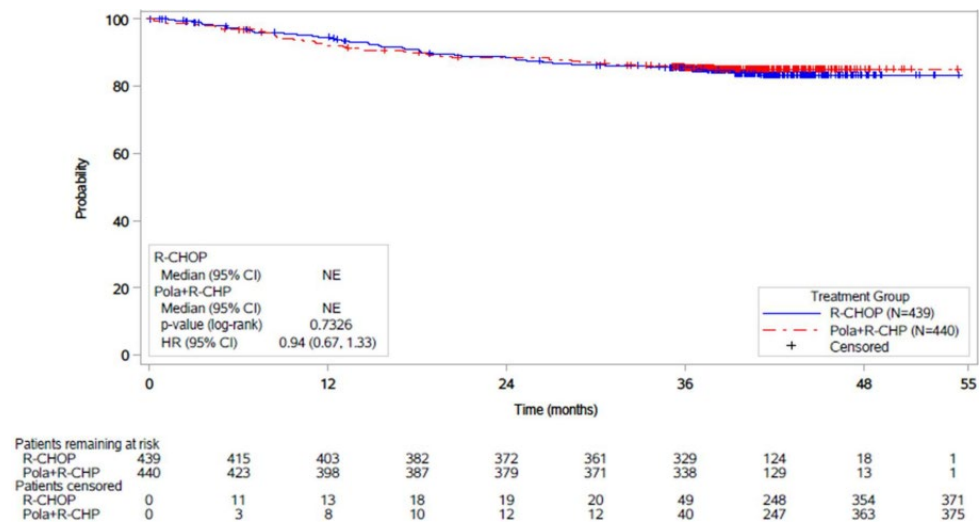
Medicinerådets vurdering af komplet respons

POLARIX fandt ingen statistisk signifikante forskelle mellem pola-R-CHP og R-CHOP i andelen af patienter, som opnåede komplet respons. Numerisk set opnåede en lidt større andel af patienterne behandlet med pola-R-CHP komplet respons både i ITT-populationen og i subgruppen med IPI-score 3-5.

2.4.6 Overlevelse

2.4.6.1 Overlevelse i ITT-populationen

Efter 30,8 mdrs. median opfølgning var 14,5 og 15,3 % af patienterne i hhv. pola-R-CHP- og R-CHOP-armen døde. Den relative forskel mellem pola-R-CHP og R-CHOP-armen var HR: 0,94 [0,67; 1,33]. I Figur 8 ses Kaplan-Meier data for overlevelse.

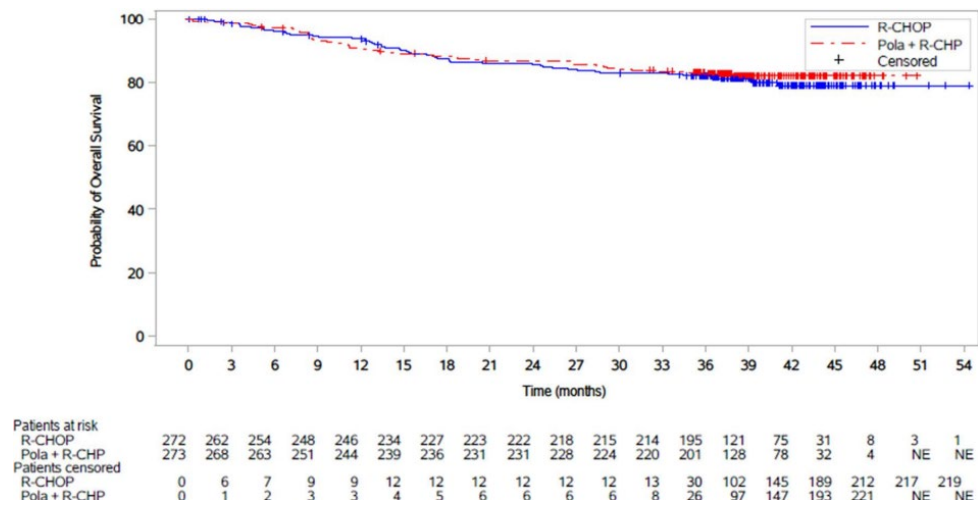


Figur 8. Kaplan-Meier-plot for OS i ITT-populationen.

Overlevelsesraten efter 2 år var 88,7 % [85,7; 91,7] i pola-R-CHP-armen og 88,7 % [85,7; 91,7] i R-CHOP-armen.

2.4.6.2 Overlevelse i subgruppen med IPI-score 3-5

Efter 30,9 mdrs. median opfølgning var 17,6 og 19,1 % af patienterne i hhv. pola-R-CHP- og R-CHOP-armen døde, og HR for OS var [redacted]. I Figur 8 ses Kaplan-Meier-data for overlevelse i subgruppen med IPI-score 3-5.



Figur 9. Kaplan-Meier-plot for OS i subgruppen med IPI-score 3-5

Overlevelsesraten efter 2 år var [redacted] i pola-R-CHP-armen og [redacted] i R-CHOP-armen.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

For både ITT-populationen og subgruppen med IPI-score 3-5 ses der ingen statistisk signifikant relativ eller absolut forskel i overlevelse mellem pola-R-CHP og R-CHOP. Data for overlevelse er baseret på relativt få hændelser (ca. 15 % døde i ITT-populationen og ca. 18 % døde i subgruppen med IPI-score 3-5).

Overlevelsen for patienter i POLARIX behandlet med R-CHOP er relativt høj sammenlignet med data fra danske registerstudier for R-CHOP-behandling af nogenlunde tilsvarende patienter [3,4]. Dette kan skyldes, at patienter med væsentlig komorbiditet og/eller ringe almentilstand ikke indgår i POLARIX. Desuden er registerudtrækkene, der lå til grund for førnævnte studier, ≥ 10 år gamle, så den længere overlevelse, der observeres i kontrolgruppen i POLARIX, kan muligvis tilskrives ibrugtagning af bedre behandlingsmuligheder i senere linjer eller *lead time* bias.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

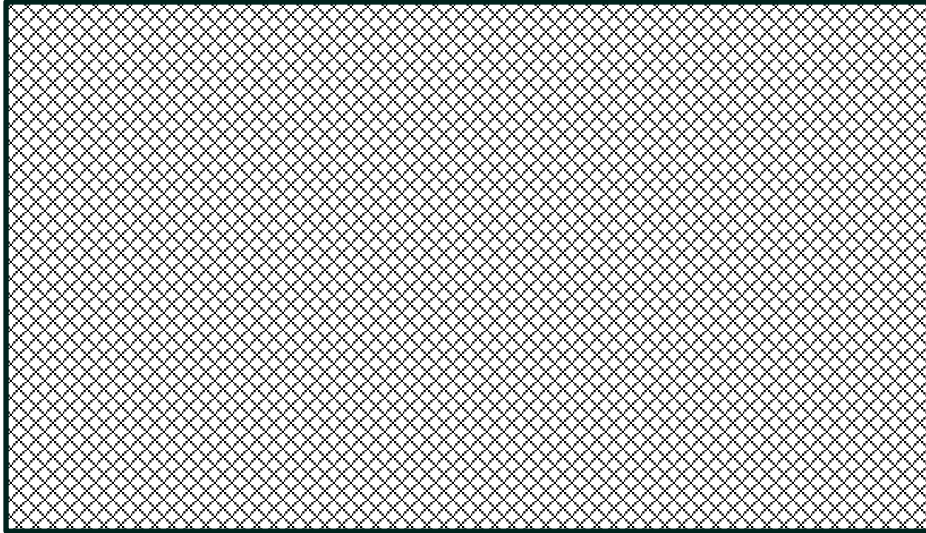
På samme måde som for PFS-data ekstrapoleres OS-data for IPI 3-5 populationen fra POLARIX til anvendelse i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger vurderer, at der ikke kan antages *proportional hazards* mellem de to arme baseret på log-kumulative hazard plots (se bilag 9.39.4). Ansøger bemærker, at kurverne er relativt parallelle, men at de krydser og konvergerer, hvorfor der ikke kan antages proportional hazard. På baggrund af dette fittes kurverne for Pola-R-CHP og R-CHOP individuelt.

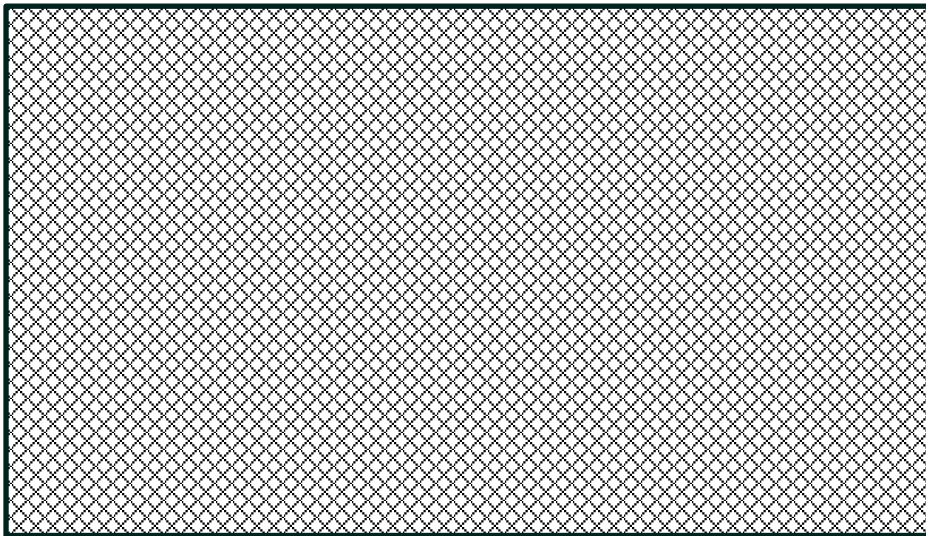
Ansøger har testet de syv standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS og har valgt at anvende log-normal fordelingen til ekstrapolering af både Pola-R-CHP og R-CHOP, se den lilla kurve i Figur 10 og den mørkeblå kurve i Figur 11. Ansøger baserer valg



af log-normal-kurven på den kliniske plausibilitet af ekstrapoleringen af data samt den underliggende udglattede hazard-funktion, se bilag 9.4.



Figur 10. Ekstrapolering af samlet overlevelse for patienter behandlet med pola-R-CHP hos patienter med DLBCL. De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet.



Figur 11. Ekstrapolering af samlet overlevelse for patienter behandlet med R-CHOP hos patienter med DLBCL. De viste kurver er korrigeret for baggrundsmortalitet.

Den gennemsnitlige og mediane overlevelse, baseret på ansøgers kurver, er præsenteret i Tabel 10.



Tabel 10. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median OS [år]	Median OS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [år]
Pola-R-CHP	■	■	■
R-CHOP	■	■	■

Note: NR, ikke nået; OS, samlet overlevelse

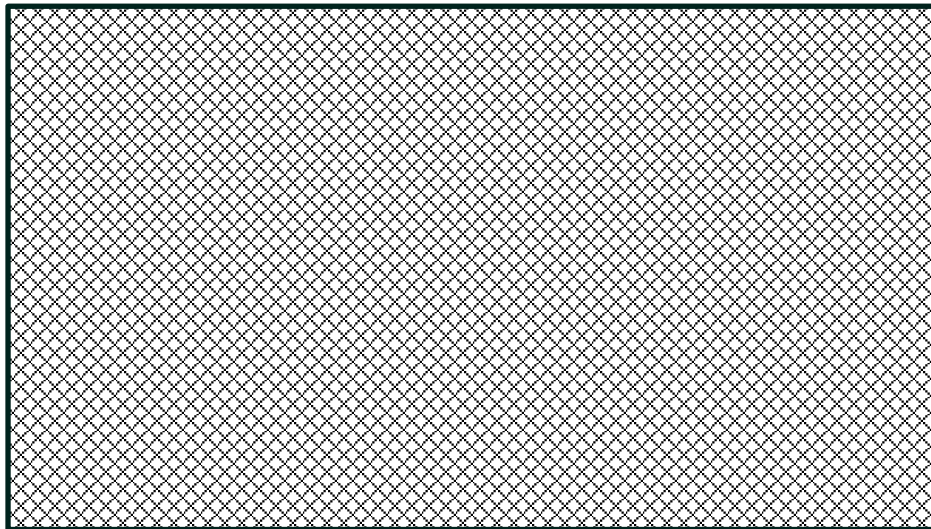
Medicinrådets vurdering af de ekstrapolerede data for OS

Ansøger har valgt at foretage ekstrapoleringer for Pola-R-CHP og R-CHOP individuelt med henvisning til fremsendte log-kumulative hazard plots. Disse viser imidlertid meget parallelle kurveforløb, og da der ikke er påvist nogen OS-gevinst, er ikke entydigt, at individuelle ekstrapolationer for pola-R-CHP og R-CHOP er den optimale fremgangsmåde.

Ansøgningen indeholder en begrænset argumentation for valget af fordelinger til fremskrivning af OS. Ansøger bemærker, at alle ekstrapolationer har et godt statistisk fit til det observerede Kaplan-Meier data og er forholdsvis sammenlignelige. Ansøger har for både pola-R-CHP og R-CHOP ekskluderet den eksponentielle fordeling, da denne ikke synes at stemme overens med udglattede hazardplots, og vælger derpå log-normal fordelingen, som har det næstbedste statistiske fit.

De fordelinger ansøger har valgt producerer plausible estimater for overlevelsen for både R-CHOP og pola-R-CHP. Medicinrådet vælger dog at anvende log-logistiske fordelinger for både R-CHOP og pola-R-CHP, da dette – for R-CHOP-armen – producerer estimater for langtidsoverlevelsen, der er tættere på resultater fra et stort svensk registerstudie hos patienter med DLBCL, som overvejende behandles med R-CHOP i første linje [14] såvel som danske estimater for 5-års overlevelsen i hele DLBCL-populationen [6]. De estimater ekstrapoleringerne producerer for f.eks. 10-års overlevelse (se bilag 9.4) er fortsat relativt høje sammenlignet med *real-world evidence*, hvilket dog skal ses i lyset af, at POLARIX ekskluderede patienter > 80 år og performance status > 2 samt en trend mod stigende overlevelse de seneste årtier. I overensstemmelse med fraværet af en statistisk signifikant OS-gevinst i POLARIX (HR: 0,90 [0,61-1,34] i IPI 3-5 subgruppen) antages det, at overlevelsen for pola-R-CHP og R-CHOP er ens i Medicinrådets hovedanalyse.

Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af den samlede overlevelse for pola-R-CHP og R-CHOP kan ses i Figur 5.



Figur 12. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse for pola-R-CHP og R-CHOP i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og median samlede overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige samlede overlevelse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Observeret median OS [år]	Median OS i modellen [år]	Gennemsnitlig OS i modellen [år]
Pola-R-CHP	NR	■	■
R-CHOP	NR	■	■

Note: NR, ikke nået; OS, samlet overlevelse

Da der er væsentlig usikkerhed forbundet med at fremskrive overlevelsen ca. 40 år baseret på blot ca. 31 mdrs. opfølgning i POLARIX, foretages der følgende følsomhedsanalyse:

- En analyse, hvori ekstrapoleringerne tilgodeser den ikke statistisk signifikante forskel i overlevelse mellem pola-R-CHP og R-CHOP, som ses i POLARIX. Denne analyse belyser et scenarie, hvor der i gennemsnit akkumuleres 0,8 inkrementelle leveår ved behandling med pola-R-CHP (til trods for, at der ikke er observeret en statistisk signifikant overlevelsesevinst i POLARIX).

2.4.7 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt resultater fra POLARIX-studiet, hvor patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev målt med bl.a. følgende tre instrumenter: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og FACT-Lym Lym-S. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline og herefter den første dag i hver 21-dages cyklus til og med cyklus nr. 5. Derefter



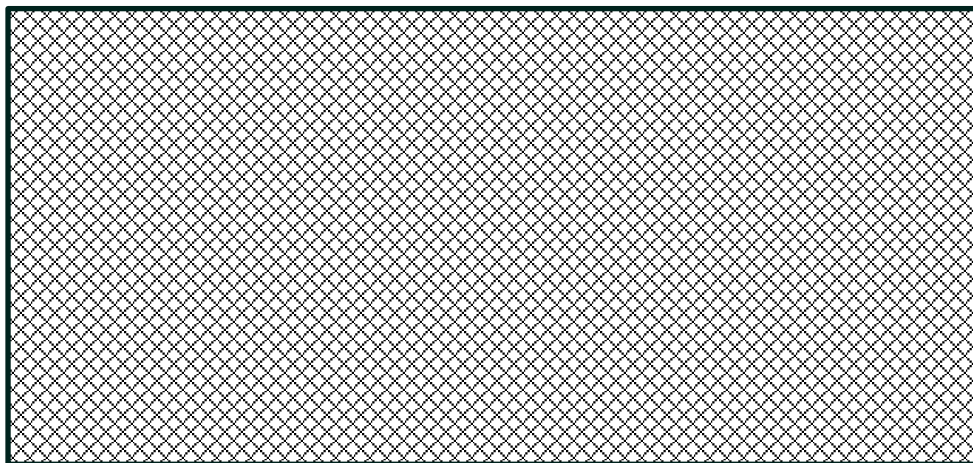
udfyldte patienterne spørgeskemaerne ved behandlingsophør samt ved planlagte undersøgelser (hver 6. måned de første to år og hver 12. måned de efterfølgende tre år). Besvarelsesraterne fra POLARIX for de tre anvendte instrumenter var generelt høje. Under og umiddelbart efter behandling udfyldte ca. 95 % af patienterne spørgeskemaerne. Besvarelsesraterne faldt dog i løbet af opfølgningen, og ved sidst tilgængelige opfølgningstidspunkt (ved 36 mdr.) udfyldte omkring 70-80 % af patienterne spørgeskemaerne (se Bilag 9.2). Ansøgningen belyser ikke eventuel forskel i besvarelsesraterne for progressionsfri versus progredierede patienter.

Ansøger har indsendt aggregerede estimater for livskvalitet over tid samt resultater fra en *responder improvement* ('tid til forbedring') analyse. Sidstnævnte analyse tager udgangspunkt i udvalgte subdomæner fra spørgeskemaerne, men udvælgelseskriterierne og analysens metodik er utilstrækkeligt beskrevet. Derfor anvendes *responder improvement* analysen ikke i Medicinrådet vurderingsrapport.

2.4.7.1 EQ-5D-5L (EQ-VAS)

EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes i udregning af QALY. EQ-5D-5L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værste og det bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres målinger fra EQ-VAS.

I Figur 13 nedenfor vises der data for EQ-VAS fra ITT-populationen.



Figur 13. Resultater for EQ-VAS for ITT-populationen i POLARIX

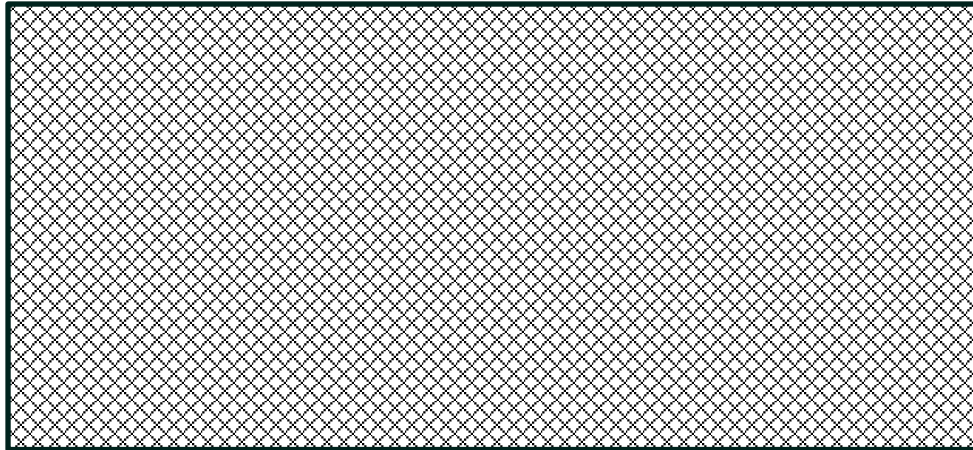
2.4.7.2 EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Spørgeskemaet er sammensat af fem skalaer, der relaterer sig til



patientens generelle tilstand og formåen samt en række symptomspecifikke spørgsmål. Desuden estimeres såkaldt global helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne transformeres til en 0-100-skala. I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres der for EORTC QLQ-C30 resultater for global helbredsrelateret livskvalitet.

I Figur 14 nedenfor vises der data for EORTC QLQ-C30 *global health status* fra ITT-populationen.

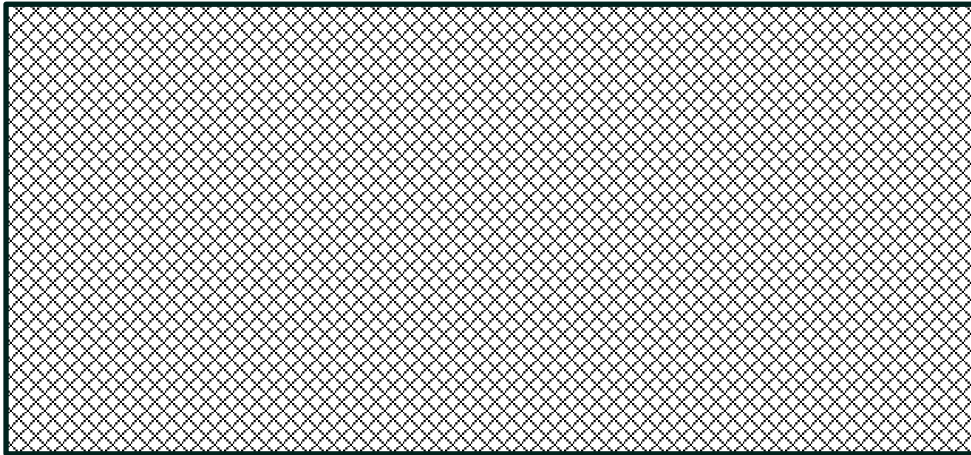


Figur 14. Resultater for EORTC QLQ-C30, domænet 'Global health status/QoL', for ITT-populationen i POLARIX

2.4.7.3 FACT-Lym Lym-S

FACT-Lym er et spørgeskema designet til at måle lymfekræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktionsniveau. Et af spørgeskemaets domæner er specifikt rettet mod symptomer, bekymringer m.m., som relaterer sig til lymfekræft ('Lym-S'). Ansøger har kun indsendt data vedr. domænet Lym-S, som afgrænser sig til symptombyrden. For dette domæne er skalaen 0-60 (hvor en højere score repræsenterer lavere symptombyrde).

I Figur 15 nedenfor vises der data for FACT-lym (domænet Lym-S) fra ITT-populationen.



Figur 15. Resultater for FACT-lym, domænet Lym-S, for ITT-populationen i POLARIX

Medicinrådets vurdering af resultaterne vedr. livskvalitet

Resultaterne viser, at der ikke er nogen forskel på patienternes livskvalitet, afhængigt af om de behandles med pola-R-CHP sammenlignet med R-CHOP. Der er indsendt data svarende til Figur 13, Figur 14 og Figur 15 for subpopulationen med IPI 3-5. Her ses i alle tilfælde livskvalitet på samme niveau og tilsvarende parallelle, sammenfaldende kurver for pola-R-CHP og R-CHOP (data ikke vist).

Det bemærkes, at patienter i begge grupper i POLARIX, særligt efter endt behandling, har en livskvalitet, som er på niveau med baggrundsbefolkningen.

Jf. studieprotokollen udfyldte patienter altid spørgeskemaerne umiddelbart *inden* administration af pola-R-CHP eller R-CHOP. Bivirkningsbyrden vil ofte være størst umiddelbart *efter* administration. Dette kan betyde, at besvarelserne, særligt fra perioden under behandling, overestimerer patienternes livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I POLARIX er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget, jf. Terminology Criteria for Adverse Events version 4 (CTCAE). Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (alvorlige og grad ≥ 3) samt antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Der er desuden indsendt data for hændelsernes type og alvorlighed.

Ansøger har foretaget sammenligning af sikkerhed for den samlede sikkerhedspopulation samt for subgruppen bestående af patienter, der har en IPI-score på 3-5. I begge tilfælde medtages kun patienter, som har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Data for sikkerhed er i ansøgningen afrapporteret deskriptivt. Der er ikke foretaget en formel statistisk analyse.

Al sikkerhedsdata stammer fra datasættet med opfølgning til juni 2021. Her var den mediane opfølgning for alle randomiserede patienter uanset IPI-score 24,7 mdr. [24,4; 25,0].



For både patienter randomiseret til pola-R-CHP og R-CHOP var det mediane antal modtagne administrationer otte for rituximab og seks for alle øvrige lægemidler (dvs. svarende til de planlagte regimer). Dosisintensiteten var høj for alle lægemidler i studiets to arme (median relativ dosisintensitet > 99,8 %) [17].

2.5.1 Aggregerede estimater for sikkerhed

I Tabel 12 nedenfor vises forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4, alvorlige uønskede hændelser og hændelser, der medførte behandlingsophør. Der præsenteres frekvenser for både hændelser uanset årsag samt hændelser, der vurderes at være behandlingsrelaterede.

Tabel 12. Aggregerede estimater for sikkerhed fra POLARIX

	IPI-score 2-5 population (ITT sikkerhedspopulation), n (%)		IPI-score 3-5 population, n (%)	
	Pola-R-CHP (n = 435)	R-CHOP (n = 438)	Pola-R-CHP (n = 271)	R-CHOP (n = 269)
Alle uønskede hændelser	426 (97,9)	431 (98,4)	264 (98,1)	266 (98,2)
Grad 3-4	251 (57,7)	252 (57,5)	168 (62,5)	165 (60,9)
Grad 5	13 (3,0)	10 (2,3)	7 (2,6)	9 (3,3)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser				
Grad 3-4	235 (54,0)	221 (50,5)	153 (56,9)	142 (52,4)
Grad 5	6 (1,4)	4 (0,9)	2 (0,7)	3 (1,1)
Alle alvorlige uønskede hændelser	148 (34,0)	134 (30,6)	94 (34,9)	98 (36,2)
Behandlingsrelaterede alvorlige uønskede hændelser	112 (25,7)	86 (19,6)	76 (28,3)	63 (23,2)
Uønskede hændelser der medførte behandlingsophør*	27 (6,2)	29 (6,6)	19 (7,1)	21 (7,7)

* Ophør af behandling med mindst ét af de anvendte lægemidler eller placebo.

2.5.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 13 nedenfor vises uønskede hændelser grad 3-4 uanset årsag, der forekom i den samlede sikkerhedspopulation samt i subgruppen med-IPI-score 3-5.

Tabel 13. Opgørelse over uønskede hændelser som forekom hos ≥ 2 % af patienterne i enten pola+R-CHOP- eller R-CHOP-armen i POLARIX

Uønskede hændelser uanset årsag grad 3-4	IPI-score 2-5 population (ITT sikkerhedspopulation), n (%)	IPI-score 3-5 population, n (%)



	Pola-R-CHP (n = 435)	R-CHOP (n = 438)	Pola-R-CHP (n = 271)	R-CHOP (n = 269)
Neutropeni	123 (28,3)	135 (30,8)	82 (30,5)	82 2 (30,3)
Febril neutropeni	60 (13,8)	35 (8,0)	42 (15,6)	25 (9,2)
Anæmi	52 (12,0)	37 (8,4)	42 (15,6)	26 (9,6)
Reduceret antal neutrofile	30 (6,9)	28 (6,4)	22 (8,2)	19 (7,0)
Leukopeni	25 (5,7)	30 (6,8)	20 (7,4)	18 (6,6)
Trombocytopeni	14 (3,2)	19 (4,3)	12 (4,5)	13 (4,8)
Reduceret antal hvide blodlegemer	18 (4,1)	14(3,2)	13 (4,8)	8 (3,0)
Pneumoni	14(3,2)	17 (3,9)	14 (5,2)	13 (4,8)
Reduceret antal lymfocytter	13 (3,0)	15 (3,4)	9 (3,3)	5 (1,8)
Diarré	17 (3,9)	8 (1,8)	16 (5,9)	3 (1,1)
Lymfopeni	7 (1,6)	10 (2,3)	-	-
Synkope	8 (1,8)	9 (2,1)	-	-
Hypertension	6 (1,4)	10 (2,3)	-	-
Hyponatriæmi	6 (1,4)	9 (2,1)	4 (1,5)	8 (3,0)
Udmattelse	4 (0,9)	11 (2,5)	-	-
Reduceret antal blodplader	9 (2,1)	3 (0,7)	9 (3,3)	3 (1,1)
Hypokaliæmi	-	-	7 (2,6)	6 (2,2)
Hypofosfatæmi	-	-	6 (2,2)	5(1,8)
Sepsis	-	-	3 (1,1)	7 (2,6)
Asteni	-	-	6 (2,2)	2 (0,7)

Der vises hændelser som forekomst hos mindst 2 % af patienterne i interventions- eller komparator-armen.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad for pola-R-CHP og R-CHOP – og fraset hændelsestyper, der fremgår af Tabel 13 – var perifær neuropati (hhv. 52,9 og 53,9 %), kvalme (hhv. 41,6 og 36,8 %), forstoppelse (hhv. 28,7 og 29 %), alopeci (hhv. 24,4 og 24 %) og nedsat appetit (hhv. 16,3 og 14,2 %) [9]. I alle tilfælde forekom disse hændelser som ≥ grad 3 hos < 2 % af patienterne.

Blandt uønskede hændelser grad 3-4 uanset årsag og i subgruppen med IPI-score 3-5 var der største forskel mellem pola-R-CHP og R-CHOP for febril neutropeni (6,4 %-point



hyppigere ved pola-R-CHP), anæmi (6 %-point hyppigere ved pola-R-CHP) og diarré (4,8 %-point hyppigere ved pola-R-CHP). Omvendt forekom hyponatriæmi og sepsis lidt oftere ved behandling med R-CHOP end ved pola-R-CHP, om end der for disse bivirkninger var ganske få hændelser. Der sås tilsvarende forskelle i ITT-sikkerhedspopulationen.

I EPAREN vurderes det, at frekvensen og typen af uønskede hændelser, der observeres i POLARIX, er konsistente med data fra fase IB/II-studiet ([NCT01992653](#)). Det konstateres ydermere i EPAR, at der ikke er identificeret nye eller uventede sikkerhedsfund efter den indledende markedsføringstilladelse (recidiverende eller refraktær DLBCL og i anden kombination).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er ikke markante forskelle mellem pola+R-CHOP og R-CHOP, hverken hvad angår de samlede opgørelser over uønskede hændelser, eller hvad angår typerne af uønskede hændelser, som der observeres i POLARIX.

For de aggregerede estimater ses der dog lidt flere behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-4 og behandlingsrelaterede alvorlige uønskede hændelser ved behandling med pola-R-CHP. I opgørelsen af hændelsestyperne var særligt grad 3-4 febril neutropeni, diarré og anæmi hyppigere hos patienter, som blev behandlet med pola-R-CHP.

Medicinrådet konstaterer, at der ikke er noget der taler for, at pola-R-CHP er væsentlig mere eller mindre toksisk end R-CHOP. Sikkerhedsprofilerne for de to regimer ligner hinanden, og begge fordrer tæt monitorering og evt. indgriben ved bivirkninger i form af dosisjustering, understøttende behandling m.m.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

I POLARIX var intervention- og komparator-populationerne velbalancerede både på ITT-niveau og i subgruppen med IPI-score 3-5. Studiet var blindet, og sammenlignelige andele modtog den behandling, de blev randomiseret til. Andelen af patienter, der ophørte behandlingen eller udgik af studiet, var også sammenlignelig på tværs af de to grupper.

Ved førstelinjebehandling af DLBCL er risikoen for recidiv størst de første 1-2 år, mens sene recidiv er relativt sjældne. Evidens fra patienter behandlet med R-CHOP eller R-CHOP-lignende regimer indikerer, at patienter, som ikke har haft progression efter 2 år, har en dødelighed, som tilnærmer sig baggrundsbefolkningen, mens patienter med refraktær/recidiverende sygdom inden 2 år har markant ringere prognose [13,15]. Qua de relativt umodne overlevelsesdata (ca. 15 % af hændelserne er indtruffet) er det endnu uvist, om det samme gør sig gældende ved behandling med pola-R-CHP.

Overordnet er studiepopulationen i POLARIX sammenlignelig med danske patienter med DLBCL, som kandiderer til behandling med R-CHOP eller R-CHOEP. I gennemgangen af



klinisk effekt og sikkerhed er pola-R-CHP sammenlignet med R-CHOP, som også vil være det hyppigste behandlingsvalg i Danmark. Effekten af pola-R-CHP overfor R-CHOEP er ikke belyst. For at imødekomme, at der indgår patienter i POLARIX, som sandsynligvis ville blive tilbudt behandling med R-CHOEP i dansk praksis, samt at ansøgers to adspurgte klinikere har vurderet, at pola-R-CHP først og fremmest er et relevant alternativ for 'fittede, ældre patienter', beror ansøgningen delvist på resultater fra en *post hoc* subgruppeanalyse af patienter med IPI-score 3-5. Den sundhedsøkonomiske hovedanalyse baserer sig også på resultaterne fra denne subgruppeanalyse. Subgruppen med IPI-score 3-5 er imidlertid ikke indsnævret ift. alder og indeholder dermed patienter < 60 år (ca. 24 %), hvoraf nogle i dansk praksis formodentligt ville få tilbudt behandling med R-CHOEP. Andelen af patienter, som ville være kandidater til R-CHOEP, må dog formodes at være lavere i subgruppeanalysen sammenlignet med ITT-populationen. At ansøgningen delvist er baseret på en *post hoc* subgruppeanalyse af patienter med IPI-score 3-5 (hvoraf nogle kan være kandidater til R-CHOEP i dansk klinisk praksis), udgør en usikkerhed, som kan bidrage til at overestimere effekten ved ibrugtagning af polatuzumab vedotin.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pola-R-CHP sammenlignet med R-CHOP til patienter med tidligere ubehandlet DLBCL.

Analysen er baseret på data fra subgruppen med IPI 3-5 i POLARIX. Der anvendes således PFS og OS-data fra POLARIX, som beskrevet i afsnit 2.4.3.2 og 2.4.6.2. Desuden foretages der en følsomhedsanalyse på baggrund af data fra ITT-populationen som beskrevet i afsnit 2.4.3.1 og 2.4.6.1.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har en livslang tidshorisont på 40 år, da patienterne i gennemsnit var 64 år ved studiestart. Ansøger vurderer, at tidshorisonten reflekterer populationens maksimale restlevetid, og derved opfanger alle relevante forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger.

Omkostninger og effekt, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år, og omkostninger efter år 35 er diskonteret med en rente på 2,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender samme antagelser vedr. analyseperspektiv som ansøger.

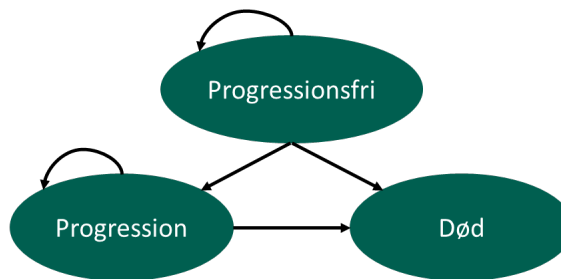


3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival-model* til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs. Ansøgers model består af tre stadier: Progressionsfri, progression og død. Figur 16 afspejler modellen og de forskellige sygdomsstadier, samt hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i stadiet 'progressionsfri', og deres bevægelser gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata, som er beskrevet i 2.4.3.2 og 2.4.6.2.

Patientens tid i det progressionsfri stadie bestemmes ud fra PFS-data fra POLARIX. Fra 'progressionsfri' kan patienten bevæge sig videre til stadiet 'progression' og til stadiet 'død'. Den samlede tid, patienten befinder sig i stadiet 'progression', estimeres ud fra PFS- og OS-data fra POLARIX svarende til den andel af patienter, der hverken befinder sig i det progressionsfri stadie eller stadiet død. Fra stadiet 'progression' kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie 'død'. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra POLARIX.

Modellen har en cykluslængde på 7 dage, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 16. Modeldiagram med udgangspunkt i partitioned survival-modellering for stadierne progressionsfri, progredieret og det absorberende stadie død

Vedr. behandlingsvarighed har ansøger valgt ikke at ekstrapolere 'time to off treatment' data, idet behandlingen har en fast varighed på 6 cykler (rituximab i 8 cykler), og alle patienter i POLARIX-studiet gennemførte behandlingen. Derfor anvender ansøger kun Kaplan-Meier-data fra POLARIX til at estimere behandlingsvarigheden i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger har valgt at basere sin analyse på data fra subgruppen af patienter med IPI-score 3-5 (se afsnit 2.3.1), men modellen muliggør en scenarieanalyse, hvori omkostningseffektiviteten estimeres på baggrund af data fra ITT-populationen.

Tabel 14. Ansøgers modellerede gennemsnitlige varighed af modelstadierne behandling, PFS og OS, ikke diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [uger]	PFS [år]	OS [år]
Pola-R-CHP	18*	9,0	16,6
R-CHOP	18*	5,9	15,5

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS)



*Alle patienter i POLARIX gennemførte deres behandling, hvorfor det ikke er nødvendigt at ekstrapolere data, da behandlingerne har en fast behandlingsvarighed på 6 cykler (rituximab i 8 cykler).

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender samme antagelser vedr. model og behandlingsvarighed som ansøger. Medicinrådet har jf. afsnit 2.4.3.2 og 2.4.6.2 valgt en anden ekstrapolering, hvorfor den gennemsnitlige PFS og OS er forskellig fra ansøgers.

Tabel 15. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, PFS og OS, ikke diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [uger]	PFS [år]	OS [år]
Pola-R-CHP	18*	13,1	14,7
R-CHOP	18*	12,1	14,7

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS)

*Alle patienter i POLARIX gennemførte deres behandling, hvorfor det ikke er nødvendigt at ekstrapolere data, da behandlingerne har en fast behandlingsvarighed på 6 cykler.

Medicinrådet har foretaget en scenarieanalyse, hvori omkostningseffektiviteten estimeres på baggrund af data fra ITT-populationen (se afsnit 3.6.3).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I POLARIX blev helbredsrelateret livskvalitet for pola-R-CHP og R-CHOP indsamlet ved brug af EORTC QLQ-C30, FACT-Lym, Lym-S, FACT/GOG-NTX og EQ-5D-5L. Af de i alt 545 patienter i POLARIX var der ved baseline indsamlet helbredsrelateret livskvalitet fra 495 (91 %) patienter via EQ-5D-5L. Heraf var 249 (50 %) af besvarelserne fra patienter behandlet med pola-R-CHP og 246 (50 %) fra patienter behandlet med R-CHOP.

I behandlingsperioden blev data indsamlet på dag 1 i hver behandlingscyklus, inden patienterne fik information om sygdomsstatus, og inden de fik administreret behandlingen. Derefter udfyldte patienterne spørgeskemaerne ved behandlingsophør samt ved planlagte undersøgelser; hver 6. måned de første to år og hver 12. måned de efterfølgende tre år (se i øvrigt afsnit 2.4.7 samt bilag 9.2).

En oversigt over de behandlingsspecifikke nytteværdier indsamlet ved brug af EQ-5D-5L i POLARIX er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Behandlingsspecifikke nytteværdier

Population	Stadie	Behandling	Nytteværdi	95 % konfidensinterval	Præferencevægte
IPI 2-5	PFS	Pola-R-CHP	■	■	Danske vægte (POLARIX)
IPI 2-5	PD	Pola-R-CHP	■	■	Danske vægte (POLARIX)



Population	Stadie	Behandling	Nytteværdi	95 % konfidensinterval	Præference- vægte
IPI 2-5	PFS	R-CHOP	■	■	Danske vægte (POLARIX)
IPI 2-5	PD	R-CHOP	■	■	Danske vægte (POLARIX)
IPI 3-5	PFS	Pola-R-CHP	■	■	Danske vægte (POLARIX)
IPI 3-5	PD	Pola-R-CHP	■	■	Danske vægte (POLARIX)
IPI 3-5	PFS	R-CHOP	■	■	Danske vægte (POLARIX)
IPI 3-5	PD	R-CHOP	■	■	Danske vægte (POLARIX)

Forkortelser: PD, progression; PFS, progressionsfri overlevelse.

En oversigt over nytteværdierne fra de tre studier er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Nyttværdier tilgængelig i modellen

Studie	Progressionsfri	Progression
POLARIX IPI 3-5 (5L)	0,86 [0,85; 0,88]	0,83 [0,80; 0,86]
GOYA IPI 3-5 (vægtede)	0,82 [0,80; 0,84]	0,73 [0,68; 0,78]
HMRN EQ-5D-5L	0,83 [IR; IR]	0,66 [IR; IR]

Forkortelser: IR, ikke rapporteret; 5L, five-level; IPI, International Prognostic Index; HMRN, Haematological Malignancy Research Network.

Ansøgers analyse er baseret på EQ-5D-5L data fra POLARIX for at sikre, at de anvendte nytteværdier er repræsentative for populationen og afspejler behandlingen. I modellen anvendes der nytteværdier i hver helbredsstadie svarende til PFS og PD.

Jf. Medicinrådets metodevejledning mappes nytteværdierne til de danske præferencevægte og aldersjusteres. De anvendte nytteværdier er præsenteret i Tabel 18. Yderligere antagelser vedr. helbredsrelateret livskvalitet er beskrevet i ansøgers ansøgning.

Tabel 18. Helbredsrelateret livskvalitet

Sygdomsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte
PFS	0,86 [0,85; 0,88]	EQ-5D-5L	Danske vægte (POLARIX)



Sygdomsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte
PD	0,83 [0,80; 0,86]	EQ-5D-5L	Danske vægte (POLARIX)

Forkortelser: PD, progression; PFS, progressionsfri overlevelse

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at der ikke er dokumenteret forskel i nytteværdierne hos patienter behandlet med pola-R-CHP sammenlignet med R-CHOP. Dette stemmer overens med resultaterne ved livskvalitet fra POLARIX (se afsnit 2.4.7). Nyttværdierne har således forholdsvist begrænset betydning for analysens resultat. Medicinerådet vælger at anvende nytteværdier baseret på de data, der er indsamlet i POLARIX-studiet, (som ligger til grund for de øvrige input i den sundhedsøkonomiske model).

3.4 Omkostninger

I det efterfølgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne for pola-R-CHP sammenlignet med R-CHOP. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandlinger, omkostninger som følge af bivirkninger og patient- og transportomkostninger. Ansøger har anvendt DRG-takster fra 2022, mens der ved vurderingstidspunktet er DRG-takster tilgængelige for 2023. Medicinerådet ændrer alle DRG-takster til 2023 takster, men vurderer, at det har minimal betydning for det samlede resultat. Hvor ansøger har anvendt apotekernes indkøbspris (AIP), erstatter Medicinerådet disse med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) i rapporten.

I Tabel 19 præsenteres en oversigt over de frekvenser, de forskellige omkostningskategorier anvendes med i den sundhedsøkonomiske analyse.

Tabel 19. Oversigt over omkostningskategorier og frekvenser i den sundhedsøkonomiske analyse

Omkostningskategori	Frekvens	Sygdomsstadie
Lægemiddelomkostninger	Pr. administration (hver 3. cyklus, 21 dage)	Progressionsfri
Administrationsomkostninger	Pr. administration (hver 3. cyklus, 21 dage)	Progressionsfri
Monitoreringsomkostninger	Pr. cyklus	Progressionsfri, progredieret
Bivirkningsomkostninger	Engangsomkostning	Progressionsfri
Efterfølgende behandling	Engangsomkostning (andelen af nye tilfælde i hver cyklus)	Progredieret
Transportomkostninger	Pr. cyklus	Progressionsfri, progredieret



Omkostningskategori	Frekvens	Sygdomsstadie
Patientomkostninger	Pr. cyklus	Progressionsfri, progredieret

3.4.1 Lægemedielomkostninger

Lægemedielomkostningerne forbundet med det progressionsfri stadie er baseret på behandling med pola-R-CHP og R-CHOP. Jf. POLARIX gives der seks serier pola-R-CHP og R-CHOP efterfulgt af to serier rituximab monoterapi.

Den anvendte dosering er beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. For lægemidler, der doseres efter kropsvægt og BSA, anvender ansøger patientkarakteristika fra POLARIX; gennemsnitlig kropsvægt = 76 kg gennemsnitshøjde = 168 cm, BSA = 1,9.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet bemærker, at højde og vægt på patienterne i studiepopulationen er lavt set i forhold til de danske patienter, hvilket resulterer i en underestimering af omkostningerne til lægemidler. Medicinerådet anvender samme antagelser vedr. lægemiddelomkostninger som ansøger. Doseringen af lægemidler justeres, som beskrevet i afsnit 2.3.3.

Tablet 20. Lægemedielomkostninger, SAIP (marts 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Polatuzumab vedotin	30 mg	1 stk.	■	Amgros
Polatuzumab vedotin	140 mg	1 stk.	■	Amgros
Rituximab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Rituximab	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Cyclophosphamid	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Cyclophosphamid	1 g	1 stk.	■	Amgros
Doxorubicin	2 mg/ml	5 ml	■	Amgros
Doxorubicin	2 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Prednison	25mg	100 stk	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	1 ml	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	2ml	■	Amgros



3.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

I forhold til administrationsomkostningerne antager ansøger, at lægemidlerne; polatuzumab, rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin og vincristin administreres intravenøst jf. de respektive produktresuméer. Lægemidlet prednison administreres oralt i POLARIX men jf. ansøgers adspurgte danske klinikere, så administreres prednison subkutan i dansk klinisk praksis. Idet intravenøs og subkutan administration begge er forbundet med en omkostning på 3.225 DKK, estimerer ansøger en samlet administrationsomkostning på 29.025 DKK for både pola-R-CHP og R-CHOP pr. behandlingsserie.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet justerer administrationsomkostningerne således, at hver behandlingsserie er forbundet med i alt tre x administrationsomkostninger i stedet for én omkostning pr. lægemiddel. Derudover bemærker Medicinerådet, at lægemidlet prednison administreres oralt i Danmark.

Tabel 21. Administrationsomkostninger

Administrationsform	Enhedsomkostning	Referencer
Intravenøs og subkutan	2.005 DKK	DRG 2023, 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Monitoreringsomkostninger

Omkostninger til monitorering dækker over rutinemæssige monitoreringsydelser afhængig af sygdoms status '*progressionsfri*' og '*progression*'. Ansøger anvender en kombination af en micro-costing og DRG-takster til estimering af monitoreringsomkostningerne, hvor monitoreringsydelserne er valideret af ansøgers adspurgte danske klinikere.

Jf. ansøgers adspurgte danske klinikere får patienterne taget blodprøver (hæmoglobin, blodplader, neutrofilocytter, ALAT, LDH, leverfunktion [bilirubin + fosfatase]) dagen før administration af behandlingerne gennem alle behandlingscykler. Det vurderes, at administration af behandling er forbundet med én times konsultation ved en hæmatolog samt fem timers monitorering af en sygeplejerske. R-CHOP og pola+R-CHP er kombinationsbehandlinger, der hver består af fem behandlingskomponenter. Behandlingen med pola+R-CHP er forbundet med 90-minutters administration ved første administration og herefter 30-minutters administration. På baggrund af dette antager ansøger, at første administration af pola+R-CHP tager 8,5 time (inkl. én times konsultation og 7,5 timers monitorering af sygeplejerske), mens de efterfølgende administrationer tager 6,5 time (inkl. én times konsultation og 5,5 timers monitorering af sygeplejerske).

Efter behandlingsophør i det '*progressionsfri*' stadie monitoreres patienterne i tre år. Det første år monitoreres patienterne hver 3. måned, hvor de får taget blodprøver og er til konsultation ved en hæmatolog. Baseret på udtalelser fra ansøgers adspurgte danske



klirikere inkluderer ansøger også én PET-CT/CT-scanning efter behandlingsophør, hvor det antages, at 50 % får lavet en PET-CT-scanning og 50 % får lavet en CT-scanning. Ansøger antager desuden, at 20 % af alle patienterne får radioterapi efter behandling med pola+R-CHP og R-CHOP.

I 'progression' stadiet antager ansøger, at monitoreringen omfatter fire konsultationer ved en hæmatolog, fire blodprøver og to PET-CT-scanninger hvert år. Antagelserne er baseret på udtalelser fra ansøgers adspurgte danske kliniske eksperter samt den tidligere vurdering af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab til patienter med R/R DLBCL. Omkostningerne til blodprøver har minimal betydning for analysens resultat, og derfor præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i hovedanalysen. Antagelserne vedr. omkostninger til blodprøver er beskrevet i ansøgers ansøgning. De danske kliniske eksperter vurderer desuden, at 90 % af alle patienter får lavet en knoglemarvsbiopsi for at vurdere, om de er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Idet ansøger ikke redegør tilstrækkeligt for utensilier og øvrige afledte omkostninger, der indgår i monitoreringen, anvender Medicinrådet udelukkende DRG-takster i opgørelsen af monitoreringsomkostninger.

Da administrationen af behandlingerne samt den efterfølgende monitorering har en varighed på < 12 timer, er denne monitoreringsydelse ikke forbundet med yderligere omkostninger end administrationsomkostningerne, idet disse takster er dagstakster, der dækker ydelser med en varighed på < 12 timer.

Medicinrådet anvender samme tilgang som ansøger vedr. monitoreringsomkostninger i det 'progressionsfri' stadie og stadiet 'progression'. Medicinrådet vurderer, at ca. 10 % modtager konsoliderende strålebehandling.

Medicinrådet bemærker desuden, at patienter indledningsvist får lavet knoglemarvsbiopsi med henblik på stadieinddeling. Herefter bliver 90 % re-biopteret ved relaps mhp. autolog stamcelletransplantation, hvoraf 50 % vil være kandidater, og halvdelen heraf bliver transplanteret.

En oversigt over omkostninger forbundet med monitoreringsydelse samt forbruget af monitoreringsydelser er præsenteret i hhv. Tabel 22 og Tabel 23.

Tabel 22. Omkostninger forbundet med monitoreringsydelser

Monitorering	Enhedsomkostninger	Kilder
Hæmatolog (konsultation)	2.005	DRG 2023, 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
PET-CT	8.478	DRG 2023, 27MP15, Stråleplanlægning, konventionel



Monitorering	Enhedsomkostninger	Kilder
CT-scanning	8.478	DRG 2023, 27MP15, Stråleplanlægning, konventionel
Engangsomkostninger		
Knoglemarvs biopsi	12.925	DRG 2023, 17PR01, Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse
Radioterapi	40.193	DRG 2023, 27MP05, Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner

Note: PET-CT, Positron Emissions Tomografi – Computed Tomografi

Tabel 23. Forbrug af monitoreringsydelser

Monitorering	Antal enheder pr. år 'PFS' på behandling	Antal enheder pr. år 1 'PFS'	Antal enheder pr. år 2 og 3 'PFS'	Antal enheder pr. år 'Progression'
Hæmatolog (konsultation)	8	4	2	4
PET-CT	1	1	NA	2
CT-scanning	NA	1	NA	NA
Andel af patienter, der kræver ydelser (engangsydelse)				
Knoglemarvs biopsi	NA	NA		90 %
Radioterapi	NA	10 %		NA

Note: PFS, Progressionsfri; PD, Progression; PET-CT, Positron Emissions Tomografi – Computed Tomografi

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger af grad ≥ 3 med en incidens $> 2\%$. Omkostningerne er tilføjet i modellen som en éngangsomkostning baseret på frekvenserne listet i Tabel 13.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer bivirkningsomkostninger har minimal betydning for det samlede resultat og anvender samme tilgang som ansøger i Medicinerådets hovedanalyse. Antagelser vedr. bivirkningsomkostninger er beskrevet i ansøgers ansøgning. En oversigt over bivirkningerne og de relaterede omkostninger er præsenteret i Tabel 24.



Tabel 24. Enhedsomkostninger forbundet med bivirkninger af grad ≥ 3

Bivirkninger	Grad	Enhedsomkostning	Kilde
Anæmi	3	2.240	DRG 2023, 16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Diarré	3	7.530	DRG 2023, 06MA11, Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år
Febril neutropeni	≥ 3	38.209	DRG 2023, 16MA03, Granulo- og trombocytopeni
Neutropeni	≥ 3	2.240	DRG 2023, 16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Neutrophil count decreased	≥ 3	38.209	DRG 2023, 16MA03, Granulo- og trombocytopeni
Pneumoni	3	41.804	DRG 2023, 04MA13, Lungebetændelse og pleurit, pat. mindst 60 år

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at patienter, der er i stadiet 'progression', modtager 2L behandling jf. danske kliniske retningslinjer [2] med; rituximab + dexamethason, cytarabin og cisplatin (RDHAP), rituximab + ifosfamid, carboplatin og etoposid (R-ICE), rituximab + gemcitabin, cisplatin og dexamethason (R-GDP), rituximab + gemcitabin og oxaliplatin (R-GemOx), rituximab + bendamustin (R-Benda) eller autolog stamcelletransplantation (HDT).

I POLARIX blev det rapporteret, at patienter gennemsnitligt modtog 1,8 og 2,0 behandlinger efter førstelinjebehandling med hhv. pola-R-CHP og R-CHOP. Dog vurderer ansøger, at det er svært at kvalificere ift. dansk klinisk praksis. Ifølge ansøgers adspurgte danske klinikere modtager patienter 1,2 behandlinger efter førstelinjebehandling med R-CHOP. På baggrund af dette antager ansøger i den sundhedsøkonomiske analyse, at patienter modtager 1,2 behandlinger efter 1L behandling med pola-R-CHP og R-CHOP.

Andelen af patienter, der modtager de forskellige typer af andenlinjebehandling, er rapporteret i Tabel 25. Fordelingerne er baseret på udtalelser fra ansøgers adspurgte danske kliniske eksperter samt danske kliniske guidelines. Ansøger antager, at fordelingerne er ens mellem de to arme. Da alle behandlinger administreres intravenøst, antager ansøger en administrationsomkostning på 3.225 DKK pr. komponent baseret på DRG2022, 17MA98. Omkostningerne er i modellen anvendt som en éngangsomkostning pr. hver ny patient i 'progression' stadiet pr. cyklus.



Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Jf. de nationale kliniske retningslinjer [2] vil patienter, der vurderes egnede til HDT, indledningsvist blive tilbudt remissionsinduceret behandling med R-DHAP eller R-ICE. Ældre patienter, hvor et HDT-forløb kan være forbundet med betydelig toksicitet, tilbydes R-GDP med efterfølgende stillingtagen til HDT afhængig af observeret toksicitet. Der er ikke evidens for at anbefale ét bestemt regime til 2. linje behandling af patienter med DLBCL, der ikke kan tilbydes HDT.

Såfremt patienten tolererer kemoterapien og opnår respons, tilbydes et HDT-forløb med en konditionerende højdosisbehandling bestående af carmustin, etoposid, cytosar og melphalan (BEAM). Ca. 2-3 døgn efter højdosisbehandling, re-infunderes patienten med tidligere høstede autologe CD34⁺ hæmatopoietiske stamceller.

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

På baggrund af ovenstående vurderer Medicinrådet, at omkostningerne til et HDT-forløb er underestimeret, idet ansøger kun inkluderer omkostningerne til re-infusionen af stamceller. Medicinrådet inkluderer således følgende omkostninger til det samlede transplantationsforløb:

- Høst af stamceller: DRG 16PR05 – Svulster med aferesebehandling: 50.896 DKK
- Konditionerende højdosisbehandling med BEAM: DRG 17MP11 – Komplex kemoterapi på svulster i lymfatisk og bloddannende væv, pat. mindst 18 år: 41.510 DKK
- Re-infusion af stamceller: DRG 26MP24 - Kemoterapi, højdosis, m. autolog stamcellestøtte til 102.366 DKK.

Dette resulterer i et samlet estimat for omkostningen ved stamcelletransplantation på 194.772 DKK.

En oversigt over estimater for andelen af patienter, der får de forskellige typer af efterfølgende behandling, samt de samlede omkostninger forbundet med efterfølgende behandling er præsenteret i Tabel 25. Lægemiddelpriser på de lægemidler, der indgår i de forskellige typer af efterfølgende behandling, er præsenteret i Tabel 26.

Tabel 25. Omkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger

Efterfølgende behandling (2L)	Engangs- lægemiddel- omkostning	Engangs- administrations- omkostning	Pola-R-CHP og R-CHOP, %
Autolog stamcelletransplantation	194.772,00		25 %
R-DHAP (remissions inducerende)	■	24.461,00	5 %
R-ICE (remissions inducerende)	■	24.461,00	35 %



Efterfølgende behandling (2L)	Engangs- lægemiddel-omkostning	Engangs-administrations-omkostning	Pola-R-CHP og R-CHOP, %
R-GDP (remissions inducerende)	■	18.345,75	10 %
R-GemOx	■	18.345,75	20 %
R-Benda	■	36.691,50	10 %
Palliativ	NA	NA	20 %
Protokol	NA	NA	10 %

Note: Procentsatser er estimater og summer til mere end 100 %, da stamcelletransplantation gives efter remissionsinducerende kemoterapi, samt fordi patienter, som ikke tåler den remissionsinducerende behandling, kan skifte til andet regime (eller palliativ behandling).

Forkortelser: NA, Not applicable; R-DHAP, rituximab + dexamethason, cytarabin, and cisplatin; R-ICE, rituximab + ifosfamid, carboplatin, and etoposid; R-GDP, rituximab + gemcitabin, cisplatin, and dexamethason; R-GemOx, rituximab + gemcitabin and oxaliplatin; R-Benda, rituximab + bendamustin.

Tablet 26. Lægemiddelomkostninger, efterfølgende behandling, SAIP (marts 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Bendamustin	2,5 mg/ml	5x25 mg	■	Amgros
Bendamustin	2,5 mg/ml	5x100 mg	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Cyclophosphamid	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Cyclophosphamid	1 g	1 stk.	■	Amgros
Cytarabin	100 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Cytarabin	100 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	■	Amgros
Doxorubicin	2 mg/ml	5 ml	■	Amgros
Doxorubicin	2 mg/ml	100 ml	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Etoposid	20 mg/ml	5 ml	■	Amgros
Etoposid	20 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	120 ml	■	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	220 ml	■	Amgros
Ifosfamid	1 g	1 g	■	Amgros
Oxaliplatin	5 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Oxaliplatin	5 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Prednison	25 mg	100 stk.	■	Amgros
Rituximab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Rituximab	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	1 ml	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	2 ml	■	Amgros
Høst af stamceller	NA	NA	50.896	DRG 16PR05
Konditionerende højdosishandling med BEAM	NA	NA	41.510	DRG 17MP11
Autolog stamcelletransplantation	NA	NA	102.366	DRG 2023, 26MP24

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger anvender enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med den effektive tid, som patienterne bruger på behandling, konsultationer, blodprøver, PET-CT, CT-scanninger samt transport. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i hovedanalysen. Antagelser vedr. patientomkostninger er beskrevet i ansøgers ansøgning.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer prisen på patienternes tid til 203 kr./timer samt værdisætningen af transportomkostninger til 3,73 kr./km jf. den seneste version af Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [18].



I det patientomkostningerne har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere. Antagelser vedr. patientomkostninger er beskrevet i ansøgers ansøgning.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har ændret i ansøgers analyse. Ændringerne er listet i Tabel 27.

Tabel 27. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Parametriske funktioner for PFS			
			Afsnit 2.4.3.2
Intervention:	Gamma	Generaliseret gamma	
Komparator:	Gamma	Generaliseret gamma	
Parametriske funktioner for OS			
			Afsnit 2.4.6.2
Intervention:	Log-normal	Log-logistisk	
Komparator:	Log-normal	Log-logistisk	
Varighed af behandlingseffekt, OS	Modelleret OS gevinst	Ingen modelleret OS gevinst	Afsnit 2.4.6.2
Efterfølgende behandling			
	AST: 18,60 %	AST: 25 %	Afsnit 3.4.4
	R-DHAP: 16,33 %	R-DHAP: 5 %	
	R-ICE: 16,33 %	R-ICE: 35 %	
	R-GDP: 16,33 %	R-GDP: 10 %	
	R-GemOx: 10 %	R-GemOx: 20 %	
	R-Benda: 12 %	R-Benda: 10 %	

Forkortelser: NA, Not applicable; R-DHAP, rituximab + dexamethason, cytarabin, and cisplatin; R-ICE, rituximab + ifosfamid, carboplatin, and etoposid; R-GDP, rituximab + gemcitabin, cisplatin, and dexamethason; R-GemOx, rituximab + gemcitabin and oxaliplatin; R-Benda, rituximab + bendamustin.

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af polatuzumab vedotin til 0,01 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. På grund af den minimale QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 408.000



DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 27,8 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 28.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Pola-R-CHP	R-CHOP	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	176.641	155.047	21.594
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	22.261	21.796	465
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,6	10,6	0,0
Totale QALY	8,4	8,4	0,0
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 27.804.309	
		Beregnet med SAIP: ■	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer i Tabel 29 resultaterne af følgende deterministiske følsomhedsanalyse:

- Behandlingseffekt på overlevelse: forskel mellem de to arme

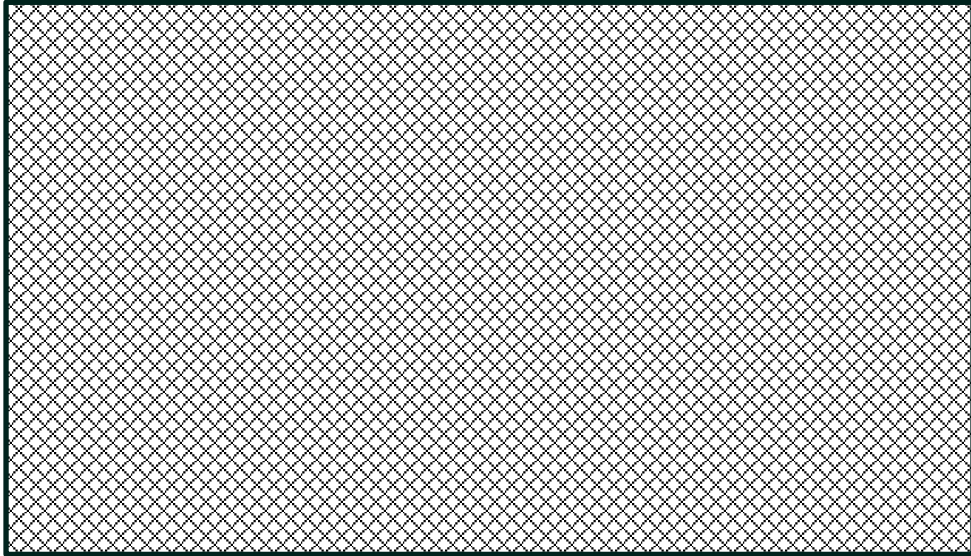


Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,0	■	■
Behandlingseffekt på overlevelse	Forskel mellem de to arme	Afsnit 2.4.6	0,6	■	■



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for polatuzumab vedotin beregnet ved forskellige rabatter ift. den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning. Medicinrådet præsenterer analysen baseret på SAIP, se Figur 17.



Figur 17. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for polatuzumab vedotin beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

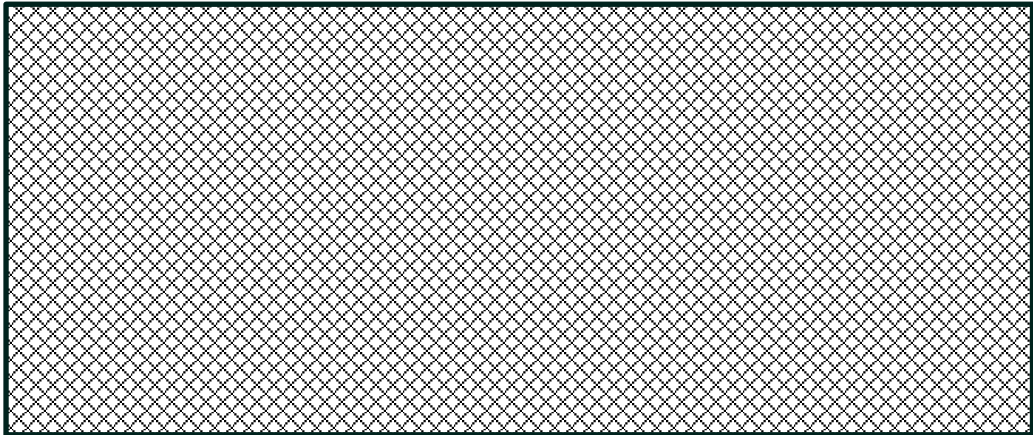
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

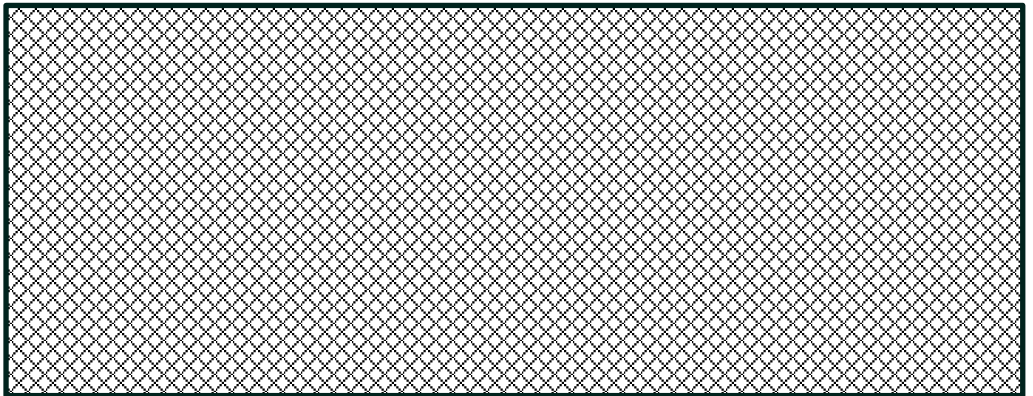
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre: OS, PFS og HRQoL. Den fulde liste over inkluderede parametre findes i bilag 9.5.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 18. Figur 19 præsenterer sandsynligheden for, at pola-R-CHP vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 18.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheden vedr. antagelsen om overlevelsesevinsten. Da denne antagelse har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med den deterministiske følsomhedsanalyse.



Figur 18. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem pola-R-CHP og R-CHOP



Figur 19. Cost-effectiveness acceptability curve – Medicinrådets hovedanalyse

3.6.3 Scenarieanalyse med data fra ITT-populationen i POLARIX

Medicinrådet har foretaget en scenarieanalyse, hvori input i modellen baseres på data fra ITT-populationen i POLARIX (modsat hovedanalysen, som er baseret på data fra subgruppen med IPI-score 3-5). Alle øvrige antagelser i hovedanalysen er bibeholdt i scenarieanalysen, herunder valg af ekstrapolationer m.v.

I scenarieanalysen estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af polatuzumab vedotin til -0,1 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED]. Er analysen udført med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 408.000 DKK



4. Budgetkonsekvenser

Flertallet af patienter responderer godt på den nuværende og meget velkendte standardbehandling (R-CHOP), og der ikke er påvist overlevelsesgevinst ved behandling med pola-R-CHP. Derfor er det usikkert, hvor mange patienter, der vil få pola-R-CHP, hvis behandlingen anbefales. Medicinrådet vurderer dog, at kun et fåtal af de patienter, der kandiderer til pola-R-CHP, vil få behandlingen ved en eventuel anbefaling. Derfor præsenterer Medicinrådet ikke en budgetkonsekvensanalyse.

5. Diskussion

Medicinrådets vurdering af polatuzumab vedotin som førstelinjebehandling er baseret på data fra et randomiseret kontrolleret fase III-forsøg (POLARIX), hvori pola-R-CHP sammenlignes med R-CHOP. I POLARIX sås der ingen overlevelsesgevinst ved at erstatte vincristin i R-CHOP-regimet med polatuzumab vedotin, men studiet fandt, at en større andel af patienterne i pola-R-CHP-armen var progressionsfri efter 2 år (hhv. 6,5 %-point [0,5; 12,5] og 10,1 %-point [2,2; 17,9] i ITT-populationen og subgruppen med IPI-score 3-5).

Medicinrådet estimerer, at behandling med pola-R-CHP – sammenlignet med R-CHOP – giver en yderst begrænset QALY-gevinst, som i hovedanalysen er estimeret til 0,01 QALY. Den minimale QALY-gevinst er resultatet af, at der ikke er en dokumenteret OS-forskel, og derfor er OS for pola-R-CHP sat lig OS for R-CHOP i hovedanalysen.

De inkrementelle omkostninger estimeres til ca. [redacted]. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger, hvor pola-R-CHP er forbundet med lægemiddelomkostninger, der er ca. [redacted] DKK højere end ved R-CHOP. Pga. den minimale QALY-gevinst bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Ekstrapolering af overlevelsesdata er den væsentligste usikkerhed i vurderingen. I en følsomhedsanalyse undersøges betydningen af *ikke* at antage ens OS for pola-R-CHP og R-CHOP. Denne analyse, som benytter samme fordelinger som hovedanalysen, belyser et scenarie, hvor der i gennemsnit akkumuleres 0,8 inkrementelle leveår og 0,6 inkrementelle QALY ved behandling med pola-R-CHP i den sundhedsøkonomiske model (til trods for at der ikke ses signifikant overlevelsesgevinst i POLARIX). Denne følsomhedsanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY.



6. Referencer

1. 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
2. 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
3. Gang AO, Pedersen MØ, Knudsen H, Lauritzen AF, Pedersen M, Nielsen SL, et al. Cell of origin predicts outcome to treatment with etoposide-containing chemotherapy in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* [internet]. 2015;56(7):2039–46. Tilgængelig fra: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.982645>
4. Gang AO, Strøm C, Pedersen M, D'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol* [internet]. 2012;23(1):147–53. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr058>
5. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* [internet]. 2004;104(3):634–41. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643>
6. 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
7. Jakobsen LH, Øvlisen AK, Severinsen MT, Bæch J, Kragholm KH, Glimelius I, et al. Patients in complete remission after R-CHOP(-like) therapy for diffuse large B-cell lymphoma have limited excess use of health care services in Denmark. *Blood Cancer J* [internet]. 2022;12(1):16. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41408-022-00614-8>
8. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* [internet]. 2020;135(23):2041–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019002729>
9. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [internet]. 2022;386(4):351–63. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2115304>
10. Yildirim M, Kaya V, Demirpençe O, Paydaş S. The role of gender in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-containing regimens: A meta-analysis. *Archives of Medical Science*. 2015.
11. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet (London, England)* [internet]. 2013;381(9880):1817–26. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615461>
12. Vidal L, Shpilberg O, Gurion R, Monsef I, Raanani P, Ram R, et al. CHOP-like-14 compared to CHOP-like-21 for patients with aggressive lymphoma-a meta-



- analysis of randomized controlled trials. I: Acta Oncologica. 2016.
13. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(8):1822–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419341249>
 14. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, Jerkeman M, Andersson P, et al. Incidence of relapsed / refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer J* [internet]. 2021;1–10. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-00403-1>
 15. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* [internet]. 2014;32(10):1066–73. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550425>
 16. Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PDN, Arboe B, Jørgensen J, Larsen TS, et al. Minimal loss of lifetime for patients with diffuse large B-cell lymphoma in remission and event free 24 months after treatment: A Danish population-based study. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):778–84.
 17. CHMP. EPAR - polatuzumab vedotin (EMA/H/C/004870/II/0012 - 'POLARIX') [internet]. Bd. 31, EMA. 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf
 18. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 feb [citeret 13. oktober 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/værdisætning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ida Blok Sillesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Peter Brændstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Dorte Maegaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ina Vierø Rinder <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lise M. Lindahl <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Jørn Søllingvrå <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiekarakteristika – POLARIX [9]

Studienavn: POLARIX		NCT nr.: 03274492
Formål	At sammenligne effekt og sikkerhed af pola-R-CHP vs. R-CHOP i tidligere ubehandlede patienter med DLBCL < 80 år og med aalPI 2-5. Det primære endepunkt var PFS.	
Sites	243 sites – overvejende i Nordamerika og Europa	
Publikationer – titel, forfattere, tidsskrift/konference, årstal	<i>Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma.</i> Tilly et al. New England Journal of Medicine, 2022	
Studietype og design	Randomiseret, placebokontrolleret, multicenter fase III-forsøg. 879 patienter blev randomiseret 1:1 til pola-R-CHP eller R-CHOP og stratificeret på IPI-score, tilstedevær af bulky disease og indrulleringsregion.	
Sample size (n)	N = 879 (heraf n = 545 patienter med IPI-score 3-5 [aalPI 2-3])	
Vigtige in- og eksklusionskriterier	Inklusionskriterier	
	<ul style="list-style-type: none">• Tidligere ubehandlet CD-20-positiv DLBCL• IPI-score 2-5• ECOG-performance status 0, 1 eller 2• Forventet restlevetid \geq 12 måneder• Venstre ventrikulær ejektionsfraktion \geq 50 %• Akækvat hæmatologisk funktion	
	Eksklusionskriterier	
	<ul style="list-style-type: none">• Tidligere allergisk/anafylaktisk reaktion mod human eller murine monoklonale antistoffer• Kontraindikationer for et eller flere af komponenterne i CHOP-regimet• Organtransplanterede patienter• Perifær neuropati > grad 1• Demyeliniserende Charcot-Marie-Tooth-sygdom• Historik med indolent lymfom, follikulært lymfom grad 3B, Burkitt lymfom, 'grey-zone' lymfom, primært mediastinalt lymfom, primært kutant lymfom eller CNS lymfom• Behandling med cytostatika – uanset årsag - < 5 år inden screening til POLARIX• Tidligere behandling for DLBCL• Anden eksperimentel behandling < 28 dage inden første dag 1, serie 1 i POLARIX• Andre tilstande som kunne påvirke protokoladhærens• Kirurgi < 4 uger inden dag 1, cyklus 1 i POLARIX• Hepatitis B eller C eller anden klinisk signifikant leversygdom, såsom cirrhosis	



Studienavn: POLARIX

NCT nr.: 03274492

- Tidligere strålebehandling af mediastinum/perikardialt
- HIV

Intervention

Pola-R-CHP:

- Polatuzumab vedotin 1,8 mg/kg (pola)
- Rituximab 375 mg/m² (R)
- Cyclophosphamid 750 mg/m² (C)
- Doxorubicin 50 mg/m² (H)
- Prednison 100 mg/dag (P)

Alle lægemidlerne gives i 6 cykler af 21 dage, hvorpå rituximab monoterapi gives i 2 cykler af 21 dage. Alle lægemidler administreres i.v. fraset prednison som gives oralt.

Komparator

R-CHOP:

- Rituximab 375 mg/m² (R)
- Cyclophosphamid 750 mg/m² (C)
- Doxorubicin 50 mg/m² (H)
- Vincristin 1,4 mg/m² (O)
- Prednison 100 mg/dag (P)

Alle lægemidlerne gives i 6 cykler af 21 dage, hvorpå rituximab monoterapi gives i 2 cykler af 21 dage. Alle lægemidler administreres i.v. fraset prednison som gives oralt.

Opfølgningstid

Se Tabel 5.

Anvendes resultater i sundhedsøkonomiske analyse?

Ja

Primære, sekundære og eksplorative effektmål

- **Primært:** progressionsfri overlevelse (DFS)
- **Sekundære:** eventfri overlevelse (EFS), overlevelse (OS), rater for komplet respons, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet

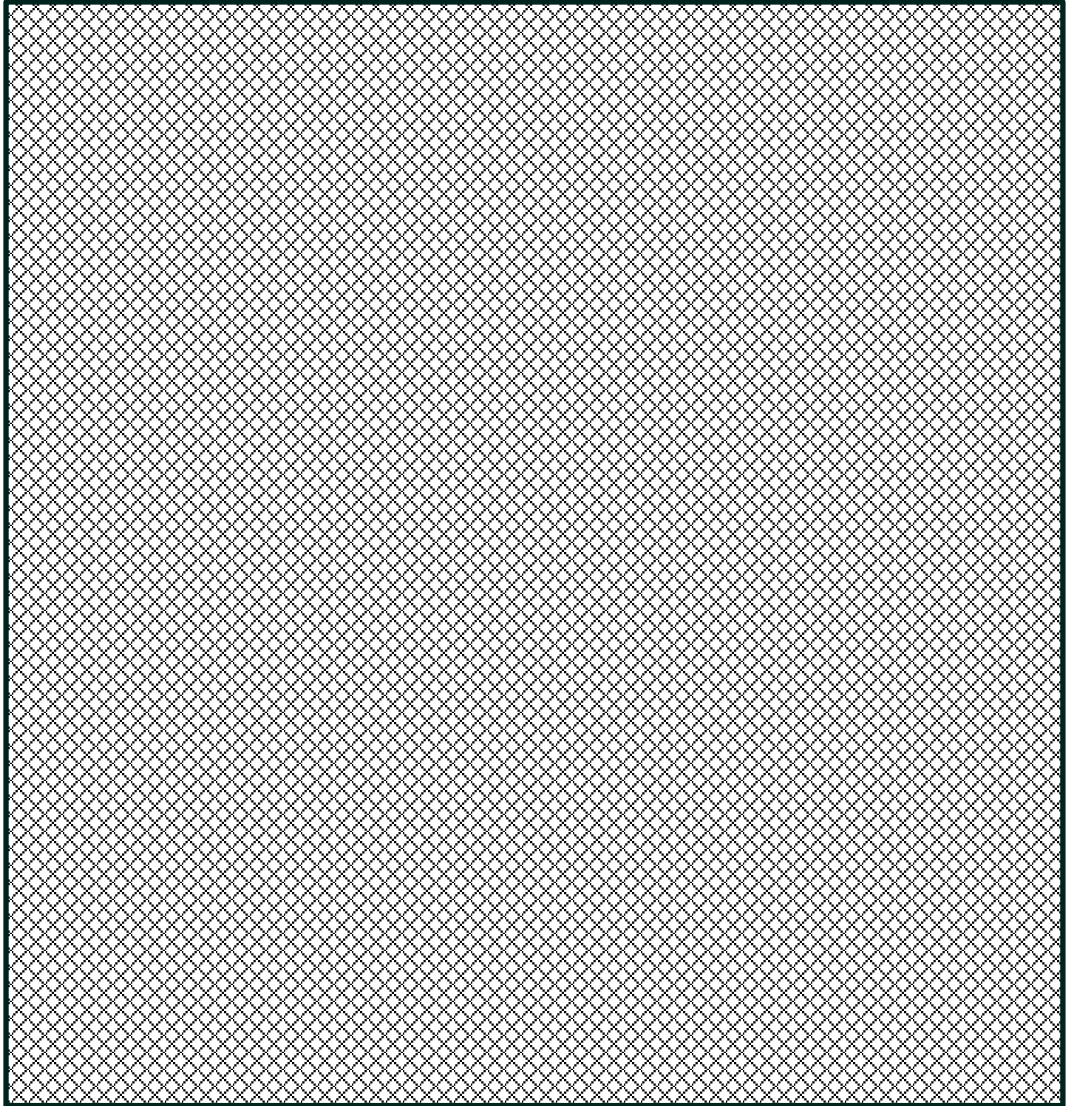
Analysemetode

- Der anvendes Kaplan-Meier-estimer for PFS, EFS og OS
- Hazard ratioer og P-værdier baseret på stratificeret *Cox proportional hazard* og *log-rank test*
- Resultater for sikkerhed er deskriptive og er baseret på 'as-treated'-populationen (patienter, der har modtaget mindst en administration af enten intervention eller komparator). Hændelser er kategoriseret jf. MedDRA og graderet jf. CTCAE version 5.



9.2 Besvarelser af EQ-5D-5L

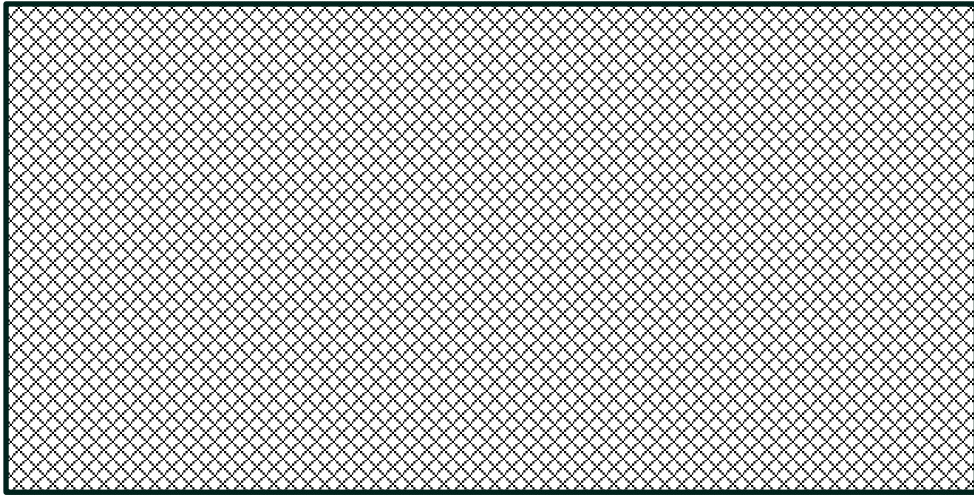
Nedenfor fremgår antallet af besvarelser samt besvarelsesraterne for EQ-5D-5L hos ITT-populationen i POLARX.



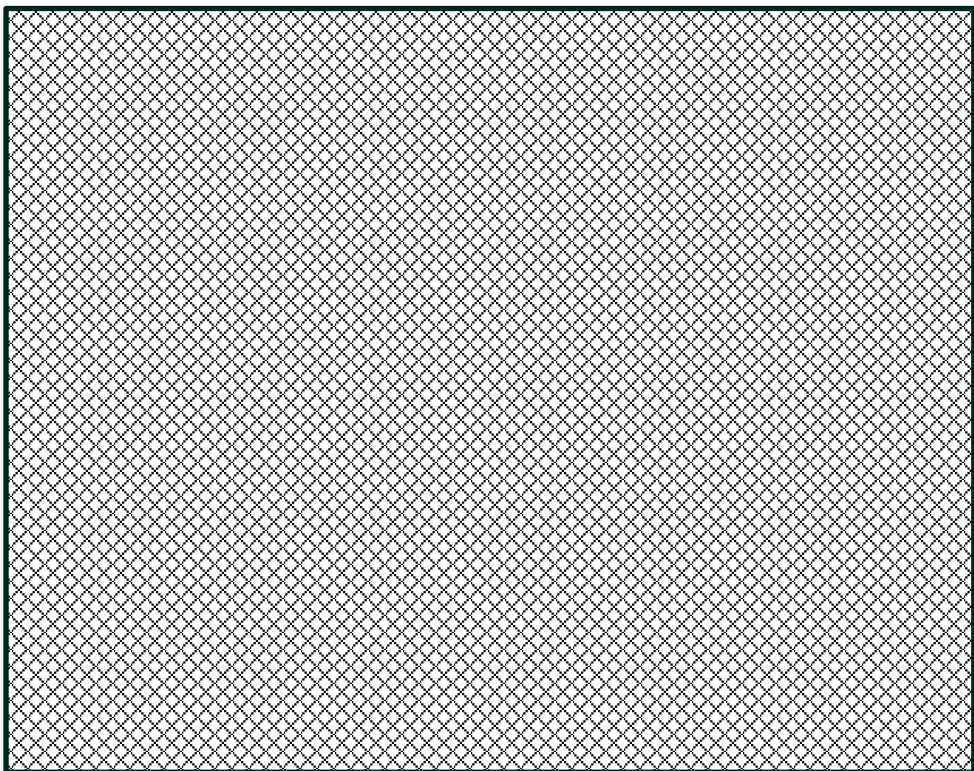
Der er indsendt tilsvarende data for instrumenterne FACT-Lym (Lym-S) og EORTC QLQ-C30. Antallet af besvarelser og besvarelsesraterne for disse instrumenter er sammenlignelige med ovenstående data for EQ-5D-5L.



9.3 Ekstrapolering af PFS



Figur 20. Log-kumulative hazard plots - PFS



Figur 21. Smoothed hazards plot - PFS

Oversigt over estimerede PFS-rater ved 1, 5, 10 og 15 år for patienter behandlet med pola-R-CHP, samt de statistiske fits baseret på AIC og BIC, der kan ses i ansøgers ansøgning, er præsenteret i Tabel 32.



Tabel 30. PFS-raten ved 1, 5, 10 og 15 år for de ekstrapolerede kurver samt statistisk fit, pola-R-CHP

	1 år	5 år	10 år	15 år	Median	Statistisk Fit
Exponentiel	■	■	■	■	5,3 år	6
Weibull	■	■	■	■	4,5 år	6
Log-normal	■	■	■	■	7,7 år	1
Generaliseret Gamma	■	■	■	■	9,4 år	4
Log-logistisk	■	■	■	■	6,8 år	3
Gompertz	■	■	■	■	30,9 år	2
Gamma*	■	■	■	■	5,9 år	7

*Ansøgers valg

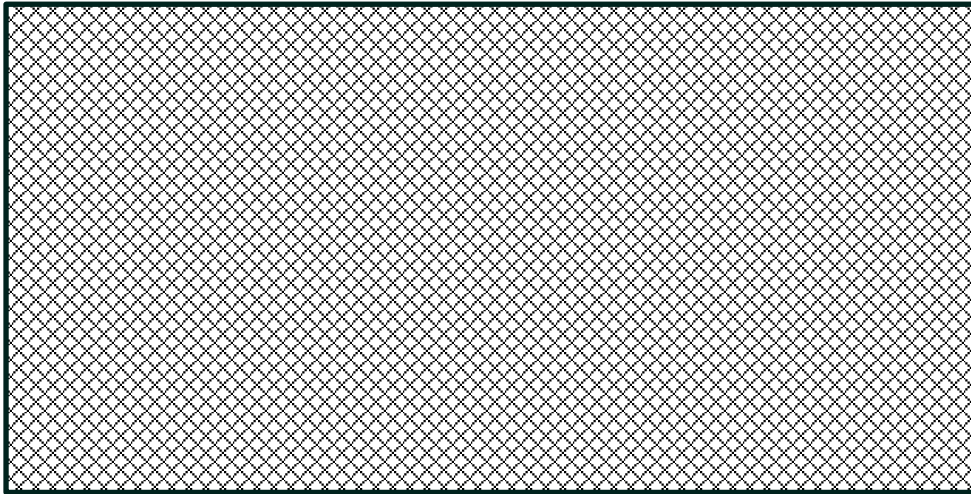
Oversigt over estimerede PFS-rater ved 1, 5, 10 og 15 år for patienter behandlet med R-CHOP, samt de statistiske fits baseret på AIC og BIC, der kan ses i ansøgers ansøgning, er præsenteret i Tabel 33.

Tabel 31. PFS-raten ved 1, 5, 10 og 15 år for de ekstrapolerede kurver samt statistisk fit, R-CHOP

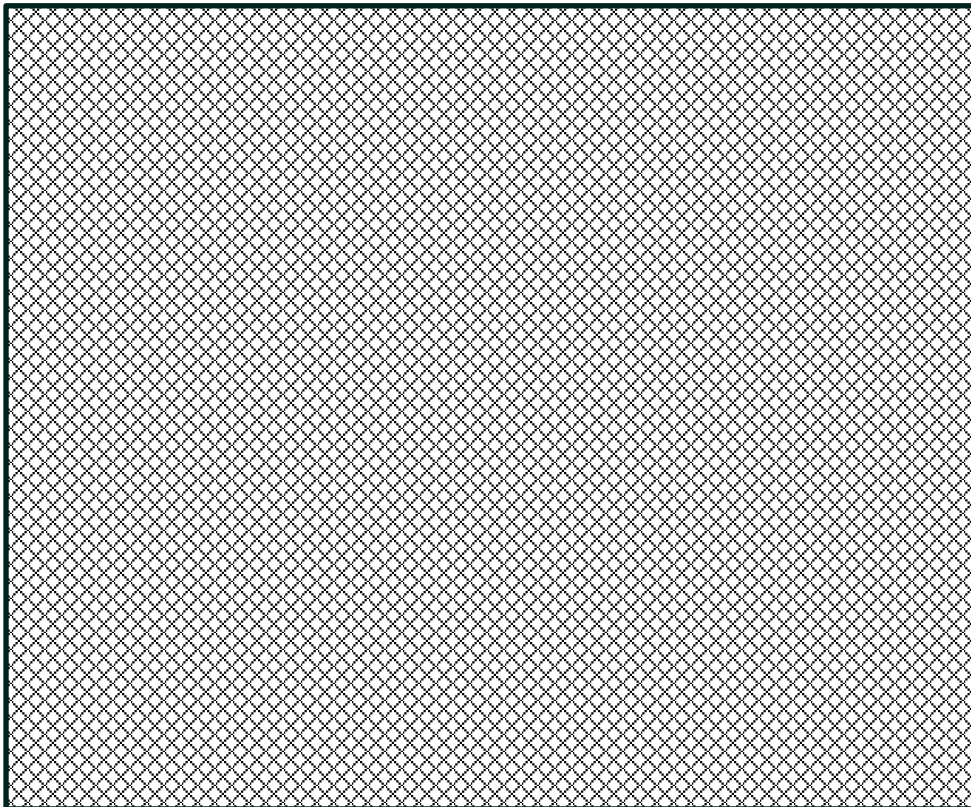
	1 år	5 år	10 år	15 år	Median	Statistisk Fit
Exponentiel	■	■	■	■	■	6
Weibull	■	■	■	■	■	6
Log-normal	■	■	■	■	■	4
Generaliseret Gamma	■	■	■	■	■	2
Log-logistisk	■	■	■	■	■	1
Gompertz	■	■	■	■	■	3
Gamma*	■	■	■	■	■	7

*Ansøgers valg

9.4 Ekstrapolering af OS



Figur 22. Log-kumulative hazard plots – OS



Figur 23. Smoothed hazards plot – OS

Oversigt over estimerede OS-rater ved 1, 5, 10 og 15 år for patienter behandlet med pola-R-CHP, samt de statistiske fits baseret på AIC og BIC, der kan ses i ansøgers ansøgning, er præsenteret i Tabel 34.



Tabel 32. OS raten ved 1, 5, 10 og 15 år for de ekstrapolerede kurver samt statistisk fit, pola-R-CHP

	1 år	5 år	10 år	15 år	Median	Statistisk Fit
Exponentiel	■	■	■	■	■	4
Weibull	■	■	■	■	■	5
Log-normal*	■	■	■	■	■	3
Generaliseret Gamma	■	■	■	■	■	2
Log-logistisk	■	■	■	■	■	6
Gompertz	■	■	■	■	■	1
Gamma	■	■	■	■	■	7

Oversigt over estimerede OS-rater ved 1, 5, 10 og 15 år for patienter behandlet med R-CHOP, samt de statistiske fits baseret på AIC og BIC, der kan ses i ansøgers ansøgning, er præsenteret i Tabel 35.

	1 år	5 år	10 år	15 år	Median	Statistisk Fit
Exponentiel	■	■	■	■	■	2
Weibull	■	■	■	■	■	6
Log-normal*	■	■	■	■	■	5
Generaliseret Gamma	■	■	■	■	■	1
Log-logistisk	■	■	■	■	■	4
Gompertz	■	■	■	■	■	4
Gamma	■	■	■	■	■	7

* Ansøgers valg

9.5 Parametre, der indgår i den probabilistiske sensitivitsanalyse



Parametre	PSA-fordeling
Results	
Life years	
Pola-R-CHP	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
R-CHOP	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
Incremental life years	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
QALYs	
Pola-R-CHP	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
R-CHOP	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
Incremental QALYs	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
Costs Pola-R-CHP	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
Costs R-CHOP	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA



Parametre	PSA-fordeling
Incremental Costs	
Progression-free survival	NA
Progressed disease	NA
Efficacy	
Pola-R-CHP	
Progression-free survival	Lamda
Progressed disease	Gamma
Overall survival	Lamda
Overall survival	Gamma
R-CHOP	
Progression-free survival	Lamda
Progressed disease	Gamma
Overall survival	Lamda
Overall survival	Gamma
Utility	
POLARIX (5L) IPI 3-5	
Progression-free survival	Normal
Progressed disease	Normal
POLARIX (Cross Walk to 3L) IPI 3-5	
Progression-free survival	Normal
Progressed disease	Normal
GOYA (Weighted)IPI 3-5	
Progression-free survival	Normal
Progressed disease	Normal
HMRN EQ-5D-5L	
Progression-free survival	Gamma
Progressed disease	Gamma



Parametre	PSA-fordeling
HMRN EQ-5D-3L	
Progression-free survival	Gamma
Progressed disease	Gamma
Cost Inputs	
Administration costs	
Administration IV	Log-normal
Administration SC	Log-normal
Adverse event costs	
Pola-R-CHP	
Anaemia	Log-normal
Diarrhoea	Log-normal
Febrile neutropenia (grade 3)	Log-normal
Febrile neutropenia (grade 4)	Log-normal
Neutropenia (grade 3)	Log-normal
Neutropenia (grade 4)	Log-normal
Neutrophil count decreased (grade 3)	Log-normal
Neutrophil count decreased (grade 4)	Log-normal
Pneumonia	Log-normal
R-CHOP	
Anaemia	Log-normal
Diarrhoea	Log-normal
Febrile neutropenia (grade 3)	Log-normal
Febrile neutropenia (grade 4)	Log-normal
Neutropenia (grade 3)	Log-normal
Neutropenia (grade 4)	Log-normal
Neutrophil count decreased (grade 3)	Log-normal
Neutrophil count decreased (grade 4)	Log-normal



Parametre	PSA-fordeling
Pneumonia	Log-normal
Supportive care cost	
Oncologist (visit)	Log-normal
Nurse (visit)	Log-normal
Inpatient day	Log-normal
Haemoglobin	Log-normal
Platelets	Log-normal
Neutrophilocytes	Log-normal
ALAT	Log-normal
LDH	Log-normal
Liver function (bilirubin + fosfatase)	Log-normal
Renal function	Log-normal
Immunoglobulin	Log-normal
Creatinine	Log-normal
Calcium phosphate	Log-normal
Allogenic stemcell transplant	Log-normal
Radiotherapy	Log-normal
PET-CT	Log-normal
CT-scan	Log-normal
Bone marrow biopsy	Log-normal
Subsequent therapy cost	
Pola-R-CHP	Log-normal
R-CHOP	Log-normal
Patient cost	
Patient cost per hour	Log-normal
Travel cost	
Travel cost per km	Log-normal

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk