Direktoratet for
medisinske produkter

Glofitamab (Columvi)

I kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er spesifisert på annen måte (DLBCL NOS) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)

ID2024_063

25.11.2025

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortings-melding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i

systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Columvi (glofitamab) i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. De regionale helseforetakene har oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_063: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for glofitamab (Columvi) i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er spesifisert på annen måte (DLBCL NOS) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).
Legemiddelfirma	Roche Norge
Preparat	Columvi
Virkestoff	Glofitamab
ATC-kode	L01F X28
Aktuell indikasjon	Glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (Glofit-GemOx) er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom som ikke er spesifisert på annen måte (DLBCL NOS) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)
Virkningsmekanisme	Glofitamab er et bispesifikt antistoff som binder seg til CD20, et protein som finnes på overflaten av B- celler (inkludert kreftceller), og til CD3, et protein som finnes på overflaten av T-celler. Ved å binde seg til både CD20 og CD3 fungerer glofitamab som en bro som kobler sammen kreftceller og T-celler. Dette stimulerer T-cellene til å angripe og drepe kreftcellene.
Dosering	Glofitamab administreres intravenøst, i inntil 12 behandlingssykluser, hvor hver syklus varer i 21 dager. I den første syklusen gis en forbehandling med obinutuzumab 1000 mg og 2 lave doser av glofitamab (2,5 mg på dag 8 og 10 mg på dag 15). Fra syklus 2 til syklus 12 gis 30 mg glofitamab. Gemcitabin 1000 mg/m^2 og oksaliplatin 100 mg/m^2 gis i tillegg i syklus 1-8.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Roche har levert en helseøkonomisk modell basert på STARGLO-studien, men DMP har valgt å ikke presentere analyseresultater basert på denne modellen, grunnet stor usikkerhet knyttet til studiens validitet og dens relevans for norske forhold. DMP har bedt Roche levere en oppdatert modell med data som anses mer relevant for norske forhold, uten å få dette. På bakgrunn av dette har DMP besluttet å presentere studiedataene deskriptivt.

DLBCL NOS

Diffust storcellet B-cellelymfom som ikke er spesifisert på annen måte, 2L+	
Om sykdommen	Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv kreftform og den vanligste undergruppen av non-Hodgkin lymfom (NHL). Indikasjonen relevant for metodevurderingen er spesifisert som DLBCL NOS ("not otherwise specified"), en heterogen gruppe som mangler distinkte morfologiske eller immunofenotypiske trekk og inkluderer tre hovedgrupper basert på genetisk profilering (GCB (germinal center B-cell-like), ABC (activated B-cell-like), og en uklassifiserbar type). Sykdommen krever rask behandling, og ubehandlet har pasientene svært kort overlevelse.
Pasientgrunnlag i Norge	DLBCL utgjør 35 % av NHL-tilfellene, med ca. 370 nye tilfeller årlig i Norge. Indikasjonen omfatter pasienter med residiverende eller refraktær sykdom som ikke er kandidater for ASCT. DMP anslår at rundt 43 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin.
Behandling i norsk klinisk praksis	Standard førstelinjebehandling for DLBCL er rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (R-CHOP), med eller uten strålebehandling. I andrelinje prioriteres CAR-T eller autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) for aktuelle pasienter, mens pasienter som ikke er kandidater for disse, tilbys palliativ behandling med kjemoterapi (f.eks. rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (R-GemOx) eller Polivy i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR)). Glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin forventes å bli plassert som et alternativ i 2. linje for pasienter som ikke kan motta CAR-T eller ASCT.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

STARGLO-studien var en fase III, åpen, multisenter, randomisert klinisk studie som undersøkte effekt og sikkerhet av glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (Glofit-GemOx) sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (R-GemOx) hos pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL NOS). R-GemOx anses som relevant komparator for

metodevurderingen. Studien inkluderte 274 pasienter som enten hadde feilet på én tidligere behandlingslinje og ikke var kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), eller hadde fått minst to tidligere behandlingslinjer. Pasientene ble randomisert i et 2:1-forhold til enten Glofit-GemOx (183 pasienter) eller R-GemOx (91 pasienter), med 8 behandlingssykluser og 4 tilleggssykluser med glofitamab i monoterapi for intervensjonsarmen. Primært endepunkt var totaloverlevelse (OS), mens progresjonsfri overlevelse (PFS) var et sekundært endepunkt. Pasienter ble stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer (1 eller ≤ 2) og respons på siste systemiske behandling (residiverende eller refraktær).

Ved baseline var majoriteten av pasientene 65 år eller eldre (62,8 %), menn (57,7 %), og asiatiske (50 %). Flertallet hadde fått én tidligere behandlingslinje (62,8 %) og 7,7 % hadde fått CAR T-celleterapi. Majoriteten hadde refraktær sykdom (66,8 %) og var ikke kandidater for transplantasjon, hvorav 42,3 % på grunn av alder og 34,7 % på grunn av manglende samtykke til høydose kjemoterapi. Sammenlignet med forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis, inkluderte STARGLO-studien en langt høyere andel pasienter med asiatisk opprinnelse. Videre hadde studiepopulasjonen bedre funksjonsstatus (ECOG 0-1), og inkluderte både pasienter som avslo ASCT (selv om de i utgangspunktet kunne være i form til slik behandling) og enkelte CAR-T-aktuelle pasienter. Dette indikerer at studiepopulasjonen var friskere enn målpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

For studiepopulasjonen samlet sett (ITT) viste behandling med Glofit-GemOx en signifikant forbedring i OS sammenlignet med R-GemOx. Hasardratio (HR) for OS var 0,62 (95 % KI: 0,43–0,88), med en median OS på 25,5 måneder (95 % KI: 18,3–NE) for Glofit-GemOx mot 12,9 måneder (95 % KI: 7,9–18,5) for R-GemOx, en forskjell i OS på 12,6 måneder. For PFS var HR 0,40 (95 % KI: 0,28–0,57), med en median PFS på 13,8 måneder (95 % KI: 8,7–20,5) for Glofit-GemOx mot 3,6 måneder (95 % KI: 2,5–7,1) for R-GemOx, en forskjell i PFS på 10,2 måneder.

Utforskende subgruppeanalyser beskrevet i den europeiske godkjenningsrapporten (EPAR), viste relativt konsistente behandlingseffekter i ulike undergrupper, med unntak av pasienter av hvit etnisitet, regionene Europa og Nord-Amerika, og pasienter med ECOG = 2 der HR for OS oversteg 1. For Asia og Australia (RoW-regionen) var HR for OS estimert til 0,41, som er lavere enn HR på ITT-nivå og indikerer større relativ effekt i denne regionen. Derimot ble HR estimert til 1,09 for Europa og 2,62 for Nord-Amerika, noe som indikerer manglende effektfordel i disse regionene. Den amerikanske legemiddelmyndigheten, FDA, delte ITT-populasjonen inn i asiatisk (131 pasienter) og ikke-asiatisk region (143 pasienter), og deres analyse gjenspeilet de regionale forskjellene observert av EMA. HR for OS ble estimert til 0,39 (95 % KI: 0,25–0,65) i den asiatiske regionen, mens det var 1,06 (95 % KI: 0,61–1,84) i den ikke-asiatiske regionen. Regionale forskjeller ble også observert i PFS-resultater. HR for PFS var 0,27 (95 % KI: 0,17–0,42) for RoW-regionen, sammenlignet med 0,84 (95 % KI: 0,44–1,59) for Europa. FDA-analysen viste lignende mønster, med HR for PFS på 0,25 (95 % KI: 0,15–0,41) i den asiatiske regionen og 0,81 (95 % KI: 0,48–1,35) i den ikke-asiatiske regionen. FDA fremhevet inkonsistensen mellom regionale forskjeller og ITT-resultatene både ved det første og det andre datakuttet, samt på tvers av flere endepunkter (OS, PFS, ORR og CR), og en regresjonsmodell benyttet av FDA viste en statistisk signifikant interaksjon mellom behandlingsarm og region for OS, PFS og ORR som støtter at relativ effekt var forskjellig mellom regionene. I FDAs analyse er fordelingen mellom asiatiske og ikke-asiatiske pasienter mer balansert, noe som reduserer relevansen av argumentet om at de observerte forskjellene skyldes få pasienter eller tilfeldigheter.

Den europeiske populasjonen anses mest relevant for norske forhold, men utvalgsstørrelsen er begrenset og sensitiv for tilfeldige variasjoner. Studien mangler stratifisering etter region, og den asiatiske subgruppen utgjør en uforholdsmessig stor andel av ITT-populasjonen, noe som kan føre til skjevheter i resultatene. DMP har inkludert analyser basert på både etnisitet og region for å adressere noe av usikkerheten knyttet til tolkningen av resultatene. Oppdelingen etter region, gjort av FDA, anses som hensiktsmessig, da

nordamerikanske og australske regioner vurderes som sammenlignbare med europeiske forhold med hensyn til intrinsiske (genetiske og fysiologiske) og ekstrinsiske (kulturelle, miljømessige og helsesystemrelaterte) faktorer. Denne oppdelingen resulterte i mer balanserte grupper, med omtrent 50 % av ITT-populasjonen i hver gruppe, noe som gir et bedre grunnlag for å forstå effektforskjeller.

Årsakene til de observerte regionale forskjellene er komplekse, og det er betydelig usikkerhet knyttet til både studiens interne og eksterne validitet. Disse beskrives videre i Kapittel 3.6.2.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en full behandlingssyklus (21 dager) med vedlikeholdsdosering av Glofit-GemOx er om lag 125 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Første syklus har en kostnad på omtrent 92 000 NOK. I Roche sin innsendte analyse er kostnader knyttet til behandlingen, utover legemiddelkostnader, noe høyere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen. DMP har ikke inkludert dette i de totale kostnadene for behandlingsforløp angitt under.

Gjennomsnittlig totale legemiddelkostnader for et behandlingsforløp med Glofit-GemOx i henhold til maksimal behandlingsvarighet i preparatomtalen er ca. 1,4 millioner NOK per pasient (maksimal AUP uten mva.). Dette er omtrent 1,3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med R-GemOx (i henhold til behandlingsvarighet definert i studieprotokollen i STARGLO-studien). Dersom median behandlingsvarighet i ITT-populasjonen i STARGLO-studien legges til grunn, koster et behandlingsforløp med Glofit-GemOx omtrent 1,2 millioner NOK mer enn et behandlingsforløp med R-GemOx.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en alvorlig og aggressiv kreftsykdom. For pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL (R/R DLBCL NOS) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), er behandlingsalternativene generelt ikke kurative, og sykdommen fører til gradvis kortere remisjonsvarighet med hver behandlingslinje. Nesten alle pasienter opplever tilbakefall og utvikler resistens mot tilgjengelig behandling, noe som medfører dårlig prognose og betydelig reduksjon i livskvalitet. Ved metodevurdering av Pola-BR for behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent DLBCL som ikke er aktuelle for stamcelleterapi, ble det beregnet en APT på 12 QALY (1).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Columvi + GemOx ved behandling av diffust storcellet B-cellelymfom vil være om lag 68 millioner NOK per budsjettår ved behandlingsvarighet i henhold til preparatomtalen og studieprotokoll. Ved behandlingsvarighet i henhold til median behandlingsvarighet i ITT-populasjonen i STARGLO-studien er den estimerte budsjettvirkningen om lag 66 millioner NOK per budsjettår.

Det er lagt til grunn at 43 pasienter vil behandles med Columvi + GemOx per budsjettår, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

For studiepopulasjonen samlet sett (ITT) i STARGLO-studien ble det observert en klinisk relevant og statistisk signifikant effekt til fordel for glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (Glofit-GemOx) sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (R-GemOx). Effekten i ITT-populasjonen synes å være drevet av RoW-populasjonen, som DMP vurderer som lite representativ for norske forhold. Samtidig indikerer tilgjengelige data at en entydig effektfordel av Glofit-GemOx over R-GemOx mangler i den subgruppen som DMP anser som mest relevant. Intervensjonsarmen viser en marginalt bedre effekt i RoW-populasjonen sammenlignet med den europeiske, mens komparatorarmen demonstrerer en markant redusert effekt i RoW-populasjonen sammenlignet med den europeiske. Ekstern validitet av komparatorarmen i dagens landskap er utfordrende å bekrefte grunnet publikasjoner av eldre dato, ulikheter i pasientpopulasjoner og betydelige endringer i behandlingslandskapet.

DMP anerkjenner at en ITT-analyse i prinsippet er den primære analysen, grunnet dens statistiske egenskaper og populasjonsstørrelse, og resultater fra undergruppeanalyser må tolkes med varsomhet. Imidlertid kan region være en sterk prognostisk faktor som oppsummerer den potensielle betydningen av forskjeller i indre og ytre faktorer. De store regionale forskjellene i relativ effektstørrelse for de viktigste effektmålene observert i STARGLO-studien skaper betydelig usikkerhet rundt robusthet av resultater vist i ITT-populasjonen, samt generaliserbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis. Mulige årsaker til de observerte regionale effektforskjellene er nokså komplekse og sammensatte, og det er utfordrende å avgjøre hvilke faktorer som har størst betydning. Dette gjør det vanskelig å tolke resultatene og vurdere den faktiske effekten av intervensjonen i en norsk kontekst. Oppsummering av de ulike faktorene og deres betydning fremkommer i kapittel 3.6.2

DMP har vist til analyser utført av både FDA og EMA. Analysene har vist sammenlignbare resultater, men har ført til ulike beslutninger hos de to myndighetene. EMA ga en positiv opinion basert på resultatene fra ITT-populasjonen, og tre land støttet ikke beslutningen. EMA påpekte samtidig flere svakheter som påvirker studiens interne validitet. Dette inkluderer faktorer som kan ha betydning for størrelsen av den relative effekten, og er derfor spesielt relevant for en metodevurdering hvor nettopp relativ effekt er det som skal kvantifiseres. FDA, på sin side, konkluderte med at usikkerheten rundt overførbarheten av resultatene fra ITT populasjonen i STARGLO-studien til en relevant pasientpopulasjon i USA var for stor, og innvilget ikke indikasjonsutvidelsen.

Samlet sett vurderer DMP at den interne og eksterne validiteten til ITT-dataene er for svak til å danne grunnlag for en pålitelig beregning av relativ effekt og at en analyse basert på ITT-populasjonen alene vil gi et ubalansert beslutningsgrunnlag for vurdering om innføring for norske pasienter. DMP identifiserte usikkerhetsmomentene tidlig i prosessen og etterspurte en ny analyse fra Roche basert på en mer relevant pasientpopulasjon, med mål om å tydeliggjøre og utforske betydningen av denne usikkerheten. Roche har ikke levert den etterspurte analysen, og DMP har derfor valgt å heller ikke presentere resultatene fra den helseøkonomiske analysen basert på ITT-populasjonen.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

DLBCL NOS 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 5

Innholdsfortegnelse **9**

Liste over tabeller **11**

Liste over figurer **12**

Logg **13**

Forkortelser **15**

1. Bakgrunn **17**

1.1 Oversikt over oppdraget 17

1.1.1 Intervensjon 17

1.1.2 Oppdragsramme 18

1.1.3 Endring av oppdragsrammen 18

1.2 Residiverende eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom som ikke er spesifisert på annen måte 18

1.3 Behandling av DLBCL i norsk klinisk praksis 19

1.4 Forventet plassering av Glofit-GemOx i behandlingsalgoritmen 19

2. Klinisk evidensgrunnlag **21**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 21

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 21

3. Analysemetode og PICO **23**

3.1 Problemstilling 23

3.2 Pasientpopulasjon 24

3.2.1 Klinisk dokumentasjon 24

3.2.2 Norsk klinisk praksis 27

3.2.3 DMPs vurdering 27

3.3 Intervensjon 30

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 30

3.3.2 DMPs vurdering 31

3.4 Komparator 32

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 32

3.4.2 DMPs vurdering 33

3.5 Regionale forskjeller i seponering og påfølgende behandling 34

3.5.1 Behandlingslengde og årsaker til seponering ... 34
3.5.2 Påfølgende behandling (NALT) ... 35
3.5.3 DMPs vurdering ... 37
3.6 Kliniske utfallsmål ... 37
3.6.1 Relativ effekt ... 37
3.6.2 Oppsummert usikkerhet ... 46
3.7 Ressursbruk og kostnader i innsendt dokumentasjon ... 49
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 49
3.7.2 Kostnader ved uønskede hendelser ... 51
3.7.3 Øvrige kostnader ... 52
4. Budsjettberegninger ... 53
4.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Columvi + GemOx ved diffust storcellet B-celle lymfom i Norge ... 53
4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 53
4.3 Budsjettkonsekvenser ... 56
4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 56
Referanser ... 57
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 0
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 3

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 18
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 21
Tabell 4. Oversikt over pasientkarakteristikker i STARGLO studien for ITT populasjonene og per region slik definert av EMA. 25
Tabell 5. Regionale forskjeller i baselinekarakteristikker basert på EMAs og FDAs oppdeling av region. Tabell konstruert av DMP basert på FDAs presentasjon (9). 26
Tabell 6. Karakteristikker ved intervensjon (Kilder: innsendt dokumentasjon og EPAR (5)) 30
Tabell 7. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: innsendt dokumentasjon og Metodeboka (15)) 32
Tabell 8. Oversikt over påfølgende behandling gitt i STARGLO-studien, fordelt etter geografisk region. 35
Tabell 9. Oppsummering av NALT og IRC-vurdert PD-timing etter undergruppe. 36
Tabell 10. Oversikt over NALT per terapeutisk kategori per studiearm og region (9). 36
Tabell 11. Regresjonsmodell med Arm*Region interaksjonsterm (9) 42
Tabell 12. Oversikt over tidspunkt for første responsvurdering (9). 46
Tabell 13. Oppsummering av regionale forskjeller i STARGLO-studien (9). 49
Tabell 14. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: innsendt dokumentasjon) DMP har oppdatert prisene. 49
Tabell 15. Dosering og legemiddelkostnad per behandlingssyklus for intervensjon og komparator (kilde: innsendt dokumentasjon). DMP har oppdatert prisene. 50
Tabell 16. Andel pasienter fordelt på registrerte uønskede hendelser av Grad ≥ 3 i STARGLO-studien (kilde: innsendt dokumentasjon). 51
Tabell 17. Antall nye pasienter per år lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 53
Tabell 18. Legemiddelkostnader for behandlingssykluser (à 21 dager) og behandlingsforløp per pasient for Columvi + GemOx og R-GemOx. Maksimal AUP inkl. mva. 55
Tabell 19. Totale legemiddelutgifter per pasient, for Columvi + GemOx og R-GemOx. Maksimal AUP. inkl. mva. 55
Tabell 20. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Columvi + GemOx til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 56

Liste over figurer

Figur 1. Dagens behandlingsalgoritme med forventet plassering av Glofit-GemOx. Figur levert av Roche, modifisert av DMP. 20
Figur 2. Behandlingslengde i ulike regioner, fordelt etter behandlingsarmene og deres komponenter (9). . 34
Figur 3. Kaplan-Meier plot av OS for ITT populasjonen fra STARGLO. Datakutt 16. februar 2024. 38
Figur 4. Forest-plot på OS resultater. 39
Figur 5. Kaplan-Meier plot av OS for europeisk populasjon. Datakutt 16 februar 2024. 40
Figur 6. Kaplan-Meier plot av OS for RoW populasjonen. Datakutt 16. februar 2024. 40
Figur 7. Kaplan-Meier plot for OS fra STARGLO, stratifisert på region (9). 42
Figur 8. Kaplan-Meier plot av PFS for ITT populasjonen fra STARGLO. Datakutt 16 februar 2024 43
Figur 9. Kaplan-Meier plot av PFS for europeisk populasjon. Datakutt 16 februar 2024. 44
Figur 10. Kaplan-Meier plot av PFS for RoW populasjonen. Datakutt 16. februar 2024. 44
Figur 11. Kaplan-Meierplot av PFS fra STARGLO, stratifisert på region (9). 45

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	10-04-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	09-12-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	10-04-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	08-08-2025*
Saken tildelt saksutreder(e)	24-04-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	21-05-2025
Rapport ferdigstilt	25-11-2025
Total tid hos DMP[1]	229 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	87 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**142 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	121 dager*
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	15 dager

*Fageksperter ble rekruttert til oppdraget i perioden 14-04-2025 til 08-08-2025.

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Alexander Fosså	Helse Sør-Øst
Dlawer Barzenje	Helse Sør-Øst
Karin Inger Martina Fahl Wader	Helse Midt-Norge
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Tale Voldseth	Utredningsleder	Rådgiver
Martina Stipic	Saksutreder	Rådgiver
Helga Haugom Olsen	Saksveileder	Overlege
Ania Urbaniak	Statistiker	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ABC	*Activated B-cell* (aktivert B-celle)
APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
CAR-T	*Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy (*kimerisk antigenreseptor T-celleterapi)
CD20	*Cluster of Differentiation 20*
CD3	*Cluster of Differentiation 3*
CR	*Complete response* (komplett respons)
CRS	*Cytokine release syndrome* (cytokinfrigjøringssyndrom)
DHAP	Deksametason, cytarabin og cisplatin
DLBCL NOS	*Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified* (diffust storcellet B-cellelymfom, ikke spesifisert på en annen måte)
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnoserelaterte grupper
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EMA	*European Medicines Agency*
EPAR	*European public assessment report*
FDA	*The United States Food and Drug Administration*
GCB	*Germinal Center B-cell* (germinalsenter B-celle)
GDP	Gemcitabin, deksametason og cisplatin
Glofit-GemOx	Glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin
HR	Hasardratio
ICH-E17	*International Council for Harmonisation guideline*
IKE	Ifosfamid, karboplatin og etoposid
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IME	Ifosfamid, metotreksat og etoposid
IPI	*International Prognostic Index*
ISF	Innsatsstyrt finansiering
ITT	*Intention-to-treat* (behandlingsintensjon)

MVA	Merverdiavgift
NALT	*New anti-lymphoma therapy* (ny anti-lymfomterapi)
NE	Not estimated (ikke estimert)
ORR	*Overall response rate* (samlet responsrate)
OS	*Overall survival* (totaloverlevelse)
PFS	*Progression-free survival* (progresjonsfri overlevelse)
PICO	*Population, Intervention, Comparator, Outcome* (populasjon, intervensjon, komparator, utfall)
Pola-BR	Polatuzumab vedotin, bendamustin og rituksimab
PR	*Partial response* (partiell respons)
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R-CHOP	Rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon
R-GemOx	Rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin
RoW	*Rest of world* (resten av verden)
SPC	*Summary of Product Characteristics* (preparatomtale)
WHO	*World Health Organization* (Verdens helseorganisasjon)

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at glofitamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Glofitamab (Columvi)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	I kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL NOS), og som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for glofitamab	Monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi, ID2022_147, besluttet innført.
Virkningsmekanisme	Glofitamab er et bispesifikt monoklonalt antistoff som binder seg bivalent til CD20 uttrykt på overflaten av B-celler og monovalent til CD3 i T-cellereseptorkomplekset uttrykt på overflaten av T-celler. Ved samtidig binding til CD20 på B-celler og CD3 på T-cellen, medierer glofitamab dannelsen av en immunologisk synapse med påfølgende potent T-celleaktivering og proliferasjon, sekresjon av cytokiner og frigjøring av cytolytiske proteiner som resulterer i lysis av B-celler som uttrykker CD20.
Dosering ved relevant indikasjon	Glofitamab administreres intravenøst, i inntil 12 behandlingssykluser, hvor hver syklus varer i 21 dager. I den første syklusen gis en forbehandling med obinutuzumab 1000 mg (dag 1) og 2 lave doser av glofitamab (2,5 mg på dag 8 og 10 mg på dag 15). Fra syklus 2 til syklus 12 gis 30 mg glofitamab. Gemcitabin og oksaliplatin gis i tillegg i syklus 1-8.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 10.04.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_063: glofitamab (Columvi) i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er spesifisert på annen måte (DLBCL NOS) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse, se 1.1.3	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.2
Intervensjon	Glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin	3.3
Komparator	Rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin	3.4
Utfallsmål	OS, PFS, legemiddelkostnader, ressursbruk og budsjettanalyse	3.6, 3.7, 4

Metodevurderingen baseres på en randomisert, kontrollert, åpen fase 3 studie som sammenligner effekt og sikkerhet av glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin med rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Oppdraget var å gjennomføre en kostnad-nytte-analyse for glofitamab i kombinasjon med GemOx. Roche leverte en kostnad-per-QALY-analyse basert på ITT-populasjonen. Under metodevurderingen ble det avdekket regionale forskjeller i effektstørrelse, som skapte usikkerhet rundt generaliserbarheten til norsk klinisk praksis. Som følge av dette har den opprinnelige kostnad-per-QALY-analysen ikke blitt benyttet i vurderingen. Dette er nærmere begrunnet i kapittel 3. DMP etterspurte en ny analyse fra Roche basert på en mer relevant pasientpopulasjon, noe Roche ikke har levert.

1.2 Residiverende eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom som ikke er spesifisert på annen måte

Lymfom er en samlediagnose for mer enn 30 ulike typer kreft hvor sykdommen sitter i kroppens lymfesystem (2). De deles i to hovedgrupper, Hodgkin lymfom og non-Hodgkin lymfom (NHL), hvor kun fem er klassifisert som Hodgkins lymfom (3). Resten tilhører gruppen NHL. Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av NHL, og utgjør 35 % av tilfellene (4). Dette tilsvarer ca. 370 nye tilfeller per år i gjennomsnitt i Norge de siste 5 årene. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask behandling (4). Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Sykehistorien er som regel kort. Ubehandlet har de en levetid på høyst noen måneder. Relativ 5-års overlevelse (oftest synonymt med kurasjon) er aldersavhengig, 80 % for pasienter under 65 år, 55 % for pasienter over 65 år. Denne sykdomsgruppen krever rask behandling og hvis ikke primærbehandlingen lykkes, er det mye vanskeligere å oppnå kurasjon selv om CAR-T behandling kan gi langtidsremisjon hos en andel av pasientene.

Indikasjonen som er relevant for metodevurderingen er begrenset til DLBCL som ikke er spesifisert på en annen måte (NOS, av engelsk ”not otherwise specified”), etter WHO klassifikasjon fra 2016 (5). NOS benevningen brukes for å skille fra andre kjente typer som har karakteristiske trekk, noe DLBCL NOS mangler (6). Videre har man kunnet dele inn DLBCL i tre undergrupper basert på genekspresjons-analyser (microarray), henholdsvis germinalsentercelle-derivert (GCB) DLBCL, aktivert B-celle-likt (ABC) DLBCL og en siste gruppe som ikke tilhører noen av de andre to (4). Indikasjonen relevant for metodevurdering omfatter alle de tre undergruppene og videre i rapporten vil DLBCL NOS omtales som kun DLBCL.

1.3 Behandling av DLBCL i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av lymfom, sist oppdatert 15. mai 2025 (7). Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter med DLBCL er kombinasjons-kjemoterapi med rituksimab (R-CHOP). Ved lokalisert sykdom i stadium I og II sidestilles immunokjemoterapi med og uten strålebehandling, mens R-CHOP etterfulgt av lokal strålebehandling anbefales hos eldre pasienter 70-80 år. Mer intensive R-CHOP behandlingsregimer anbefales hos pasienter med utbredt sykdom (stadium II-IV).

Anbefalt andrelinjebehandling er CAR-T eller autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Pasienter med progresjon eller residiv under 12 måneder etter siste kur med førstelinjebehandling er aktuelle for CAR-T behandling. Pasienter med progresjon eller residiv etter 12 måneder etter siste kur med førstelinjebehandling kan vurderes for ASCT. For pasienter som ikke anses å kunne gjennomgå HMAS, CAR-T behandling eller allogen stamcelletransplantasjon, er behandlingsmålet som regel livsforlengende palliasjon i 2. og senere linjer. Handlingsprogrammet oppgir følgende behandlinger: IME (ifosfamid + metotreksat + etoposid), IKE (ifosfamid + karboplatin + etoposid), GDP (gemcitabin + deksametason + cisplatin), GemOx (gemcitabin + oksaliplatin) eller DHAP (deksametason + cytarabin (Ara-C) + cisplatin) og alle gis som regel i kombinasjon med rituksimab, eller Pola-BR (polatuzumab vedotin + bendamustin + rituksimab).

Pasienter med progresjon eller residiv sykdom etter CAR-T behandling i 2. linje er aktuelle for palliativ behandling. Pasienter med progresjon eller residiv sykdom etter ASCT i 2. linje kan vurderes for CAR-T behandling, ellers anbefales palliativ behandling også for disse. Palliativ behandling i 3. linje samsvarer med 2. linje palliativ behandling beskrevet over, med unntak av glofitamab og epkoritamab, som begge er innført i monoterapi til voksne med residiverende eller refraktært DLBCL, etter ≥ 2 linjer med systemisk terapi.

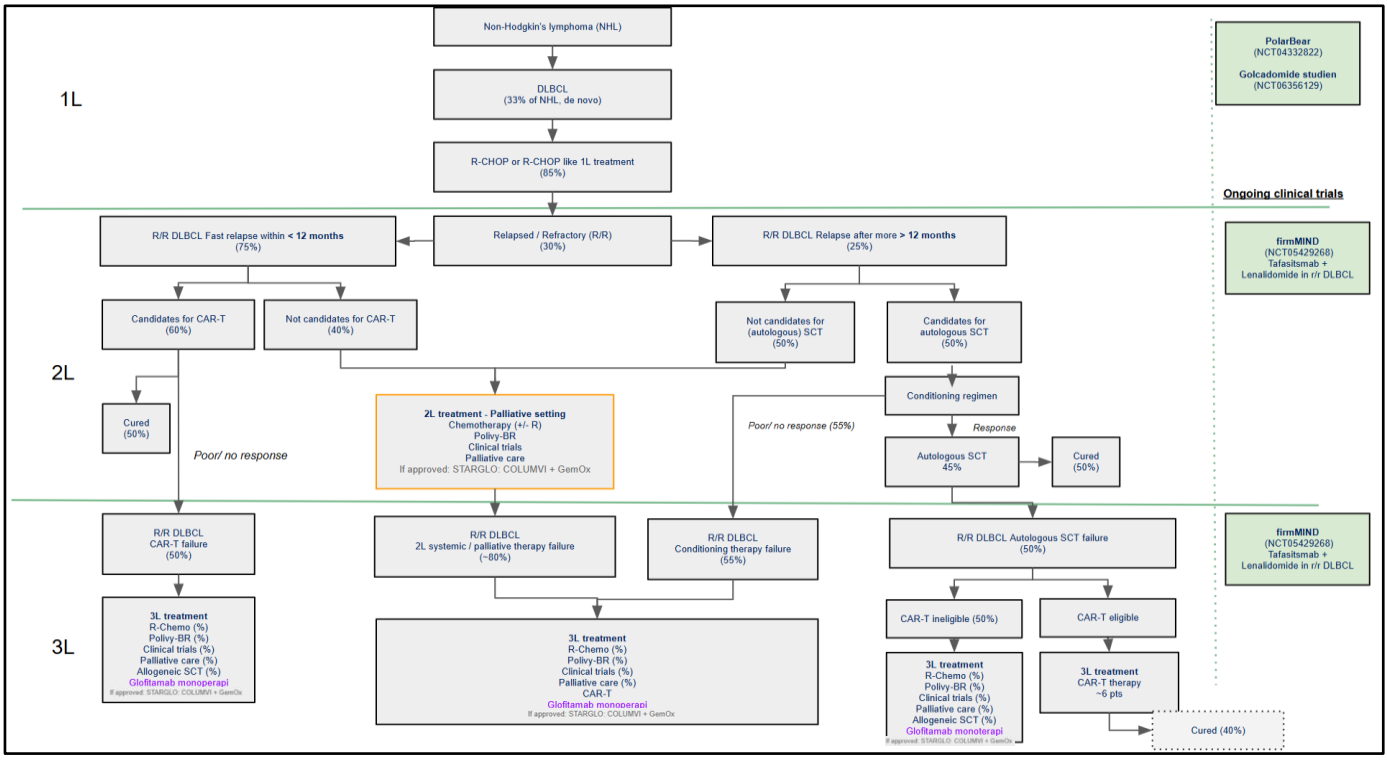
1.4 Forventet plassering av Glofit-GemOx i behandlingsalgoritmen

Basert på indikasjonen relevant for metodevurdering, «i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL NOS), som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)», forventes det at Glofit-GemOx primært vil plasseres i 2. linje.

Indikasjonen for Glofit-GemOx begrenser seg til pasienter som ikke er kandidater for ASCT, men omtaler ikke eksplisitt CAR-T. STARGLO-studien, som ligger til grunn for både metodevurderingen og markedsføringstillatelsen, hadde ingen inklusjons- eller eksklusjonskriterier knyttet til CAR-T-behandling, med unntak av studiedeltakere fra Frankrike og Tyskland, hvor pasientene måtte være uegnet for CAR-T for å bli inkludert i studien. Fageksperter rekruttert til oppdraget opplyser at Glofit-GemOx i første omgang vil bli brukt som 2. linjebehandling for pasienter som ikke kan motta CAR-T eller ASCT. Det er lite sannsynlig at CAR-T vil bli gitt i etterkant av behandling med Glofit-GemOx.

Det finnes ingen etablert standardbehandling innenfor den palliative settingen i 2. linje. Behandlingsvalg avhenger av flere faktorer, inkludert pasientens generelle helsetilstand, komorbiditeter, respons på tidligere behandlinger og behandlende leges preferanser. Blant de tilgjengelige behandlingsalternativene tilbys kjemoterapi (f.eks. GemOx) med eller uten rituksimab eller Polivy i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) (se Kap 1.3). Roche har i sin dokumentasjon brukt rituksimab i kombinasjon med GemOx som en proxy for rituksimab-baserte kjemoterapiregimer. De medisinske fagekspertene antar sammenlignbar effekt mellom R-IME, Pola-BR, og R-GemOx og anser bruk av R-GemOx som proxy for R-kjemoterapi som rimelig.

En eventuell innføring av Glofit-GemOx vil sannsynligvis føre til en forskyvning i behandlingsalgoritmen, der Glofit-GemOx vil bli foretrukket fremfor eksisterende 2. linje-regimer som Pola-BR, R-GemOx og andre kjemoterapier. Dersom Glofit-GemOx innføres i 2. linje vil behandlingsalgoritmen for DLBCL i praksis bli som følger: Pasienter som er kandidater for CAR-T eller ASCT vil fortsatt prioriteres for CAR-T eller ASCT i 2. linje. Pasienter som ikke er kandidater for CAR-T eller ASCT vil sannsynligvis bli tilbudt Glofit-GemOx som et alternativ i 2. linje. Pasienter som tidligere har fått HMAS eller CAR-T vil kunne få Glofit-GemOx i 3. linje. Den sistnevnte pasientgruppen kan i dag få glofitamab i monoterapi. Figur 1 under oppsummerer dagens behandlingsalgoritme, og hvor det forventes at Glofit-GemOx plasseres ved en eventuell innføring.



Figur 1. Dagens behandlingsalgoritme med forventet plassering av Glofit-GemOx. Figur levert av Roche, modifisert av DMP.

DMPs konklusjon om komparator
DMP vurderer at rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Roche har ikke utført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Metodevurderingen er basert på den pivotale STARGLO-studien, som direkte sammenligner glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin med den relevante komparatoren rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin. DMP legger til grunn den kliniske studien som grunnlag for metodevurderingen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

STARGLO	
Studie ID	NCT04408638
Design	Fase 3, åpen, multisenter, 2:1 randomisert kontrollert studie
Studielokasjon	Global (Europa, Nord- Amerika, Asia og Australia)
Populasjon	Pasienter med relapsert og residiverende DLBCL NOS som har sviktet på én tidligere behandlingslinje og som ikke er kandidater for ASCT, eller som har sviktet på minst to tidligere behandlingslinjer. Pasientene ble ansett som uegnet for ASCT dersom de oppfylte minst ett av følgende kriterier: - kreatininclearance eller GFR ≤45 ml/min - ECOG-status på ≥2 - alder ≥70 år - utilstrekkelig respons på pre-transplantasjonskjemoterapi til å kunne gå videre til transplantasjon - andre komorbiditeter eller kriterier som utelukket transplantasjon basert på lokale praksisstandarder eller etter klinisk vurdering - pasienten ikke ønsket høydosekjemoterapi og/eller transplantasjon. Pasienter fra Frankrike og Tyskland måtte i tillegg være uegnet for CAR-T-behandling for å kunne bli inkludert i studien. n= 274 Stratifiseringsfaktorer inkluderte: Antall tidligere linjer med systemisk terapi for DLBCL (1 vs. ≥ 2) Utfall av siste systemiske behandling (residiverende vs. refraktær)
Intervensjon	Glofitamab 30 mg i kombinasjon med gemcitabin 1000 mg/m^2 og oksaliplatin 100 mg/m^2 i opptil 8 21- dagers sykluser, etterfulgt av 4 sykluser med glofitamab 30 mg monoterapi. Obinutuzumab 1000 mg som prebehandling 7 dager før første glofitamab administrering.
Komparator	Rituksimab 375 mg/m^2 i kombinasjon med gemcitabin 1000 mg/m^2 og oksaliplatin 100 mg/m^2 i 8 21- dagers sykluser.
Primært endepunkt	OS
Viktige sekundære endepunkter	PFS, CR
Observasjonstid	36 måneder
Datakutt	29. mars 2023 og 16. februar 2024

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Roche har levert tabellen under for å oppsummere pågående studier på glofitamab. Studiene anses som ikke relevante for metodevurdering fordi de gjelder andre indikasjoner, pasientpopulasjoner og behandlingslinjer.

	GO43075	GLOBRYTE	SKYGLO
Studie ID	GO43075 (NCT04980222)	GO43878 (NCT06084936)	GO44145 (NCT06047080)
Design	Fase II, multisenter, åpen	Fase III, multisenter, randomisert, åpen	Fase III, multisenter, randomisert og åpen
Studielokasjon	Global	Global	Global
Populasjon	1L circulating tumour DNA (ctDNA) High Risk DLBCL (n =40)	R/R MCL (n =182)	Previously untreated CD20-positive large B-cell lymphoma (LBCL) (N =1130)
Intervensjon	Glofitamab + R-CHOP	Glofitamab monoterapi	Glofitamab + Pola-R-CHP
Komparator	N/A	BR or R-Len	Pola-R-CHP
Primært endepunkt	EOT CR rate	PFS	PFS vurdert av INV
Viktige sekundære endepunkter	ORR; PFS, OS, AEs	CR, ORR; OS, PFS vurdert av INV	PFS vurdert av INV, CR, ORR, OS, AEs
Estimert sluttdato	Juni 2025	Februar 2026	Juni 2026

DMPs vurdering

STARGLO-studien utgjør grunnlaget for både indikasjonsutvidelsen av glofitamab og denne metodevurderingen. Både EMA og FDA har imidlertid påpekt flere svakheter som påvirker studiens interne validitet, inkludert faktorer som kan ha innvirkning på størrelsen av den relative effekten. Manglende stratifisering på region forsterker svakheter i regionale subpopulasjoner. I tillegg finnes det utfordringer knyttet til studiens eksterne validitet. Disse problemstillingene blir grundigere drøftet i kapittel 3. Til sammen gjør disse forholdene det utfordrende å etablere troverdig estimat for den relative effekten i norsk klinisk praksis.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av glofitamab, har Roche levert en kostnad-per-QALY analyse hvor Glofit-GemOx sammenlignes med R-GemOx for behandling av pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er spesifisert på annen måte (DLBCL NOS), og som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

STARGLO-studien utgjør det sentrale evidensgrunnlaget for metodevurderingen, og kostnad-per-QALY-analysen som Roche har levert, er basert på ITT-populasjonen. STARGLO-studien er en multiregional studie som inkluderte totalt 274 pasienter, hvor den asiatiske subgruppen utgjorde omtrent 50 % av den totale studiepopulasjonen. Videre ble 38 % av pasientene rekruttert fra Kina og Taiwan, som følge av en studieprotokoll som spesifiserte et minimum antall pasienter fra Kina.

I studien ble det observert markante regionale forskjeller i effektstørrelse. Effekten i ITT-populasjonen var i stor grad drevet av effektstørrelsen i asiatisk subpopulasjon, mens det i europeisk og ikke-asiatisk populasjon ikke ble påvist tydelig effektfordel for Glofit-GemOx over R-GemOx. Studien var ikke stratifisert etter region, slik det er anbefalt i retningslinjer ICH-E17 (8). Videre var subgruppeanalysene ikke korrigert for type I-feil, og de regionale undergruppene hadde ikke tilstrekkelig utvalgsstørrelse for å påvise forskjeller mellom armene. Resultater på subgrupper må derfor tolkes med forsiktighet.

Imidlertid, gitt at dette er en metodevurdering for norsk populasjon (hvor majoriteten av pasientene er av hvit etnisitet), er den uklare behandlingsgevinsten i europeisk og hvit populasjon av særlig bekymring. De observerte regionale forskjellene påvirker den overordnede tolkningen av STARGLO-studiens resultater og generaliserbarheten til norsk klinisk praksis.

Både EMA og FDA har påpekt disse utfordringene i sine utredningsrapporter, som DMP vil referere til der det er relevant. Mens EMA godkjente indikasjonsutvidelsen for Glofit-GemOx basert på ITT-populasjonen, ble søknaden avslått av FDA pga. manglende evidens relevant for amerikansk populasjon. Begge myndighetene gjennomførte utforskende tilleggsanalyser av de regionale subpopulasjonene. EMA fordelte pasienter etter både region (Europa (n=88) vs. Nord-Amerika (n=25) vs. resten av verden (RoW, n=161) og etter etnisitet (asiatisk, n=137 vs. hvit, n=115). FDA på sin side fordelte pasientene basert på asiatisk region (Kina (29 %), Korea (14 %) og Taiwan (5 %), n=131 (48%)) og ikke-asiatisk region (Europa (32 %), USA (9 %) og Australia (11 %), n=143 (52 %)) (9).

Europeisk populasjon vurderes som mest relevant for norske forhold. Samtidig er utvalgsstørrelsen liten og dermed sensitiv for små variasjoner sekundært til tilfeldigheter. DMP har derfor i tillegg valgt å presentere analyser basert på etnisitet (EMA) og region slik utformet av FDA. DMP mener oppdelingen gjort av FDA er fornuftig, da nord-amerikansk og australsk region anses være tilstrekkelig sammenlignbare med europeiske forhold mht. intrinsiske og ekstrinsiske faktorer (se mer i kapittel 3.2.3). Denne oppdelingen resulterte også i mer balanserte grupper, med omtrent 50 % av ITT-populasjonen i hver gruppe, noe som muliggjør en bedre forståelse av regionale effektforskjeller.

Årsakene til de observerte regionale forskjellene er komplekse. I det følgende PICO-kapittelet vil DMP vurdere og belyse faktorer som kan ha bidratt til usikkerheten i ITT-resultatene, samt overførbarhet til norsk klinisk praksis.

Kapittelet om relativ effekt (kapittel 3.6.1) presenterer data på totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og komplett respons (CR) for ITT-populasjonen samt for regionale subgrupper.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
De store regionale forskjellene i relativ effektstørrelse observert i STARGLO-studien skaper betydelig usikkerhet rundt robusthet av resultater vist i ITT-populasjonen, samt generaliserbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis. Studien er ikke stratifisert etter region, og den asiatiske subgruppen utgjør en uforholdsmessig stor andel av ITT-populasjonen. DMP vurderer at den helseøkonomiske modellen levert av Roche, basert på ITT-populasjonen, ikke kan gi et relevant grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av Glofit-GemOx hos aktuell pasientpopulasjon i Norge. Dette er begrunnet i kapitlene som følger.

DMP vurderer at det er relativt stor usikkerhet knyttet både til studiens interne og eksterne validitet. Ideelt sett skulle dette vært adressert på designstadiet ved valg av inklusjonskriterier, antall studiesentre/pasienter per region, randomiseringsmetode og utvalgsstørrelse. Det finnes ingen muligheter til å korrigere for denne usikkerheten i den leverte helseøkonomiske modellen, og relevansen av en slik analyse for norske forhold anses som svært usikker. DMP har derfor valgt å gå videre med en vurdering der studiedataene presenteres deskriptivt.

3.2 Pasientpopulasjon

3.2.1 Klinisk dokumentasjon

Den totale studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 68 år, og 58 % av pasientene var menn. Andelen pasienter som hadde feilet på en behandling var 63 %, mens resten hadde feilet på to eller flere behandlinger tidligere. Andel pasienter som hadde mottatt CAR-T-behandling tidligere var 8,0 %. Fordelingen mellom pasienter med DLBCL NOS som var refraktær vs. residiverende til siste behandlingslinje var omtrent 60:40. Pasienter med ECOG PS på 2 utgjorde 10 % av totalpopulasjon. Nærmere pasientkarakteristika for ITT-populasjon, og for subgrupper fordelt etter EMAs regionale oppdeling er presentert i Tabell 4. DMP har ikke tilgang til en fullstendig oversikt over regional fordeling av pasientkarakteristika fra FDA. Tilgjengelige karakteristika basert på FDAs vurdering er presentert i Tabell 4.

Tabell 4. Oversikt over pasientkarakteristikker i STARGLO studien for ITT populasjonene og per region slik definert av EMA.

	Europe		**North America**		**Rest of World**		**ITT Population**	
	N=88		**N=25**		**N=161**		**N=274**	
	R-GemOx	**Glofit-GemOx**	**R-GemOx**	**Glofit-GemOx**	**R-GemOx**	**Glofit-GemOx**	**R-GemOx**	**Glofit-GemOx**
	N=26	**N=62**	**N=10**	**N=15**	**N=55**	**N=106**	**N=91**	**N=183**
Median age, yrs	69.5	71.5	69.0	74.0	68.0	65.0	68.0	68.0
(range)	(50 – 82)	(32 – 84)	(20 – 83)	(62 – 85)	(27 – 84)	(22 – 88)	(20 – 84)	(22 – 88)
Age Group								
< 65 yrs	8 (30.8%)	14 (22.6%)	3 (30.0%)	2 (13.3%)	24 (43.6%)	51 (48.1%)	35 (38.5%)	67 (36.6%)
³ 65 yrs	18 (69.2%)	48 (77.4%)	7 (70.0%)	13 (86.7%)	31 (56.4%)	55 (51.9%)	56 (61.5%)	116 (63.4%)
Male, n (%)	18 (69.2%)	35 (56.5%)	5 (50.0%)	11 (73.3%)	30 (54.5%)	59 (55.7%)	53 (58.2%)	105 (57.4%)
Race, n (%)								
Asian	0	1 (1.6%)	2 (20.0%)	0	49 (89.1%)	85 (80.2%)	51 (56.0%)	86 (47.0%)
Black or African American	0	1 (1.6%)	1 (10.0%)	1 (6.7%)	0	0	1 (1.1%)	2 (1.1%)
White	20 (76.9%)	47 (75.8%)	7 (70.0%)	14 (93.3%)	6 (10.9%)	21 (19.8%)	33 (36.3%)	82 (44.8%)
Unknown	6 (23.1%)	13 (21.0%)	0	0	0	0	6 (6.6%)	13 (7.1%)
ECOG status at baseline, n (%)								
0	13 (50.0%)	29 (48.3%)	4 (50.0%)	3 (20.0%)	27 (50.0%)	40 (38.1%)	44 (50.0%)	72 (40.0%)
1	12 (46.2%)	24 (40.0%)	3 (37.5%)	9 (60.0%)	21 (38.9%)	56 (53.3%)	36 (40.9%)	89 (49.4%)
2	1 (3.8%)	7 (11.7%)	1 (12.5%)	3 (20.0%)	6 (11.1%)	9 (8.6%)	8 (9.1%)	19 (10.6%)
Category sum of products of diameters value ≥3000/mm^2, n (%) *	12 (46.2%)	25 (40.3%)	3 (30.0%)	12 (80.0%)	27 (49.1%)	39 (36.8%)	42 (46.2%)	76 (41.5%)
Bulky disease (≥ 10cm), n (%)	6 (23.1%)	9 (14.5%)	1 (10.0%)	3 (20.0%)	7 (12.7%)	11 (10.4%)	14 (15.4%)	23 (12.6%)
Prior lines of therapy, n (%)								
1 prior line	18 (69.2%)	41 (66.1%)	6 (60.0%)	9 (60.0%)	33 (60.0%)	65 (61.3%)	57 (62.6%)	115 (62.8%)
³ 2 prior lines	8 (30.8%)	21 (33.9%)	4 (40.0%)	6 (40.0%)	22 (40.0%)	41 (38.7%)	34 (37.4%)	68 (37.2%)
Refractory to last line of therapy, n (%)	14 (53.8%)	32 (51.6%)	5 (50.0%)	11 (73.3%)	35 (63.6%)	69 (65.1%)	54 (59.3%)	112 (61.2%)
Primary refractory or within 12 months after 1L therapy, n (%)	16 (61.5%)	40 (64.5%)	5 (50.0%)	12 (80.0%)	42 (76.4%)	82 (77.4%)	63 (69.2%)	134 (73.2%)
Double refractory to any prior anti-CD20 and anthracycline-based regimen, n (%)	14 (53.8%)	29 (46.8%)	4 (40.0%)	12 (80.0%)	30 (54.5%)	63 (59.4%)	48 (52.7%)	104 (56.8%)
Ann Arbor staging at study entry, n (%)								
Stage I	4 (15.4%)	7 (11.3%)	2 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (3.6%)	13 (12.3%)	8 (8.8%)	21 (11.5%)

Stage II	2 (7.7%)	9 (14.5%)	1 (10.0%)	2 (13.3%)	9 (16.4%)	28 (26.4%)	12 (13.2%)	39 (21.3%)
Stage III	5 (19.2%)	11 (17.7%)	0	3 (20.0%)	3 (5.5%)	11 (10.4%)	8 (8.8%)	25 (13.7%)
Stage IV	15 (57.7%)	35 (56.5%)	6 (60.0%)	9 (60.0%)	41 (74.5%)	54 (50.9%)	62 (68.1%)	98 (53.6%)
Total number of risk factors for IPI (Derived), n (%)								
Not applicable	0	4 (6.5%)	2 (20.0%)	0	1 (1.8%)	2 (1.9%)	3 (3.3%)	6 (3.3%)
0	2 (7.7%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.8%)	15 (14.2%)	3 (3.3%)	16 (8.7%)
1	1 (3.8%)	10 (16.1%)	1 (10.0%)	1 (6.7%)	8 (14.5%)	21 (19.8%)	10 (11.0%)	32 (17.5%)
2	10 (38.5%)	17 (27.4%)	2 (20.0%)	4 (26.7%)	16 (29.1%)	21 (19.8%)	28 (30.8%)	42 (23.0%)
3	8 (30.8%)	17 (27.4%)	4 (40.0%)	6 (40.0%)	18 (32.7%)	26 (24.5%)	30 (33.0%)	49 (26.8%)
4	5 (19.2%)	11 (17.7%)	1 (10.0%)	3 (20.0%)	8 (14.5%)	20 (18.9%)	14 (15.4%)	34 (18.6%)
5	0	2 (3.2%)	0	1 (6.7%)	3 (5.5%)	1 (0.9%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
Prior CAR-T therapy, n (%)	4 (15.4%)	8 (12.9%)	3 (30.0%)	3 (20.0%)	1 (1.8%)	2 (1.9%)	8 (8.8%)	13 (7.1%)
Relapse or refractory to any prior CAR-T therapy								
Refractory	4 (15.4%)	8 (12.9%)	2 (20.0%)	3 (20.0%)	0	2 (1.9%)	6 (6.6%)	13 (7.1%)
Relapse	0	0	1 (10.0%)	0	1 (1.8%)	0	2 (2.2%)	0
Unknown	22 (84.6%)	54 (87.1%)	7 (70.0%)	12 (80.0%)	54 (98.2%)	104 (98.1%)	83 (91.2%)	170 (92.9%)

Tabell 5. Regionale forskjeller i baselinekarakteristikker basert på EMAs og FDAs oppdeling av region. Tabell konstruert av DMP basert på FDAs presentasjon (9).

Karakteristikk	Europeisk populasjon, n=88 (EMA)	Ikke-asiatisk populasjon, n=143 (FDA)	RoW-populasjon, n=161 (EMA)	Asiatisk populasjon, n=131 (FDA)
Andel ≥65 år	75 %	79 %	53 %	45 %
Tidligere CAR-T-behandling	13 %	13 %	< 2 %	2 %
≥2 tidligere behandlingslinjer	33 %	Ikke spesifisert	39 %	Ikke spesifisert
Refraktære til siste behandlingslinje	52 %	Ikke spesifisert	64 %	Ikke spesifisert
Primærrefraktære eller Residiv innen 12 måneder etter 1. linje behandling	64 %	53 %	77 %	59 %
		64 %		81 %
Årsak til manglende kvalifisering for ASCT: Alder	60 %	60 %	32 %	23 %
Årsak til manglende kvalifisering for ASCT: pasientønske	9 %	7 %	53 %	65 %
ABC-subtype av DLBCL NOS	Ikke spesifisert	42 %	Ikke spesifisert	70 %

3.2.2 Norsk klinisk praksis

DMP har bedt de medisinske fagekspertene rekruttert til saken vurdere pasientkarakteristika for ITT-populasjonen fra STARGLO-studien. Ifølge de medisinske fagekspertene samsvarer baselinekarakteristika fra ITT pasientpopulasjonen i STARGLO-studien i stor grad med den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid observert enkelte forskjeller. Slik som ofte er tilfelle i kliniske studier, framstår pasientene i STARGLO-studien som noe yngre og friskere, basert på gjennomsnittlig alder og ECOG-status, hvor det i studien er få med ECOG-status lik 2. Dette kan mulig delvis skyldes at kun to land ekskluderte pasienter som kvalifiserte for CAR-T, mens slike pasienter trolig vil motta CAR-T framfor glofitamab i norsk klinisk praksis. CAR-T pasienter er gjerne yngre og tilhører en bedre funksjonsklasse enn den totale «ikke-transplantable» pasientpopulasjonen, da pasienter som mottar CAR-T må være tilstrekkelig friske til å tolerere den relativt betydelige toksisiteten assosiert med behandlingen. Andelen pasienter som ikke kan motta ASCT og som vil få CAR-T fremfor glofitamab i norsk klinisk praksis er noe usikker, men anslås å utgjøre <50%.

Videre fremhever de kliniske ekspertene distribusjonen av etnisitet, hvor totalpopulasjonen i STARGLO-studien bestod av 50 % asiatiske pasienter og 42 % hvite. Det er forventet at andelen asiatiske pasienter vil være betydelig lavere i norsk klinisk praksis, der majoriteten av pasientene vil være hvite. Ved vurdering av regionale subgrupper anså de medisinske fagekspertene at baselinekarakteristikker rapportert i ikke-asiatisk populasjon var mer sammenlignbare med norsk klinisk praksis, blant annet med tanke på høyere alder og tidligere behandlinger.

En medisinsk fagekspert vurderer det som lite sannsynlig at glofitamab i kombinasjon med GemOx vil bli brukt på CD20-negative pasienter, på grunn av manglende effekt hos disse pasientene i monoterapistudier. CD20 negative pasienter antas utgjøre < 5% av aktuell populasjon.

3.2.3 DMPs vurdering

STARGLO studien er en multiregional studie, hvor en større andel av studiedeltakere ble rekruttert i Asia. Det er observert flere regionale forskjeller av betydning, inkludert forskjeller i pasientkarakteristika. Det er i tillegg observert en ubalanse i baseline-kovariater mellom behandlingsgruppene. Disse forskjellene kan påvirke studiens interne validitet (dvs. det kan foreligge skjevhet i effektestimatene) og studiens eksterne validitet (dvs. overførbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis).

<u>Intern validitet</u>
Intern validitet av resultater fra ITT-populasjonen er diskutert i EPAR. Til tross for at STARGLO var en randomisert studie, var pasienter med ufordelaktige sykdomskarakteristikker noe overrepresentert i komparatorarmen. Særlig forekom en skjevfordeling av pasienter med avansert sykdomsstadium (Ann Arbor stadium III-IV). Det ble også observert numeriske forskjeller i andelen pasienter med «høy risiko» sykdom (IPI 3- 5), høy sykdomsbyrde («bulky disease») og stor sykdomsmengde (sum of products of diameters value ≥ 3000/mm²) til ugunst for komparatorarmen. Pasienter av asiatisk opprinnelse var i flertall i komparatorarmen, mens andelen med høyere ECOG var noe høyere i intervensjonsarmen. Samlet sett vurderte EMA at ubalansen i baselinekarakteristikker i ITT populasjonen var til fordel for intervensjonsarmen, noe som potensielt kan gi en overestimering av relativ effekt på ITT-nivå.

Studien var ikke stratifisert på region, og balansen normalt oppnådd ved randomisering forventes dermed ikke opprettholdt i subpopulasjonene. **I RoW-populasjonen** gjenspeiles og forsterkes ubalansen observert i ITT populasjonen, dvs. en høyere andel i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen hadde ufordelaktige sykdomskarakteristikker (Ann-Arbor stadium III-IV, IPI 3-5, sykdomsmengde) samtidig som pasienter med ECOG 1 var overrepresentert i intervensjonsarmen. Pasienter vurdert som «ikke

transplantable» fordi de ikke ønsket ASCT forkom nesten utelukkende i RoW populasjonen, med en større andel randomisert til intervensjonsarmen. Utforskende analyser utført av EMA indikerte lengre total OS hos disse pasientene, noe som antyder at pasienter som ikke ønsket ASCT var i bedre helsetilstand sammenlignet med de som var ekskludert fra ASCT pga. pasientrelaterte faktorer. Betydelig skjevheter i baselinekarakteristikker mellom armene i RoW populasjonen vurderes samlet sett være til fordel for intervensjonsarmen, noe som trolig gir en overestimering av relativ effekt i denne subpopulasjonen.

Utvalgsstørrelsen for **europeisk populasjon** var liten, og dermed sensitiv for små forskjeller mellom armene. Til tross for dette framstår baselinekarakteristikker i europeisk populasjon som relativt godt balansert (særlig mht. sykdomsstadium og IPI), selv om det også her observeres visse forskjeller mellom armene. Effektestimatene fra europeisk populasjon kan derfor være mindre utsatt for skjevhet enn estimatene fra ITT og RoW populasjonene.

Ekstern validitet

Overførbarheten av ITT populasjonen til norsk populasjon

I STARGLO-studien er det noen forskjeller i baselinekarakteristikker i ITT populasjonen sammenlignet med pasienter med DLBCL NOS fra 2L i norsk klinisk praksis, Det gjelder den høye andelen pasienter med asiatisk opprinnelse (50 %) og den typiske innskrenkningen av studiepopulasjonen til noe yngre pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1). Ellers anses baselinekarakteristikker i ITT-populasjonen generelt sett representative for pasienter med DLBCL NOS fra 2L i norsk klinisk praksis.

Det er imidlertid knyttet usikkerhet til i hvor stor grad studiepopulasjonen er representativ for målpopulasjonen i norsk klinisk praksis, dvs. pasienter som hverken er aktuelle for CAR-T eller ASCT. CAR-T aktuelle pasienter ble kun ekskludert ved 8 av 62 studiesentre (Frankrike og Tyskland), noe som innebærer at en andel av studiepasientene kunne blitt vurdert som CAR-T aktuelle i Norge. Videre anses definisjonen av "uegnethet for ASCT" i studien som problematisk, da ett av kriteriene var at pasientene selv avslo høydose kjemoterapi og/eller ASCT. Dette kriteriet er imidlertid ikke i tråd med de europeiske retningslinjene fra European Society for Medical Oncology (ESMO) (10), som ikke spesifiserer pasientens avslag som en eksklusjonsfaktor, og kriteriet er heller ikke nevnt i tidligere studier som undersøkte R-GemOx behandlingen (11-14). Uegnethet for ASCT, slik definert i indikasjonen, anses primært være et mål på pasientens helsetilstand, ikke et spørsmål om pasientens preferanser eller logistikk. Det er grunn til å tro at pasienter som ikke ønsker ASCT, skiller seg fra de pasientene som tradisjonelt anses som uegnet for ASCT i klinisk praksis (se også over). Dersom disse pasientene, som avslo ASCT, faktisk ville vært kvalifisert for transplantasjon basert på medisinske og kliniske vurderinger, kan det tenkes at de er betydelig friskere enn pasienter som oppfyller de vanlige kriteriene for uegnethet for ASCT. Samlet sett vurderes det som sannsynlig at studiepopulasjonen var friskere enn målpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Det er usikkert hvilken betydning dette har, men det kan ikke utelukkes at det har betydelige implikasjoner for generaliserbarheten av studiens resultater.

Betydningen av regionale forskjeller

Evidens anses som mer robust når behandlingseffekten er konsistent på tvers av relevante subgrupper. I en regulatorisk sammenheng vurderes regionale subgrupper som spesielt viktige, ettersom disse fanger multiple intrinsiske (genetiske og fysiologiske) og ekstrinsiske (kulturelle, miljømessige og helsesystemrelaterte) faktorer, og gir en indikasjon på hvorvidt studieresultatene kan overføres til den tiltenkte målpopulasjonen. I dette tilfellet er målpopulasjonen pasienter i norsk klinisk praksis, der europeisk populasjon normalt anses være tilstrekkelig relevant for norske forhold.

Både EMA og FDA har i sine utredninger påpekt flere regionale skjevheter i baselinekarakteristikker som mulige forklaringer til heterogeniteten i relativ effektstørrelse på tvers av regioner. De regionale forskjellene i baselinekarakteristikker var relativt konsistente på tvers av de ulike regionale oppdelingene (EMA vs.

FDA), vist i Tabell 4. Dette indikerer at effektestimatene fra ikke-asiatisk region trolig er eksternt valide også for europeisk populasjon, noe som styrker robustheten av de regionale subgrupperesultatene. Oppsummert var europeisk og ikke-asiatisk populasjon eldre og skrøpeligere enn asiatiske pasienter (dvs. en større andel var vurdert som ikke-transplantable basert på pasientrelaterte faktorer (ikke pga. avslag) og hadde mottatt tidligere CAR-T), mens RoW og asiatisk populasjon var yngre og en større andel var primærrefraktære eller hadde tidlig tilbakefall (innen 12 måneder), noe som kan tale for et mer aggressivt sykdomsforløp. Blant de som ble testet for celleopprinnelse var det også en større andel med den prognostisk ufordelaktige molekylære subtypen, ABC blant asiatiske pasienter. Dette samsvarer med estimert prevalens av de ulike subtypene på tvers av regioner, hvor omtrent 60 % av pasienter med DLBCL NOS i Asia har ABC-subtypen, mens andelen i ikke-asiatiske land ligger mellom 32 og 40 %. Disse funnene understreker de biologiske og kliniske forskjellene mellom regionene, noe som kan påvirke generaliserbarheten av resultatene fra STARGLO-studien til norsk klinisk praksis.

DMPs oppsummering og konklusjon om pasientpopulasjon

Pasientene i STARGLO-studien var noe yngre og friskere enn forventet populasjon i norsk klinisk praksis, og pasienter aktuelle for CAR-T var ikke ekskludert. Den største utfordringen er imidlertid knyttet til den høye andelen pasienter med asiatisk opprinnelse (50 %) i kombinasjon med heterogenitet i pasientkarakteristikker og relative effektestimater på tvers av asiatisk og ikke-asiatisk region.

Videre er det utfordringer knyttet til intern validitet av studieresultatene, grunnet til dels betydelige skjevheter i baselinekarakteristikker mellom studiearmer i ITT-populasjonen, så vel som i de regionale subgruppene.

Skjevfordeling av pasientkarakteristikker til fordel for intervensjonsarmen, kan ha ført til en overestimering av den relative effektstørrelsen, særlig hos ITT- og RoW-populasjonene. Den europeiske subpopulasjonen er liten, men fremstår noe mer balansert, og disse effektestimatene kan derfor være mindre utsatt for skjevhet.

Betydningen av regionale forskjeller i baselinekarakteristikker for de relative effektestimatene er vanskeligere å vurdere. Disse analysene er gjennomført post-hoc, og utvalgsstørrelsen er relativt liten. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Konsistente effektestimater og pasientkarakteristikker på tvers av EU, USA og Australia, styrker imidlertid robustheten av effektestimatene i europeisk populasjon, samtidig som forskjellene opp mot asiatisk populasjon skaper vesentlig usikkerhet knyttet til den eksterne validiteten av effektestimatene fra denne subgruppen.

DMP vurderer at effektestimatene fra europeisk og ikke-asiatisk populasjon trolig er mest relevante for norske pasienter. Det er allikevel stor usikkerhet knyttet til resultatene, som er basert på post-hoc subgruppeanalyser.

3.3 Intervensjon

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin fra STARGLO-studien og norsk klinisk praksis.

Tabell 6. Karakteristikker ved intervensjon (Kilder: innsendt dokumentasjon og EPAR (5))

	Klinisk dokumentasjon	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	**Glofitamab:** Opptrappingsdose: 2,5 mg på D8C1 10 mg på D15C1 Vedlikeholdsdose: 30 mg på D1C2-C12 **Gemcitabin:** 1000 mg/m^2 på D2C1 og D1C2-C8 **Oksaliplatin:** 100 mg/m^2 på D2C1 og D1C2-C8	Det antas at glofitamab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er: **Glofitamab:** Opptrappingsdose: 2,5 mg på D8C1 10 mg på D15C1 Vedlikeholdsdose: 30 mg på D1C2-C12 **Gemcitabin:** 1000 mg/m^2 på D2C1 og D1C2-C8 **Oksaliplatin:** 100 mg/m^2 på D2C1 og D1C2-C8
Administrasjonsform	Intravenøs	Intravenøs
Behandlingsvarighet	**Median behandlingsvarighet (dager):** Glofitamab: 218,0 (1–296) Gemcitabin:147,0 (1–241) Oksaliplatin: 147,0 (1–241) **Median behandlingsvarighet (antall sykluser):** Glofitamab: 11,0 (1–13) Gemcitabin: 8,0 (1–9) Oksaliplatin: 8,0 (1–9) Hver syklus er 21 dager.	Det antas at glofitamab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt behandlingslengde er 8 sykluser i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin, etterfulgt av 4 sykluser med monoterapi. Dvs. behandling i maks. 12 sykluser, eller inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterlig toksisitet, avhengig av hva som oppstår først. Hver syklus er 21 dager.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	**Obinutuzumab:** 1000 mg på D1C1 Pasienter ble innlagt over natten etter den første infusjonen av glofitamab og fikk deksametason 20 mg som premedisinering en time før glofitamab, frem til de har mottatt to målrettede doser på 30 mg uten CRS.	**Obinutuzumab:** 1000 mg på D1C1

Forkortelser: D= dag; C= syklus

Orale prevensjonsmidler, hormonerstatningsterapi, behandling av CRS, hemofagocytisk lymfohistiocytose, infeksjonsprofylakse, urtemedisiner som ikke er ment for kreftbehandling og godkjente ikke-levende COVID-19-vaksiner var tillatt som samtidig behandling i STARGLO studien, mens profylaktisk granulocytt koloni stimulerende faktor (G-CSF) var påkrevd under behandlingssyklus 1 og 2, og var deretter administrert etter skjønn.

I studien kunne pasientene behandles med glofitamab i opptil 12 sykluser, hvorav 8 sykluser ble administrert i kombinasjon med GemOx, og de resterende 4 syklusene som glofitamab-monoterapi. Behandlingen kunne avsluttes tidligere ved sykdomsprogresjon eller uhåndterlige bivirkninger, avhengig av hva som oppsto først. Pasienter som opplevde progresjon, mottok ny antilymfom terapi (NALT) som påfølgende behandling. Det ble registrert at omtrent 5 % av pasientene i intervensjonsarmen fikk NALT før sykdomsprogresjon ble dokumentert. Påfølgende behandling er ytterlige beskrevet og vurdert i kapittel 3.5.

3.3.2 DMPs vurdering

Doseringen av Glofit-GemOx i STARGLO-studien var i samsvar med den anbefalte doseringen som er angitt i preparatomtalen, og det er forventet at denne doseringen også vil bli fulgt i norsk klinisk praksis. Glofit-GemOx administreres i maksimalt 12 sykluser, eller inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterlig toksisitet, avhengig av hva som oppstår først. En liten andel av pasientene (5 %) mottok NALT før dokumentert sykdomsprogresjon (se kap. 3.5). Ifølge en av de medisinske fagekspertene vil pasienter i palliativ setting i all utstrekning behandles til progresjon, noe som gjør at NALT-hendelser før progresjon kan være mindre representative for norsk praksis.

DMPs konklusjon om intervensjon
Behandlingen med Glofit-GemOx i STARGLO-studien anses representativ for mulig bruk i norsk klinisk praksis, men det er usikkerhet knyttet til behandlingslengde da en mindre andel av pasientene i intervensjonsarmen (5 %) i STARGLO-studien mottok påfølgende behandling før sykdomsprogresjon ble dokumentert.

3.4 Komparator

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: innsendt dokumentasjon og Metodeboka (15))

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	**Rituksimab:** 375 mg/m^2 på D1C1-C8 **Gemcitabin:** 1000 mg/m^2 på D2C1 og D1C2-C8 **Oksaliplatin:** 100 mg/m^2 på D2C1 og D1C2-C8 Hver syklus er 21 dager.	Dosering av rituksimab i kombinasjon med GemOx ved non-Hodgkin lymfom er omtalt i metodeboka (15) som anbefaler følgende dosering: **Rituksimab:** 375 mg/m^2 på D1 **Gemcitabin:** 1000 mg/m^2 D1 **Oksaliplatin:** 100 mg/m^2 på D1 Hver syklus er 14 dager.
Administrasjonsform	Intravenøs	Intravenøs
Behandlingsvarighet	**Median behandlingsvarighet (dager):** Rituksimab: 64 (1- 183) Gemcitabin: 63 (1- 183) Oksaliplatin: 63 (1 -183) **Median behandlingsvarighet (antall sykluser):** Rituksimab: 4 (1- 8) Gemcitabin: 4 (1-8) Oksaliplatin: 4 (1-8)	De medisinske fagekspertene oppgir at behandlingen gis over totalt 6 sykluser. Dosereduksjon vurderes ved bivirkninger eller for spesielt skjøre pasienter. Dosereduksjon kan skje via en prosentvis reduksjon i dose, eller ved lengre syklusintervall (21 dager). De medisinske fagekspertene oppgir ulike estimat på hvor stor andel av pasientene som vil være i behov av dosereduksjon. Mens en fagekspert antar at 21-dagers syklus vil benyttes fra start hos majoriteten av pasientene, antar en annen fagekspert at de fleste pasienter vi initieres på behandling hver 14 dag, med behov for etterfølgende dosereduksjon og/eller forlengelse av behandlingssyklus hos mange av pasientene.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt

I komparatorarmen i STARGLO-studien, slik som i intervensjonsarmen, var profylaktisk granulocytt koloni stimulerende faktor påkrevd under behandlingssyklus 1 og 2, og var deretter administrert etter skjønn. Orale prevensjonsmidler, hormonerstatningsterapi, behandling av CRS, hemofagocytisk lymfohistiocytose, infeksjonsprofylakse, urtemedisiner som ikke er ment for kreftbehandling og godkjente ikke- levende COVID 19 vaksiner var tillatt som samtidig behandling under studien.

Behandlingen kunne avsluttes tidligere ved sykdomsprogresjon eller uhåndterlige bivirkninger, avhengig av hva som oppsto først. Pasienter som opplevde progresjon, mottok ny antilymfom terapi (NALT) som påfølgende behandling. Det ble registrert at omtrent 20 % av pasientene i komparatorarmen fikk NALT før sykdomsprogresjon ble dokumentert. Påfølgende behandling er ytterlige beskrevet og vurdert i kapittel 3.5.

3.4.2 DMPs vurdering

Behandling med rituksimab i kombinasjon med GemOx er ikke beskrevet i godkjente preparatomtaler, og det finnes begrenset dokumentasjon som beskriver hvordan R-GemOx benyttes i norsk klinisk praksis. Doseringen som er oppgitt i tabellen for norsk klinisk praksis er hentet fra metodebok.no, hvor de anbefalte doseringene samsvarer med doseringene brukt i STARGLO-studien, med unntak av sykluslengde. I STARGLO-studien var sykluslengden 21 dager, mens metodebok.no omtaler en sykluslengde på 14 dager. Metodebok.no oppgir ikke behandlingslengde, og de medisinske fagekspertene har ulike estimater på hvor stor andel av pasientene som mottar dosering i 14-dagers syklus kontra 21-dagers syklus.

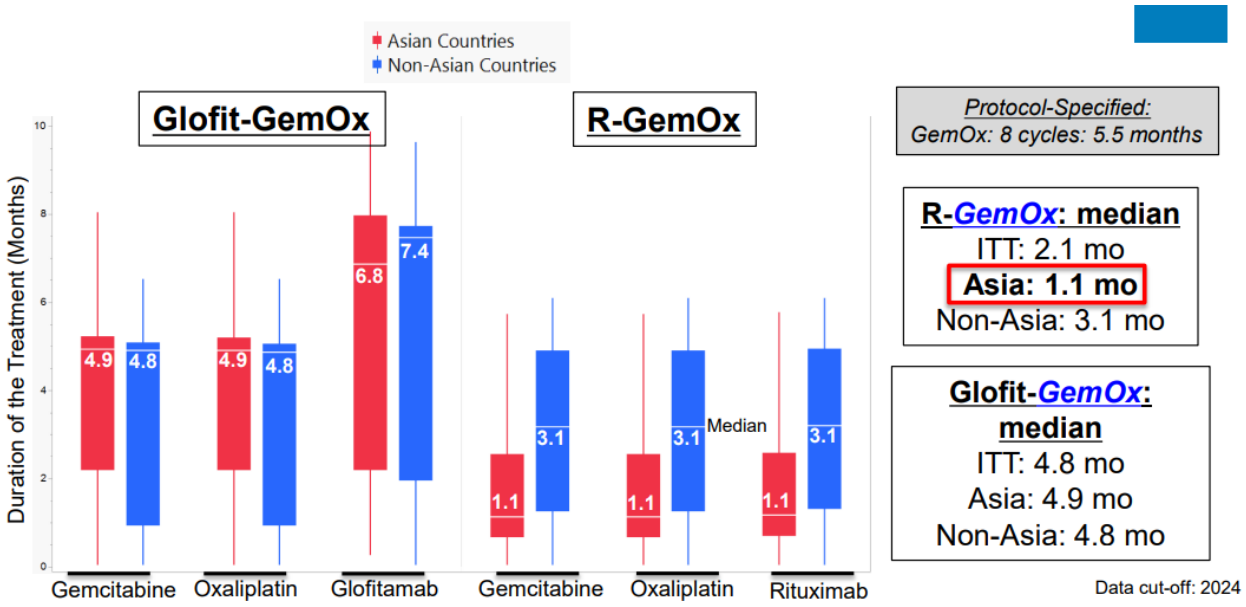
Usikkerheten knyttet til sykluslengde i komparatorarmen skaper utfordringer for overførbarheten av effekt til norsk klinisk praksis. Publikasjoner om effektdata for R-GemOx er basert på 14-dagers sykluser, mens sykluslengden i STARGLO-studien var 21 dager for alle pasienter. Det finnes ingen publiserte studier som bekrefter at effekten er lik mellom de to sykluslengdene. I EMAs utredningsrapport uttrykkes bekymring knyttet til mulig suboptimal behandling i komparatorarmen i STARGLO-studien. Studien inkluderte en friskere enn gjennomsnittlig pasientpopulasjon med tilbakefall, og det var ingen åpenbar grunn til å redusere intensiteten av R-GemOx fra en 2-ukers til en 3-ukers behandlingsplan. Dersom syklusforlengelsen i komparatorarmen har ført til suboptimal behandling, kan effekten av komparatoren være underestimert, noe som kan innebære at den relative effekten i klinisk praksis er lavere enn det studien antyder. I tillegg var median eksponering for behandling betydelig lengre i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen, noe som kan skyldes tidligere progresjon i komparatorarmen. Det er imidlertid uklart om dette skyldes pasientkarakteristika, suboptimal dosering eller forskjeller i effekt.

DMPs konklusjon om komparator
Syklusforlengelsen fra 14 til 21 dager i komparatorarmen representerer en usikkerhet som kan ha ført til suboptimal behandling og undervurdering av komparatorens effekt, noe som igjen kan overestimere den relative effekten sammenliknet med norsk klinisk praksis.

3.5 Regionale forskjeller i seponering og påfølgende behandling

3.5.1 Behandlingslengde og årsaker til seponering

FDA har gjennomført en analyse av behandlingsvarighet (Figur 2) og årsaker til seponering. Felles for begge studiearmene er at GemOx skal administreres i maksimalt 8 sykluser, tilsvarende ca. 5,5 måneder. I komparatorarmen mottok pasienter i asiatisk region GemOx i snitt 1,1 måned, mens pasienter i ikke-asiatiske regioner mottok behandlingen i 3,1 måneder. På ITT-nivå var gjennomsnittet 2,1 måneder. Dette illustrerer større regionale forskjeller i behandlingslengde i komparatorarmen enn i intervensjonsarmen. FDA undersøkte også årsaker til seponering og fant at progresjon var den vanligste årsaken til seponering i begge armer. I intervensjonsarmen var det ingen regionale forskjeller i andelen som seponerte behandlingen pga. en progresjonshendelse (ca. 40 %), mens i komparatorarmen var andelen betydelig høyere i asiatisk region (72 %) sammenlignet med ikke-asiatisk region (46 %). På den andre siden var andelen pasienter i komparatorarmen som seponerte på grunn av bivirkninger betydelig høyere i den ikke-asiatiske regionen (23 %) sammenlignet med den asiatiske regionen (3 %). Når det gjelder intervensjonsarmen, var de regionale forskjellene mindre uttalte, med 23 % i den ikke-asiatiske regionen og 31 % i den asiatiske regionen.



Figur 2. Behandlingslengde i ulike regioner, fordelt etter behandlingsarmene og deres komponenter (9).

3.5.2 Påfølgende behandling (NALT)

Pasienter som opplevde progresjon, mottok ny antilymfom terapi (NALT) som påfølgende behandling. NALT administrert i STARGLO studien er presentert i tabellen under.

Tabell 8. Oversikt over påfølgende behandling gitt i STARGLO-studien, fordelt etter geografisk region.

	Europe N=88		North America N=25		RoW N=161		ITT population N=274	
	R-GemOx N=26	Glofit-GemOx N=62	R-GemOx N=10	Glofit-GemOx N=15	R-GemOx N=55	Glofit-GemOx N=106	R-GemOx N=91	Glofit-GemOx N=183
Patients with at least one NALT, n (%)	15 (57.7%)	18 (29.0%)	4 (40.0%)	5 (33.3%)	33 (60.0%)	23 (21.7%)	52 (57.1%)	46 (25.1%)
NALT category:								
CAR-T	6 (23.1%)	5 (8.1%)	1 (10.0%)	2 (13.3%)	5 (9.1%)	1 (0.9%)	12 (13.2%)	8 (4.4%)
CD19 immunotherapy	2 (7.7%)	4 (6.5%)	1 (10.0%)	4 (26.7%)	3 (5.5%)	1 (0.9%)	6 (6.6%)	9 (4.9%)
CD20-CD3 bispecific	4 (15.4%)	1 (1.6%)	0	1 (6.7%)	11 (20.0%)	0	15 (16.5%)	2 (1.1%)
Chemotherapy (other)	2 (7.7%)	8 (12.9%)	2 (20.0%)	2 (13.3%)	11 (20.0%)	6 (5.7%)	15 (16.5%)	16 (8.7%)
Chemotherapy-intensive	2 (7.7%)	2 (3.2%)	1 (10.0%)	0	7 (12.7%)	5 (4.7%)	10 (11.0%)	7 (3.8%)
Immunotherapy (other)	4 (15.4%)	4 (6.5%)	0	4 (26.7%)	5 (9.1%)	5 (4.7%)	9 (9.9%)	13 (7.1%)
Other (procedure)[a]	4 (15.4%)	1 (1.6%)	0	0	10 (18.2%)	5 (4.7%)	14 (15.4%)	6 (3.3%)
Other (systemic)[b]	0	1 (1.6%)	1 (10.0%)	0	5 (9.1%)	2 (1.9%)	6 (6.6%)	3 (1.6%)
PD-1	1 (3.8%)	0	0	0	3 (5.5%)	4 (3.8%)	4 (4.4%)	4 (2.2%)
SCT	1 (3.8%)	0	0	0	0	2 (1.9%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
Allogenic	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	0
Autologous	0	0	0	0	0	2 (1.9%)	0	2 (1.1%)

I STARGLO studien mottok 25,1 % av pasientene i intervensjonsarmen og 57,1 % av pasientene i komparatorarmen minst en påfølgende behandling.

Initiering av NALT pre- og post-progresjon, stratifisert på region er presentert i Tabell 9. Flere pasienter mottok NALT før progresjonen var dokumentert i komparatorarmen (ca. 20 %) enn i intervensjonsarmen (ca. 5 %). De fleste av pasientene som mottok NALT før progresjon var dokumentert, hadde komplett respons (CR), delvis respons (PR) eller stabil sykdom (SD), mens et fåtall manglet tidligere responsvurdering.

Tabell 9. Oppsummering av NALT og IRC-vurdert PD-timing etter undergruppe.

Oppsummering av NALT og IRC-vurdert PD-timing etter undergruppe	**R-GemOx (n=91)**			**Glofit-GemOx (n=183)**		
	Europa (n=26)	**Nord-amerika (n=10)**	**Resten av verden (n=55)**	**Europa (n=62)**	**Nord-amerika (n=15)**	**Resten av verden (n=106)**
IRC-vurderte PFS-resultater (ITT-populasjon)	Pasienter med hendelse: 54 (59,3 %)			Pasienter med hendelse: 90 (49,2%)		
Totalt antall pasienter som mottok NALT	15 (57,7%)	4 (40,0%)	33 (60,0%)	18 (29,0%)	5 (33,3%)	23 (21,7%)
Pasienter som mottok NALT etter IRC-vurdert PD	9 (34,6%)	1 (10,0%)	23 (41,8%)	15 (24,2%)	4 (26,7%)	18 (17,0%)
Pasienter som mottok NALT før IRC-vurdert PD	6 (23,1%)	3 (30,0%)	10 (18,2%)	3 (4,8%)	1 (6,7%)	5 (4,7%)
Pasienter med CR	2 (7,7%)	1 (10,0%)	2 (3,6%)	2 (3,2%)	0	4 (3,8%)
Pasienter med PR	2 (7,7%)	1 (10,0%)	3 (5,5%)	0	1 (6,7%)	0
Pasienter med SD	2 (7,7%)	0	1 (1,8%)	0	0	1 (0,9%)
Pasienter med manglende tidligere responsvurdering	0	1 (10,0%)	4 (7,3%)	1 (1,6%)	0	0

PD= sykdomsprogresjon; CR= komplett respons; PR= partiell respons; SD= stabil sykdom

FDA gjennomførte en analyse som undersøkte regionale forskjeller i NALT (Tabell 10). Innen hver studiearm var andelen pasienter som mottok NALT sammenlignbar mellom asiatisk og ikke-asiatisk region (R-GemOx: 61 % respektive 55 % og Glofit-GemOx: 23 % respektive 30 %). Det var imidlertid regionale forskjeller i typen NALT som ble gitt, der en høyere andel pasienter i ikke-asiatisk region mottok ny/avansert behandling (CAR-T, SCT, TCE, ADC eller tefasitamab og lenalidomid).

Tabell 10. Oversikt over NALT per terapeutisk kategori per studiearm og region (9).

	NALT Therapeutic Categories					
	ADC	Tafasitamab+ lenalidomide	CAR-T	TCE	SCT	CAR-T, SCT, TCE, ADC, Tafasitamab+lenalidomide
R-GemOx Arm						
Non-Asian Region (n=42)[a]	4 (10%)	2 (5%)	9 (21%)	8 (19%)	1 (2%)	**17 (40%): +6 patients**
Asian Region (n=46)[a]	2 (4%)	0	3 (7%)	8 (17%)	0	11 (24%)
Glofit-GemOx Arm						
Non-Asian Region (n=89)[a]	10 (11%)	3 (3%)	7 (8%)	2 (2%)	0	**17 (19%): +12 patients**
Asian Region (n=83)[a]	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (2%)	5 (6%)

[a]all treated patients (excluding obinutuzumab-only)

Source: FDA analysis
Data Cut-off: 2024

3.5.3 DMPs vurdering

I en klinisk studie kan en ubalanse i påfølgende behandling mellom subpopulasjoner eller mellom armer påvirke tid-til-hendelse endepunktene.

I STARGLO-studien varierte tilgjengeligheten av NALT mellom regioner, og en høyere andel av pasientene i ikke-asiatisk region mottok ny/mer aktiv behandling som påfølgende behandling i studien. Hvilken type NALT som administreres kan ha betydning for totaloverlevelse (OS). DMP vurderer at det er mer relevant å se til tilgang på NALT i ikke-asiatiske regioner, da dette bedre reflekterer tilgjengeligheten i en europeisk kontekst, inkludert norsk klinisk praksis. Dette indikerer dermed at estimatene for total OS fra ikke-asiatisk populasjon, kan være mer relevante for norske forhold. Det er også verdt å merke seg at enkelte pasienter mottok NALT før progresjon var dokumentert, noe som førte til sensurering i PFS-analysen. Andelen pasienter med NALT før progresjon var betydelig høyere i komparator armen sammenlignet med intervensjonsarmen. Dette tyder på potensiell bias i en åpen studie, der behandlingsavgjørelser kan være påvirket av subjektive vurderinger. Denne biasen kan ha påvirket resultatene, særlig i komparatorarmen, og bør tas i betraktning ved vurdering av studiens resultater (se også kapittel 3.6).

Initiering av NALT før målt progresjon kan også føre til en underestimering av behandlingslengde sammenlignet med det som er forventet i klinisk praksis. Det var ingen regionale forskjeller i behandlingslengde i intervensjonsarmen. I komparatorarmen ble det imidlertid observert lengre behandlingsvarighet i ikke asiatisk-populasjon sammenlignet med asiatisk populasjon. Behandlingslengden i ikke-asiatisk populasjon samsvarer med den som forventes i norsk klinisk praksis, noe som styrker den eksterne validiteten av den ikke-asiatiske subpopulasjonen for norske forhold.

DMPs konklusjon om påfølgende behandling og seponering av studiebehandling
Påfølgende behandling kan påvirke tid-til-hendelse endepunkter, og i STARGLO-studien fikk noen pasienter påfølgende behandling før dokumentert progresjon, med en betydelig høyere andel i komparatorarmen (20 %) enn i intervensjonsarmen (5 %), noe som indikerer en potensiell bias som kan ha påvirket resultatene. Ny/avansert behandling ble gitt i ulik grad mellom regioner, sannsynligvis grunnet variasjoner i tilgang, og DMP vurderer at tilgang i Norge er mer sammenlignbar med den europeiske populasjonen/ ikke-asiatisk region enn RoW/ asiatisk region. Dette gjør at effektestimatene fra europeisk subgruppe/ ikke-asiatisk region er mer relevante for norske forhold, noe som også støttes av at behandlingslengden i komparatorarmen var lengre i ikke-asiatisk region og samsvarer med det som forventes i norsk klinisk praksis. Behandlingslengde i intervensjonsarmen var derimot ikke påvirket av regionale forskjeller. Regionale forskjeller og mulige bias bør derfor tas i betrakting ved vurdering av studiens resultater.

3.6 Kliniske utfallsmål

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 16.02.2024. Oppfølgingstiden for PFS og OS i STARGLO studien var omtrent 36 måneder.

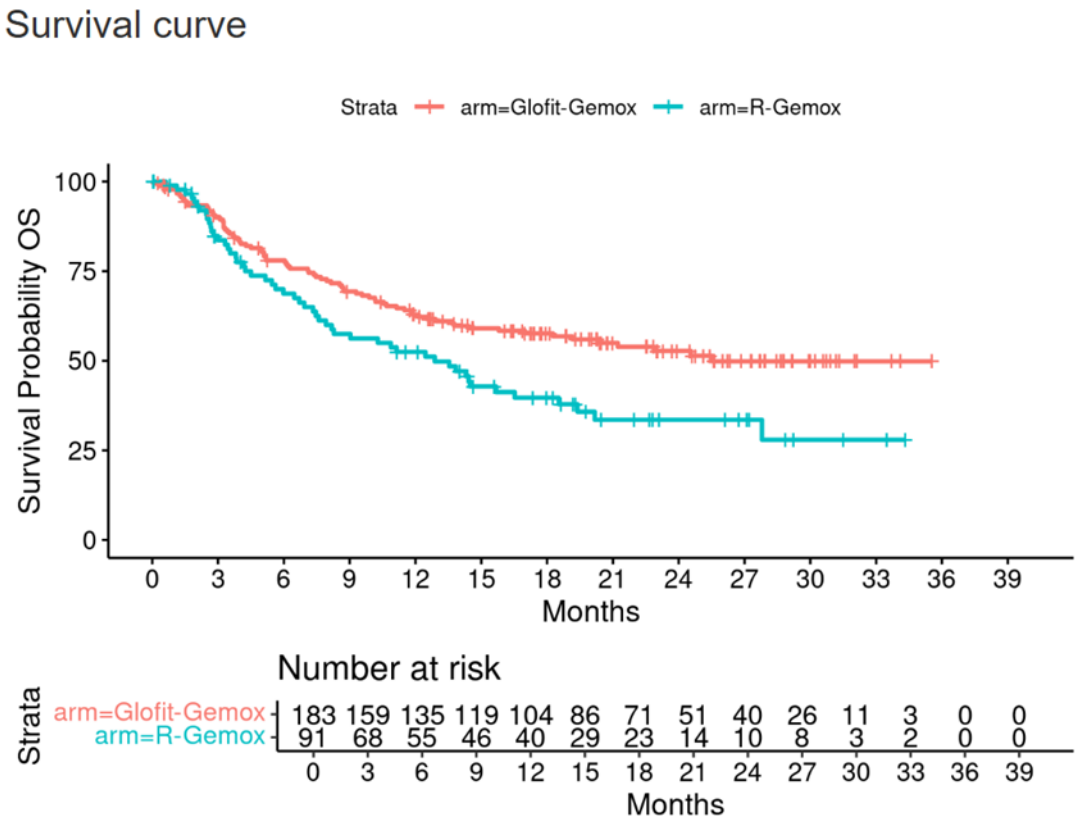
3.6.1.1 Totaloverlevelse (OS)

Totalpopulasjon

I ITT populasjonen viste behandling med glofitamab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (Glofit-GemOx) en signifikant reduksjon i hasard ratio (HR) for totaloverlevelse (OS) sammenlignet med

rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (R-GemOx). HR for OS var 0,62 (95 % KI: 0,43, 0,88) i ITT-populasjonen. Median totaloverlevelse blant pasienter som mottok Glofit-GemOx var 25,5 måneder (95 % KI: 18,3, NE), mens median OS blant pasienter behandlet med R-GemOx var 12,9 måneder (95 % KI: 7,9, 18,5). Forskjellen i median OS mellom behandlingsgruppene var 12,6 måneder.

Denne analysen ble utført ved en median oppfølgingstid på 22,5 måneder i intervensjonsarmen (Glofit-GemOx) og 19,7 måneder i komparatorarmen (R-GemOx). Roche forklarer forskjellen i median oppfølgingstid mellom behandlingsarmene med studieprotokollen, som spesifiserte at pasientene skulle følges enten til sykdomsprogresjon eller inntil to år etter avsluttet behandling. Flere pasienter i R-GemOx-armen opplevde progresjon, noe som resulterte i kortere oppfølgingstid for disse pasientene sammenlignet med Glofit-GemOx-armen, der flere pasienter forble progresjonsfrie frem til studiens avslutning.

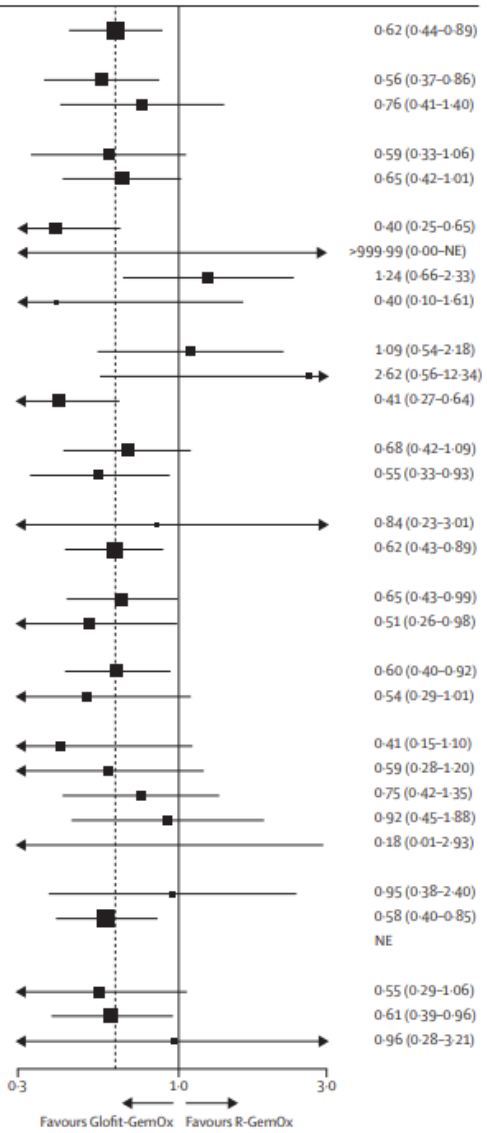


Figur 3. Kaplan-Meier plot av OS for ITT populasjonen fra STARGLO. Datakutt 16. februar 2024.

Subgrupper

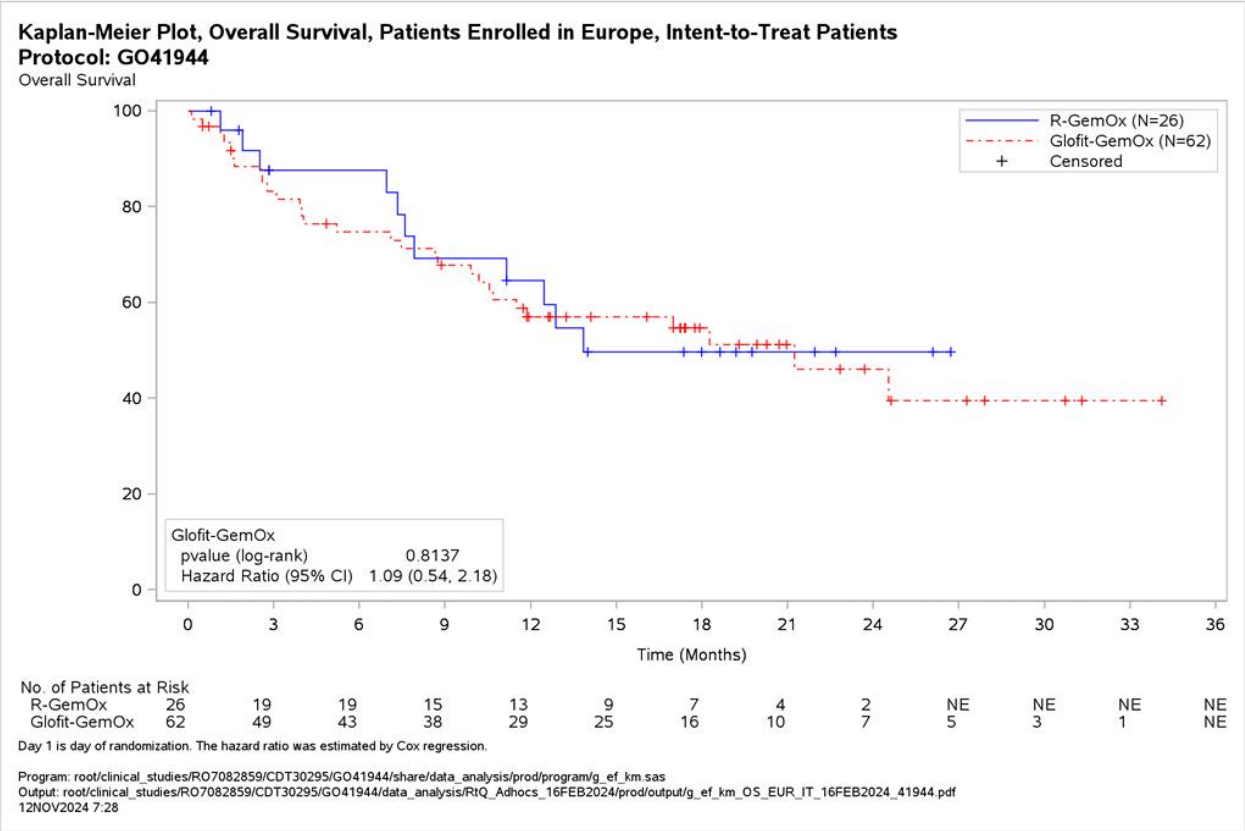
Utforskende subgruppeanalyser (Figur 4) viser relativt konsistente estimater for behandlingseffekt i ulike undergrupper med unntak av etnisitet (hvit), region (Europa og Nord Amerika) og ECOG status 2, der disse har en HR for OS på > 1.

	Total N	R-GemOx (n=91)			Glofit-GemOx (n=183)			HR (95% CI)
		n	Events	Median (months)	n	Events	Median (months)	
All patients	274	91	52	12·9	183	80	25·5	0·62 (0·44–0·89)
Sex								
Male	158	53	36	10·3	105	51	20·4	0·56 (0·37–0·86)
Female	116	38	16	20·2	78	29	NE	0·76 (0·41–1·40)
Age group (years)								
<65	102	35	19	9·0	67	29	NE	0·59 (0·33–1·06)
≥65	172	56	33	14·3	116	51	22·9	0·65 (0·42–1·01)
Race								
Asian	137	51	35	8·2	86	36	NE	0·40 (0·25–0·65)
Black or African American	3	1	0	NE	2	1	NE	>999·99 (0·00–NE)
White	115	33	13	27·8	82	39	18·3	1·24 (0·66–2·33)
Unknown	19	6	4	12·9	13	4	NE	0·40 (0·10–1·61)
Geographical region								
Europe	88	26	11	13·8	62	29	21·2	1·09 (0·54–2·18)
North America	25	10	2	NE	15	8	13·3	2·62 (0·56–12·34)
Asia or Australia*	161	55	39	8·3	106	43	NE	0·41 (0·27–0·64)
Number of previous lines of systemic therapy for diffuse large B-cell lymphoma								
1	172	57	28	15·7	115	44	NE	0·68 (0·42–1·09)
≥2	102	34	24	6·7	68	36	18·3	0·55 (0·33–0·93)
Previous CAR T-cell therapy								
Yes	21	8	4	27·8	13	6	13·7	0·84 (0·23–3·01)
No	253	83	48	12·9	170	74	NE	0·62 (0·43–0·89)
Relapsed or refractory to last line of therapy								
Refractory	166	54	36	7·5	112	61	11·9	0·65 (0·43–0·99)
Relapsed	108	37	16	27·8	71	19	NE	0·51 (0·26–0·98)
Refractory to first line of therapy								
Yes	153	47	34	7·3	106	59	10·2	0·60 (0·40–0·92)
No (relapsed)	121	44	18	27·8	77	21	NE	0·54 (0·29–1·01)
Total number of risk factors for IPI (derived)†								
Low (0–1)	61	13	6	NE	48	12	NE	0·41 (0·15–1·10)
Low–intermediate (2)	70	28	14	18·5	42	16	NE	0·59 (0·28–1·20)
High–intermediate (3)	79	30	20	14·3	49	26	21·2	0·75 (0·42–1·35)
High (4–5)	55	17	11	8·3	38	24	8·5	0·92 (0·45–1·88)
Unknown	9	3	1	0·6	6	2	NE	0·18 (0·01–2·93)
Bulky disease ≥10 cm								
Yes	37	14	7	11·1	23	13	12·0	0·95 (0·38–2·40)
No	236	76	45	13·5	160	67	NE	0·58 (0·40–0·85)
Unknown	1	1	0	NE	0	0	NE	NE
Cell of origin								
Germinal centre B cell	89	29	15	11·1	60	25	NE	0·55 (0·29–1·06)
Non-germinal centre B cell†	153	50	33	10·9	103	47	25·5	0·61 (0·39–0·96)
Unknown	32	12	4	20·2	20	8	NE	0·96 (0·28–3·21)

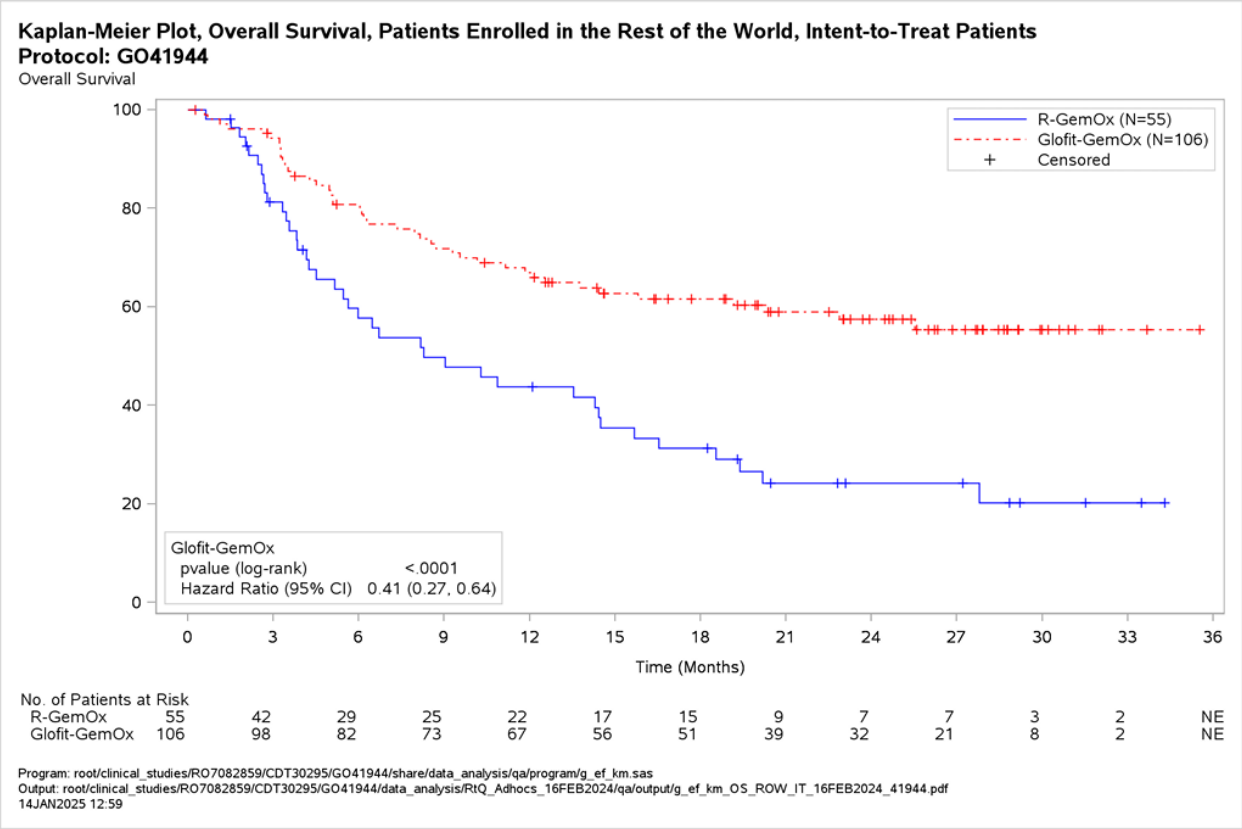


Figur 4. Forest-plot på OS resultater.

Basert på virkningsmekanismen til glofitamab og den lignende farmakologien på tvers av etnisitetsgrupper, vurderte EMA det som usannsynlig at etnisitet i seg selv utgjør en klar determinant for differensiell relativ effekt. Samtidig er etnisitet sterkt knyttet til region, og under utredningen av markedsføringstillatelsen gjennomførte EMA en analyse av regionale faktorer som potensielt kunne bidra til de observerte forskjellene i relative effektestimater.



Figur 5. Kaplan-Meier plot av OS for europeisk populasjon. Datakutt 16 februar 2024.



Figur 6. Kaplan-Meier plot av OS for RoW populasjonen. Datakutt 16. februar 2024.

Figur 5 og Figur 6 viser resultatene fra en utforskende subgruppeanalyse av totaloverlevelse (OS) hentet fra EMAs utredningsrapport. Analysene indikerer manglende effektfordel av behandlingen hos pasienter fra Europa (og Nord-Amerika, KM-plot ikke vist), med en hasard ratio (HR) over 1 for disse gruppene (se også Figur 4).

DMPs vurdering

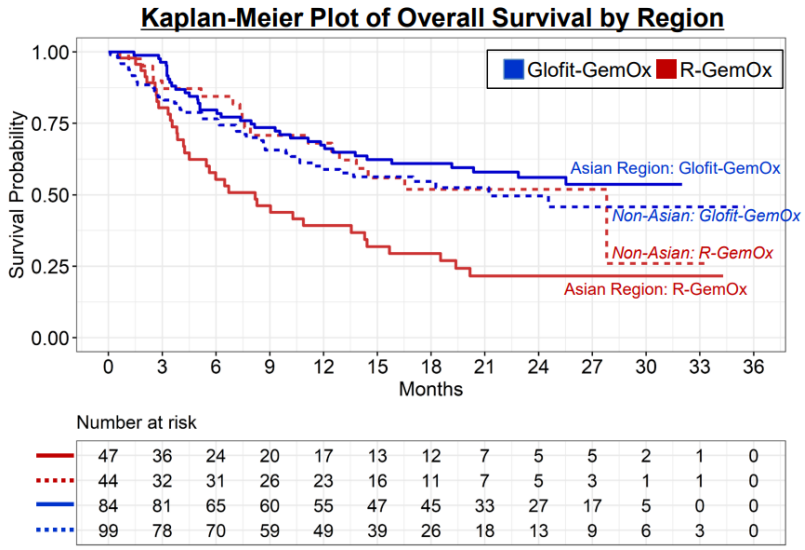
Totaloverlevelse (OS) var definert som et primært endepunkt i STARGLO-studien og anses som et relevant endepunkt for den aktuelle indikasjonen. På ITT-nivå ble hasardratioen (HR) for OS estimert til 0,62 (95 % KI: 0,43–0,88), et klinisk relevant og statistisk signifikant resultat. Ved første datakutt (mars 2023) ble det primære endepunktet oppnådd i ITT-populasjonen, og den oppdaterte analysen ved det andre datakuttet (april 2024) viste konsistente resultater med primæranalysen. DMP bemerker imidlertid at det er en høy grad av sensurering, spesielt i Glofit-GemOx-armen, noe som bidrar til usikkerhet rundt effekten over tid.

Utforskende subgruppeanalyser (Figur 4) viser relativt konsistente estimater for behandlingseffekt i ulike undergrupper, med unntak av pasienter fra hvit etnisitet og regionene Europa og Nord-Amerika, der HR for OS overstiger 1. For Asia og Australia (omtalt som RoW) er HR estimert til 0,41, som er lavere enn HR på ITT-nivå og kan indikere større relativ effekt i RoW-regionen. Samtidig er HR estimert til 1,09 for Europa og 2,62 for Nord-Amerika. Ved sammenligning av den europeiske populasjonen med RoW-populasjonen observeres det at Glofit-GemOx-armen viser en marginalt bedre effekt i RoW-populasjonen sammenlignet med den europeiske, mens R-GemOx-armen demonstrerer en markant redusert effekt i RoW-populasjonen sammenlignet med den europeiske. Dette indikerer at regionale forskjeller i effektstørrelsen drives av forskjellene i effekten observert i komparatorarmen på tvers av regioner. Publikasjoner som undersøkte R-GemOx behandlingen (11-14) baserer seg på en annen pasientpopulasjon enn den som vurderes i denne metodevurderingen ved at pasientene er blant annet sykere og er eldre, og publikasjoner av eldre dato, noe som kompliserer vurderingen av ekstern validitet i dagens landskap hvor ny/mer aktiv behandling er tilgjengelig.

EMA har i sin utredningsrapport (5) undersøkt effektestimatene for OS nærmere i europeisk og RoW-subgruppe (Figur 5 og Figur 6) og presentert KM for disse. Mens en forskjell i OS mellom intervensjons- og komparatorarmene kan observeres så tidlig som ved 3 måneder i RoW, krysser kurvene i den europeiske populasjonen. Antall pasienter i den europeiske subgruppen er imidlertid begrenset (n = 88) sammenlignet med antall pasienter i RoW-gruppen (n = 161). Med en 2:1 randomiseringsratio er det kun 26 pasienter i komparatorarmen fra den europeiske subgruppen, noe som ytterligere begrenser robustheten av resultatene i denne gruppen. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet, da antallet pasienter fra Europa og Nord-Amerika er begrenset, noe som kan påvirke robustheten av analysen. EMA løfter flere inter- og intra-regionale forskjeller i pasientkarakteristikker og behandlingspraksis som mulig forklaring til heterogenitet i effektstørrelse på tvers av region (se Kap 3.2 og 3.5). Blant annet ble det observert at pasienter som uttrykte at de ikke ønsket ASCT hadde bedre OS enn de som ikke hadde uttrykt det, noe som kan indikere at disse pasientene var i bedre allmenntilstand. Videre påpeker EMA at pasienters avslag på ASCT ser ut til å være knyttet til regionale forskjeller i prevalens og en skjev fordeling mellom behandlingsarmene, noe som kan ha bidratt til betydelig bias i studien. EMA fremhever også at praksis rundt ASCT kan variere betydelig mellom regioner, noe som ytterligere kompliserer tolkningen av resultatene.

FDA har gjennomført en liknende analyse (9) der ITT-populasjonen ble delt inn i to regionale grupper: ikke-asiatisk region (143 pasienter) og asiatisk region (131 pasienter). De regionale effektforskjellene observert i EMAs analyse gjenspeiles også her, med estimert HR for OS på 1,06 (95 % KI: 0,61–1,84) i den ikke-asiatiske regionen og 0,39 (95 % KI: 0,25–0,65) i den asiatiske regionen. I den ikke-asiatiske regionen overstiger HR verdien 1, noe som indikerer at komparatorarmen kan ha bedre effekt enn intervensjonsarmen i denne regionen. DMP vurderer at NALT, som kan påvirke HR estimatene, i ikke-

asiatisk region er representativ for norsk klinisk praksis, og viser HR som ikke er justert for NALT. FDA påpeker at inkonsistensen mellom regionale forskjeller og ITT-resultatene gjelder både ved det første og det andre datakuttet (Figur 7), samt flere endepunkter. Fordelingen mellom asiatiske og ikke-asiatiske pasienter er balansert i FDAs analyse, noe som reduserer relevansen av argumentet om få pasienter eller tilfeldigheter som en forklaring på de observerte forskjellene. DMP bemerker at de betydelige forskjellene i OS mellom regioner reiser spørsmål om robustheten av ITT-resultatene og deres overførbarhet til norske forhold.



OS	Non-Asian Region	
	Glofit-GemOx N=99	R-GemOx N=44
Median OS	21.2 mo	27.8 mo
HR (95%CI)	**1.06 (0.61, 1.84)**	

OS	Asian Region	
	Glofit-GemOx N=84	R-GemOx N=47
Median OS	NE	8.2 mo
HR (95%CI)	**0.39 (0.25, 0.63)**	

Source: FDA analysis; Data Cutoff: Feb 2024

Figur 7. Kaplan-Meier plot for OS fra STARGLO, stratifisert på region (9).

FDA brukte en regresjonsmodell for å undersøke om det var en interaksjon mellom behandlingsarm og region på flere viktige endepunkter: OS, PFS, CR-rate og ORR (Tabell 11). En slik analyse vurderer om effekten av behandlingen varierer mellom regioner, altså om behandlingen fungerer bedre eller dårligere i én region sammenlignet med en annen. Resultatene fra analysen viste at interaksjonstermen mellom behandlingsarm og region var statistisk signifikant på alle de nevnte endepunktene, med unntak av CR. Dette indikerer at effekten av behandlingen på disse endepunktene ikke var lik på tvers av regionene. Variasjonene kan skyldes en rekke faktorer, som ulikheter i pasientkarakteristika, NALT, variasjoner i hvordan behandlingen gis, eller andre regionale forskjeller som påvirker behandlingsutfallet.

Tabell 11. Regresjonsmodell med Arm*Region interaksjonsterm (9)

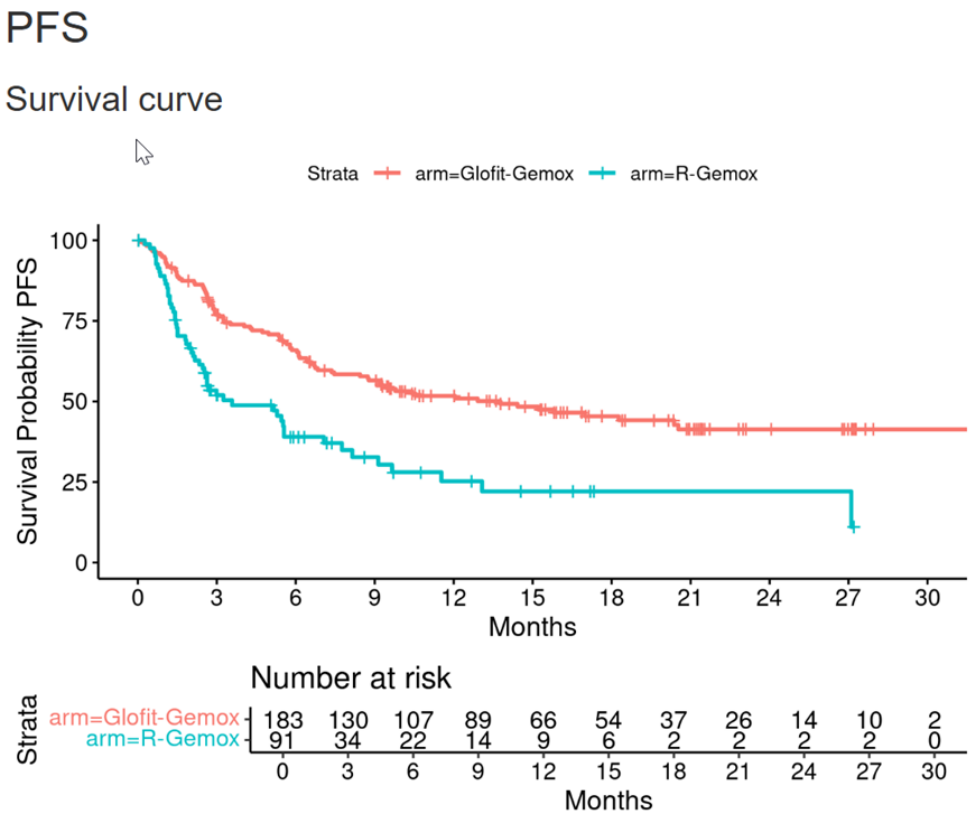
Endpoint	Asian Region (Glofit-GemOx vs R-GemOx)	Non-Asian Region (Glofit-GemOx vs R-GemOx)	p-value[a]
OS	HR: 0.39 (95% CI: 0.25, 0.63)	HR: 1.06 (95% CI: 0.61, 1.84)	0.0081
PFS	HR: 0.25 (95% CI: 0.15, 0.41)	HR: 0.81 (95% CI: 0.48, 1.35)	0.0006
CR Rate	61% vs 17%	57% vs 34%	0.0612
ORR	71% vs 26%	66% vs 57%	0.0036

[a]Limitations of testing for interaction term: study not designed/powered to test interaction, post-hoc analysis not adjusted for multiplicity and/or does not account for testing of other subgroups
Source: FDA Analysis, Data cutoff: Feb 2024

DMPs konklusjon om vurdering av resultater på totaloverlevelse (OS)
Resultatene for totaloverlevelse (OS) viser en statistisk signifikant forbedring i ITT-populasjonen med Glofit-GemOx sammenlignet med R-GemOx. Samtidig er det betydelige regionale forskjeller i effekten, der resultatene fra europeiske og ikke-asiatiske subgrupper ikke indikerer noen effektfordel for Glofit-GemOx sammenlignet med R-GemOx. Mulige årsaker til heterogeniteten i effektestimater på tvers av region, kan være interregionale forskjeller i baselinekarakteristikker og etterfølgende behandling, kombinert med utfordringer knyttet til intern validitet. Blant annet ble det, i asiatisk populasjon, observert en ubalanse i ufordelaktige baselinekarakteristikker til fordel for intervensjonsarmen. Videre var avgjørelser om initiering av NALT trolig informative, der en større andel pasienter i komparatorarmen påbegynte ny behandling før dokumentert sykdomsprogresjon. Disse forskjellene, svekker robustheten og overførbarheten av ITT-resultatene til norsk klinisk praksis.

3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

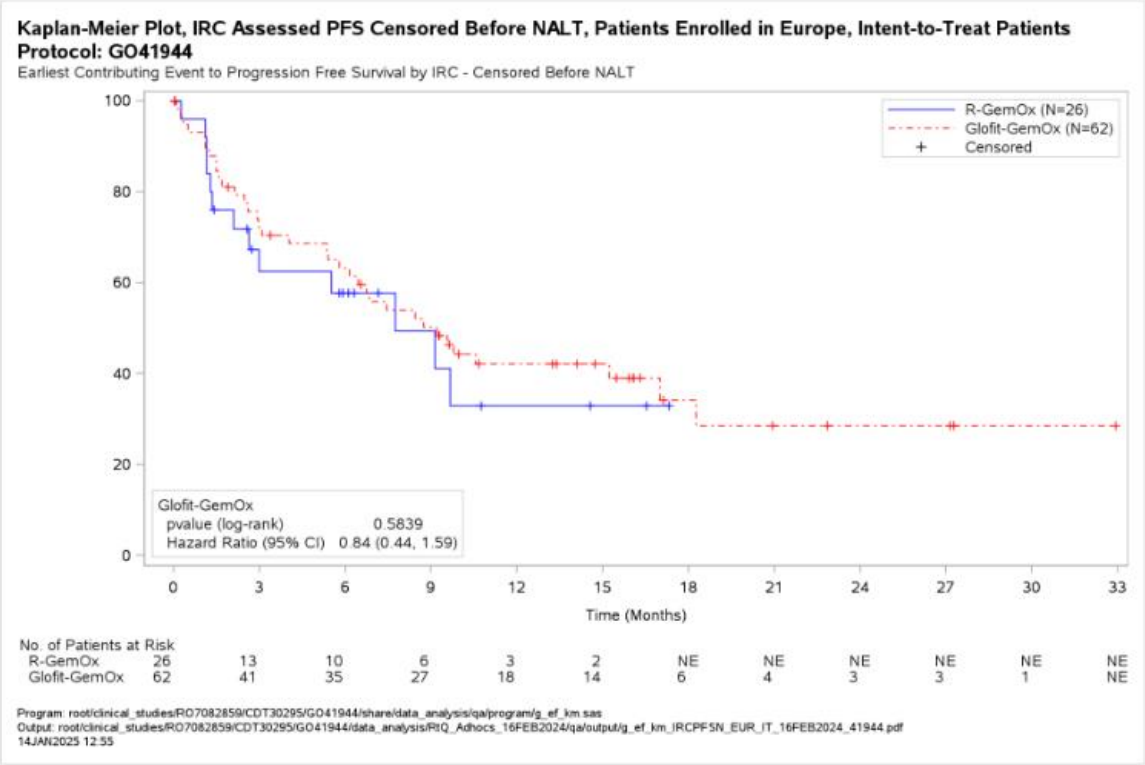
Totalpopulasjon
Behandling med Glofit-GemOx resulterte i en signifikant reduksjon i hasard ratio (HR) for sykdomsprogresjon eller død sammenlignet med R-GemOx i ITT-populasjonen (HR: 0,40, 95 % KI: 0,28, 0,57). Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 13,8 måneder (95 % KI: 8,7, 20,5) for pasienter behandlet med Glofit-GemOx, sammenlignet med 3,6 måneder (95 % KI: 2,5, 7,1) for pasienter behandlet med R-GemOx. Forskjellen i median PFS mellom behandlingsgruppene var 10,2 måneder. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for PFS i ITT-populasjonen var 16,3 måneder (95 % KI: 15,3, 20,1) i Glofit-GemOx-armen og 8,6 måneder (95 % KI: 5,9, 14,6) i R-GemOx-armen.



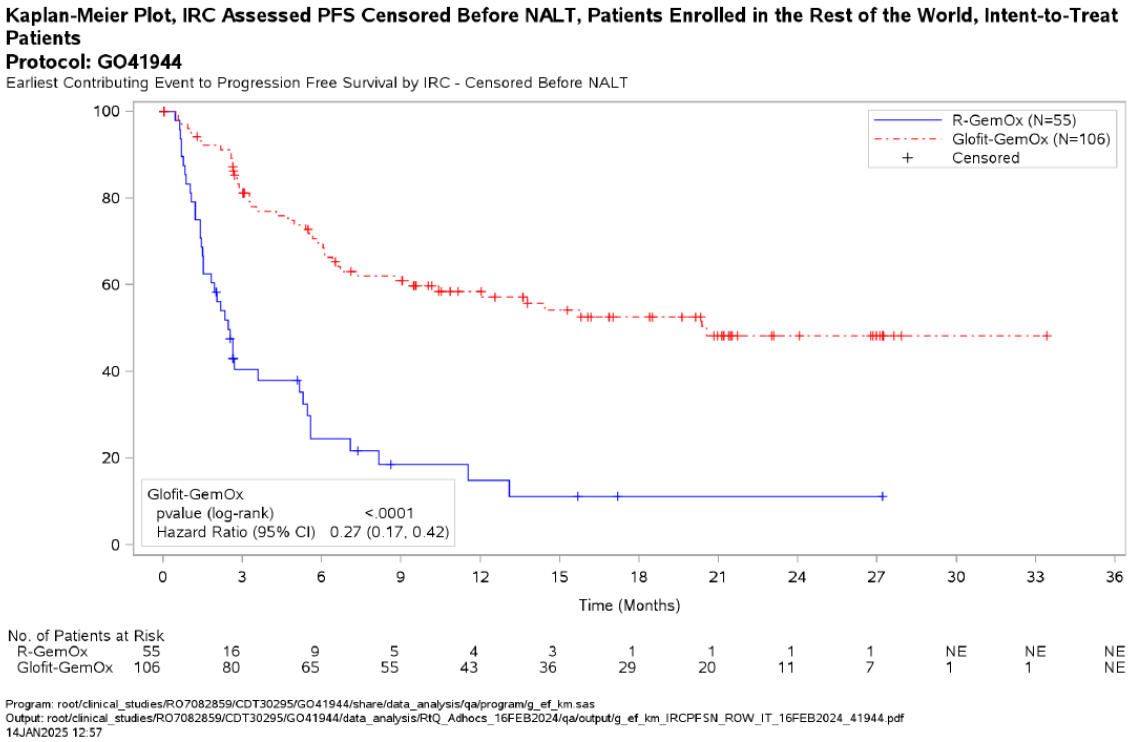
Figur 8. Kaplan-Meier plot av PFS for ITT populasjonen fra STARGLO. Datakutt 16 februar 2024

Subgrupper

Som for OS viser resultatene fra en post-hoc-subgruppeanalyse av PFS (Figur 9 og Figur 10), hentet fra EMAs utredningsrapport, at effekten av behandlingen kan være forskjellig mellom pasienter fra Europa og RoW.



Figur 9. Kaplan-Meier plot av PFS for europeisk populasjon. Datakutt 16 februar 2024.



Figur 10. Kaplan-Meier plot av PFS for RoW populasjonen. Datakutt 16. februar 2024.

DMPs vurdering

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var definert som et sekundært endepunkt i STARGLO-studien. Selv om studien hadde et åpent design, ble endepunktet vurdert av en blindet, uavhengig vurderingskomité (IRC). Resultater på ITT-nivå viste en statistisk signifikant reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død med 60 % (HR: 0,40; 95 % KI: 0,28, 0,57).

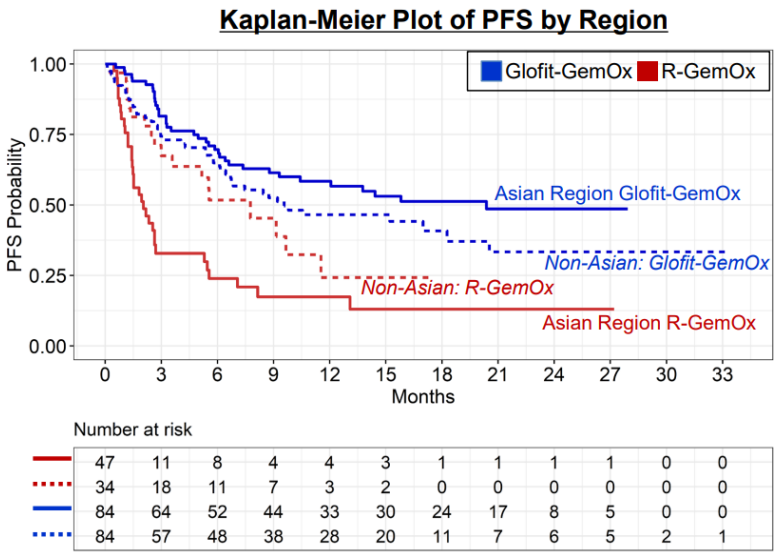
En svakhet ved PFS-resultatene er at pasienter kunne motta påfølgende behandling (NALT) før sykdomsprogresjon ble dokumentert. PFS måler tiden fra behandlingsstart til enten progresjon eller død (eller til sensureringstidspunktet). Når pasienter sensureres ved oppstart av NALT før de opplever progresjon, avsluttes observasjonen av deres progresjonsfrie tid. En skjevfordeling av pre-progresjon NALT hendelser til komparatorarmen kan føre til en overestimering av PFS, da man ikke fanger opp den reelle tiden disse pasientene forble progresjonsfrie. Risikoen for en slik selektiv effekt er særlig høy i åpne studier, der utprøver er klar over hvilken behandling pasienten mottar. Dette kan påvirke tidspunktet for initiering av NALT, eller hvordan progresjon vurderes, noe som kan introdusere ytterligere skjevheter i resultatene. Tidspunktet for oppstart av NALT og typen NALT som administreres kan derfor ha påvirket både PFS og OS. Dette bør imidlertid ikke påvirke CR, men her ble det også observert regionale forskjeller (Tabell 11). Som ved OS, er det observert regionale forskjeller i PFS-resultater. For den europeiske subgruppen ble HR estimert til 0,84 (95 % KI: 0,44, 1,59), mens HR for RoW-gruppen ble estimert til 0,27 (95 % KI: 0,17, 0,42). I tråd med OS-analysen kompliseres tolkningen av at resultatene stammer fra post-hoc subgruppeanalyser i populasjoner med begrenset utvalgsstørrelse.

FDA har også utført analyser av PFS-resultatene på samme måte som ved OS (Figur 11). Funnene var konsistente med EMAs analyse, ved at forskjeller i relativ effekt ble observert mellom pasienter fra den asiatiske regionen og den ikke-asiatiske regionen. I FDA-analysen ble HR for PFS estimert til 0,81 (95 % KI: 0,48, 1,35) for den ikke-asiatiske regionen og 0,25 (95 % KI: 0,15, 0,41) for den asiatiske regionen. FDA brukte en regresjonsmodell for å undersøke om det var en interaksjon mellom behandlingsarm og region, og analysen viste signifikante resultater for PFS. Dette indikerer at effekten av behandlingen på PFS ikke var lik på tvers av regionene.

PFS	Non-Asian Region	
	Glofit-GemOx N=99	R-GemOx N=44
Median PFS	9.2 mo	7.8 mo
HR (95%CI)	**0.81 (0.48, 1.35)**	

PFS	Asian Region	
	Glofit-GemOx N=84	R-GemOx N=47
Median PFS	20.4 mo	2.0 mo
HR (95%CI)	**0.25 (0.15, 0.41)**	

Source: FDA analysis; Data Cutoff: Feb 2024



Figur 11. Kaplan-Meierplot av PFS fra STARGLO, stratifisert på region (9).

FDA utførte også en analyse av tidspunktet for den første responsvurderingen i STARGLO-studien. Kliniske studier som ikke er tilstrekkelig blindet, kan være spesielt utsatt for vurderingsbias, der endringer i pasientens kliniske tilstand kan føre til ikke-planlagte vurderinger av sykdomsstatus. En ubalanse mellom studiearmene i slike tidlige evalueringer kan introdusere deteksjonsbias, noe som igjen kan resultere i feilaktige konklusjoner om behandlingsforskjeller. FDAs analyse avdekket ingen tydelige forskjeller mellom armene i ikke-asiatisk region. I asiatisk region var imidlertid andelen med tidlig responsvurdering (før interimvurderingen etter syklus 4) betydelig større i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen. Denne forskjellen kan ha påvirket PFS-resultatene i komparatorarmen negativt for den asiatiske regionen, og dermed bidratt til en overestimering av behandlingseffekten i denne regionen.

Tabell 12. Oversikt over tidspunkt for første responsvurdering (9).

Assessment Timing	Glofit-GemOx		R-GemOx	
	Asian Region (N=76)	Non-Asian Region (N=82)	Asian Region (N=39)	Non-Asian Region (N=37)
Earlier	17%	20%	**56%**	**22%**
Cycle 4 IR	54%	48%	31%	57%
Later	29%	33%	13%	22%

DMPs konklusjon om vurdering av resultater på progresjonsfri overlevelse (PFS)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) viser en statistisk signifikant reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død med Glofit-GemOx sammenlignet med R-GemOx på ITT-nivå. Som for OS er det store regionale forskjeller i relative effektestimater, der effektfordelen observert i ITT populasjonen ser ut til å være drevet av effektstørrelsen i asiatisk populasjon. Det er, som påpekt over, flere mulige forklaringer til heterogeniteten i effektstørrelse. PFS-resultatene påvirkes av ubalansen mellom armer i baselinekarakteristikker, informativ sensurering for NALT-initiering, deteksjonsbias i PFS analysen og regionale forskjeller i pasientkarakteristikker samt etterfølgende behandling, som illustrert ved subgruppeanalyser. Manglende effektfordel for ikke-asiatisk populasjon på tvers av endepunkter og subpopulasjoner (EU, USA, Australia) skaper usikkerhet rundt relevansen av funnene fra ITT populasjonen for norsk klinisk praksis.

3.6.2 Oppsummert usikkerhet

I STARGLO-studien ble det observert en klinisk relevant og statistisk signifikant effekt til fordel for Glofit-GemOx sammenlignet med R-GemOx. Det er imidlertid usikkert i hvilken grad effektstørrelsen observert i ITT populasjonen er representativ for norske forhold. Den største bekymringen er relatert til effektestimatene i ikke-asiatisk populasjon, der det på tvers av endepunkter mangler en entydig effektfordel for intervensjonsarmen over komparatorarmen. Tolkingen av resultater i de regionale subpopulasjonene kompliseres av den begrensede utvalgsstørrelse, post-hoc definisjon av subgruppeanalyser og manglende stratifisert randomisering per region. Det er imidlertid flere faktorer som potensielt kan ha bidratt til heterogenitet i effektestimater på tvers av regioner. Disse inkluderer problemer knyttet til studiens interne validitet (suboptimal dosering av komparator, ubalanse i ufordelaktige pasientkarakteristikker til fordel for intervensjonsarmen, informativ sensurering i PFS analysen og deteksjonsbias introdusert ved tidlig responsvurdering i komparator armen i asiatisk region) og eksterne validitet (regionale forskjeller i baselinekarakteristikker, inklusjonskriterier, tidligere behandlinger, årsaker til at pasientene ble vurdert uegnet for ASCT og etterfølgende behandlingstilbud). Potensiell betydning av disse for den relative effekten av Glofit-GemOx over R-GemOx er oppsummert under, mens de viktigste årsakene slik tabulert av FDA, er vist i Tabell 13.

- **Generaliserbarhet av ITT- populasjonen til norsk klinisk praksis:** ITT-populasjonen i STARGLO-studien skiller seg fra den norske målpopulasjonen på flere områder. Pasientene i studien var generelt yngre og hadde bedre funksjonsstatus (ECOG 0–1), mens man i Norge forventer en eldre og mer skrøpelig pasientgruppe. I tillegg inkluderte STARGLO pasienter som avslo ASCT, noe som ikke samsvarer med europeiske retningslinjer, hvor uegnethet for ASCT primært avgjøres av medisinske årsaker. Dette kan ha resultert i inkludering av friskere pasienter enn det som er typisk i norsk praksis. Videre var pasienter aktuelle for CAR-T-behandling ikke ekskludert i studien. I norsk klinisk praksis vil disse pasientene motta CAR-T framfor den behandlingen som metodevurderes her. Samlet sett fremstår ITT-populasjonen som friskere enn den norske målpopulasjonen, noe som kan ha betydning for overførbarheten av resultatene.

- **Skjevheter i pasientkarakteristikker mellom behandlingsarmer i ITT populasjonen:** Selv om STARGLO-studien var randomisert, var det ubalanser mellom intervensjons- og komparatorarmene i ITT-populasjonen. En høyere andel pasienter med ufordelaktige sykdomskarakteristikker, som høyere ECOG-score og mer avansert sykdom, ser ut til å ha vært fordelt til komparatorarmen. Dette kan være til ulempe for komparatorarmen, og kan ha ført til en skjevhet som overestimerer den relative effekten.

- **Regionale forskjeller i pasientkarakteristikker:** Baselinekarakteristikker i STARGLO-studien viser betydelige forskjeller mellom pasienter fra Europa og resten av verden (RoW), med hovedsakelig asiatiske pasienter. Pasienter fra RoW var generelt yngre og hadde bedre funksjonsstatus (ECOG 0–1) enn pasienter fra Europa. I Tyskland og Frankrike ble studieprotokollen justert slik at pasienter som var aktuelle for CAR-T-behandling ble ekskludert. Dette gjør den europeiske subgruppen mer representativ for pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, hvor CAR-T er en etablert behandlingsmulighet for spesifikke pasientgrupper. Det var også forskjeller i tilnærmingen til ASCT: pasienter fra RoW hadde en høyere andel som aktivt avslo ASCT, mens pasienter fra Europa oftere ble ekskludert fra ASCT basert på medisinske vurderinger. Den europeiske subgruppen samsvarer derfor bedre med den pasientpopulasjonen som forventes å bli behandlet i Norge, både når det gjelder alder, funksjonsstatus, sykdomsstadium og behandlingshistorikk, samt tilgangen til ASCT og CAR-T. Effektestimatene fra europeisk/ikke-asiatisk region kan derfor være mer representative for norske pasienter..

- **Skjevheter i pasientkarakteristikker mellom behandlingsarmer i regionale subgrupper:** I STARGLO-studien ble skjevheter i pasientkarakteristikker mellom behandlingsarmene observert i ITT-populasjonen ytterligere forsterket i RoW-gruppen. I denne subpopulasjonen hadde komparatorarmen en høyere andel pasienter med ufordelaktige sykdomskarakteristikker (Ann Arbor stadium III-IV), høyere IPI-score (3-5), større sykdomsmengde og høy sykdomsbyrde («bulky disease»). Samtidig var pasienter med ECOG 1 overrepresentert i intervensjonsarmen. Pasienter som hadde avslått ASCT var nesten utelukkende inkludert i RoW-populasjonen, med en større andel randomisert til intervensjonsarmen. Utforskende analyser fra EMA indikerte at pasienter som avslo ASCT hadde lengre totaloverlevelse (OS), noe som antyder at de var i bedre helsetilstand enn pasienter ekskludert fra ASCT av medisinske årsaker. Samlet sett vurderes skjevhetene i baseline-karakteristikker i RoW-populasjonen som betydelige og til fordel for intervensjonsarmen, noe som sannsynligvis har bidratt til en overestimering av relativ effekt i denne subpopulasjonen. Den europeiske subpopulasjonen hadde et mindre utvalg, noe som gjorde den sensitiv for små forskjeller mellom behandlingsarmene. Til tross for dette fremsto baselinekarakteristikkene i den europeiske populasjonen som relativt godt balansert og effektestimatene fra den europeiske subgruppen anses derfor mindre påvirket av skjevheter i pasientkarakteristika sammenlignet med ITT- og RoW-populasjonene.

- **Behandlingsregimet for komparator:** I STARGLO-studien ble komparatorarmen behandlet med rituksimab i kombinasjon med GemOx (R-GemOx), administrert med en sykluslengde på 21 dager. I norsk klinisk praksis er 21 dagers sykluslengde vanligvis forbeholdt pasienter med redusert toleranse. EMA bemerket at studiepopulasjonen generelt var friskere enn gjennomsnittet av pasienter med tilbakefall i klinisk praksis og at den lengre sykluslengden i komparatorarmen derfor kan ha resultert i lavere behandlingsintensitet, noe som kan ha påvirket effekten av komparatorbehandlingen negativt.

- **Påfølgende behandling og behandlingslengde:** I STARGLO-studien fikk pasienter med sykdomsprogresjon påfølgende behandling, men enkelte pasienter mottok også slik behandling før progresjon var dokumentert. Disse pasientene ble sensurert fra PFS-analysen. Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling før dokumentert progresjon var betydelig høyere i komparatorarmen (ca. 20 %) enn i intervensjonsarmen (ca. 5 %). I en åpen studie kan dette tyde på en potensiell bias, da behandlingsavgjørelser kan ha vært påvirket av subjektive vurderinger, særlig siden de fleste pasientene som mottok påfølgende behandling var i respons på tidspunktet for behandlingsskiftet. En slik bias kan ha påvirket resultatene til fordel for intervensjonsarmen. Den totale behandlingslengden i intervensjonsarmen var konsistent på tvers av regioner, mens det ble observert regionale forskjeller i behandlingslengde i komparatorarmen (median 1,1 måneder vs. 3,1 måneder i hhv. asiatisk region og ikke-asiatisk populasjon). En høyere andel (56 %) i komparatorarmen i asiatisk region gjennomgikk responsvurdering tidligere enn angitt i studieprotokollen, mens andelen var lavere i den ikke- asiatiske regionen (22 %). Dette kan ha introdusert bias i PFS-analysen til fordel for intervensjonsarmen. Behandlingslengden i komparatorarmen for den ikke-asiatiske populasjonen samsvarer med det som forventes i norsk klinisk praksis, noe som styrker den eksterne validiteten til denne subpopulasjonen for norske forhold.

- Tilgjengeligheten av påfølgende behandling varierer mellom regioner, og hvilken type påfølgende behandling som administreres kan ha betydning for OS. En høyere andel av pasientene i ikke-asiatisk region mottok ny/mer aktiv behandling som påfølgende behandling i studien og dette kan ha bidratt til vesentlig bedre totaloverlevelse i komparatorarmen i ikke- asiatisk region sammenliknet med komparatorarmen i asiatisk region. DMP vurderer at det er mer relevant å se til tilgang på påfølgende behandling i ikke-asiatiske regioner, da dette bedre reflekterer tilgjengeligheten i en europeisk kontekst, inkludert norsk klinisk praksis. Dette innebærer at estimatene for total OS fra den ikke-asiatiske populasjonen trolig er mer relevante for norske forhold.

Tabell 13. Oppsummering av regionale forskjeller i STARGLO-studien (9).

Factors	Difference		Asian Region (48% ITT)	Non-Asian Region (52% ITT)
Treatment effect on outcomes	OS Hazard Ratio		0.39 (0.25, 0.63)	1.06 (0.61, 1.84)
	PFS Hazard Ratio		0.25 (0.15, 0.41)	0.81 (0.48, 1.35)
	CR difference		44% (27, 60)	22% (4, 41)
	ORR difference		46% (28, 63)	9% (-10, 28)
	Interaction test		p-value <0.05 for OS, PFS, ORR	
Patient and Disease factors	Demographics	Age	Median age 62y, 21%>65y	Median age 71y, 55%>65y
		Race/ethnicity	100% Asian/2% Hispanic	80% White/4% Asian/9%Hispanic
	Disease	Early relapse	81%	64%
		ABC-DLBCL	70% (49% tested)	42% (68% tested)
	Treatment history	Prior therapy	2% CART,13% lenalidomide, 15%other	13% CART,3% lenalidomide, 2% other
		Transplant refusal	65%	7%
Healthcare System and Trial Factors	Treatment Duration (R-GemOx)		1.1 months	3.1 months
	Early Assessments (R-GemOx)		56%	22%
	"Novel" NALT (R-GemOx)		24% (7% CAR-T)	40% (21% CAR-T)

www.fda.gov Abbreviations: OS: Overall survival; PFS: Progression-free Survival; Complete Response Rate ; ORR: Overall Response Rate; GemOx: Gemcitabine, Oxaliplatin; R: Rituximab; y: Years; ABC-DLBCL: Activated B-cell Like Diffuse Large B-cell Lymphoma 99

3.7 Ressursbruk og kostnader i innsendt dokumentasjon

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Roche sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellene under oppsummerer forutsetningene Roche har lagt til grunn i sin innsending for beregning av legemiddelkostnad av Glofit-GemOx og R-GemOx.

Tabell 14. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: innsendt dokumentasjon) DMP har oppdatert prisene.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose	Kostnad pr. pakning (NOK)
Glofitamab	Hetteglass 2,5 ml	2,5 mg	9 815
	Hetteglass 10 ml	10 mg	38 567
Rituksimab	Hetteglass 2 x 10 ml	100 mg	3 229
	Hetteglass 50 ml	500 mg	8 028
Gemcitabin	Hetteglass 5,26 ml	38 mg/ml	310
	Hetteglass 26,3 ml	38 mg/ml	1 427
Oksaliplatin	Hetteglass 10 ml	5 mg/ml	1 799
	Hetteglass 20 ml	5 mg/ml	3 568
Obinutuzumab	Hetteglass 40 ml	1000 mg	33 365

Tabell 15 er en fremstilling av sykluskostnader for behandling sendt inn av Roche. Obinutuzumab administreres kun for intervensjonsarmen, og kun i forkant av første behandling (syklus 1). Dosen med glofitamab trappes opp i løpet av de første tre ukene/den første syklusen slik at kostnadene er lavere for de første to dosene i syklus 1, og deretter er kostnaden lik for påfølgende sykluser. For komparatorarmen er sykluskostnadene like gjennom hele behandlingsforløpet.

Legemiddelkostnaden per behandlingssyklus vist i Tabell 15 er kostnaden for planlagt dose i henhold til protokoll, beregnet ved bruk av individuelle pasientkarakteristikker (BSA) fra STARGLO-studien. Det antas ingen hetteglassdeling, slik at svinn er medregnet.

Tabell 15. Dosering og legemiddelkostnad per behandlingssyklus for intervensjon og komparator (kilde: innsendt dokumentasjon). DMP har oppdatert prisene.

Behandling	Dose	Uke	Legemiddelkostnad per behandlingssyklus (21 dager) (NOK, maksimal AUP uten mva.)
Glofit-GemOx			
Obinutuzumab pre-behandling	1000 mg	Uke 1	33 365
Glofitamab	2,50 mg	Uke 2	9 815
	10 mg	Uke 3	38 567
	30 mg	/ 3 uker	115 702
Gemcitabin	1000 mg, mg/m²	/ 3 uker	2 683
Oksaliplatin	100 mg, mg/m²	/ 3 uker	7 072
R-GemOx			
Rituksimab	375 mg, mg/m²	/ 3 uker	11 283
Gemcitabin	1000 mg, mg/m²	/ 3 uker	2 683
Oksaliplatin	100 mg, mg/m²	/ 3 uker	7 072

DMPs vurdering

Legemiddelkostnadene sendt inn av Roche er levert i henhold til DMPs retningslinjer.

Legemiddelet rituksimab har siden Roche sin innlevering fått ny maksimalpris (gyldig fra 01.08.25). DMP oppdaterer prisene slik at de er i samsvar med nyeste maksimalpris, som er henholdsvis 3 229 NOK og 8 028 NOK (maks AUP uten mva.) for pakninger med størrelse 2 x 10 ml og 50 ml.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn de samme legemiddelkostnadene som Roche, men oppdaterer kostnad for rituksimab til maksimalpris gjeldende fra 01.08.25.

3.7.2 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Tabell 16. Andel pasienter fordelt på registrerte uønskede hendelser av Grad ≥ 3 i STARGLO-studien (kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønsket hendelse	Glofit-GemOx (%)	R-GemOx (%)
Økt alanin-aminotransferase (ALAT)	3	0
Anemi	13	6
Økt aspartat-aminotransferase (ASAT)	2	0
Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS, grad 3)	2	0
Diaré	2	0
Febril nøytropeni	3	0
Redusert antall lymfocytter	10	0
Redusert antall nøytrofile	22	10
Nøytropeni	14	7
Lungebetennelse	4	0
Redusert antall blodplater	18	9
Blodplatemangel	17	7
Redusert antall hvite blodceller	16	7

Totale ukentlige kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser per pasient er 1 863 NOK for pasienter i intervensjonsarmen, og 1 406 NOK for pasienter i komparatorarmen. Kostnadene er hentet fra Innsatsstyrt finansiering (ISF, DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer) (16) og DMPs enhetskostnadsdatabase (17). Utregning av kostnad for behandling av CRS er basert på beregningen av samme kostnad i DMPs metodevurdering av Yescarta (18).

DMPs vurdering

I STARGLO-studien ble det observert en høyere frekvens av bivirkninger, inkludert alvorlige bivirkninger, dødsfall relatert til bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering av behandlingen i Glofit-GemOx-armen sammenlignet med R-GemOx. Eksponeringen var lengre i Glofit-GemOx-armen, noe som delvis kan forklare den ugunstige sikkerhetsprofilen sammenlignet med GemOx. De medisinske fagekspertene ble forelagt andelen pasienter som opplevde uønskede hendelser av Grad ≥ 3 i STARGLO-studien. De spilte inn at typen uønskede hendelser er de samme som oppleves ved behandling med R-GemOx i norsk klinisk praksis, men at andelen pasienter i komparatorarmen som opplever uønskede hendelser virker noe lave. Dette er en vanlig observasjon i kliniske studier, da studiepopulasjoner som regel er friskere enn pasientpopulasjonen i klinisk praksis.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene anser DMP det som sannsynlig at frekvensene, og dermed kostnadene, av uønskede hendelser ved behandling med både Glofit-GemOx og R-GemOx er noe

underestimert i forhold til hva som kan forventes i norsk klinisk praksis. DMP har ikke grunnlag for å anta at det vil være betydelige forskjeller mellom graden av underestimering i intervensjons- og komparatorarmen, og antar derfor at kostnadsforholdet vil forholde seg relativt stabilt selv ved en høyere frekvens av uønskede hendelser i begge behandlingsarmer.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP har ikke inkludert kostnader knyttet til behandling av uønskede hendelser i beregningen av behandlingskostnader. DMP har likevel vurdert kostnadene sendt inn av Roche, og forventer at kostnadene knyttet til behandling av uønskede hendelser vil være noe høyere ved behandling med Glofit-GemOx enn ved behandling med R-GemOx.

3.7.3 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader
I den innsendte dokumentasjonen antar Roche at administrasjonskostnadene for Glofit-GemOx og R-GemOx er like, da begge er behandlinger som gis intravenøst ved sykehus. Kostnader for perorale legemidler antas ikke å medføre administrasjonskostnader.

Monitoreringskostnader
I den innsendte dokumentasjonen er det lagt til en monitoreringskostnad for Glofit-GemOx-armen for de første tre dosene, da pasienter som mottar glofitamab ifølge preparatomtalen (19) skal monitoreres i totalt 8 timer etter infusjon. Dette er på grunn av fare for cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), som av Grad ≥ 2 oftest oppstår etter de tre første dosene med glofitamab. CRS som oppstår ved fjerde infusjon eller senere var i STARGLO-studien som regel av Grad 1.

Monitoreringskostnadene tillegges alle pasienter for den første dosen i innsendt dokumentasjon, men for dose to og tre er monitoreringskostnadene kun tillagt 12,79 % av pasientene, som er lik andelen som opplevde CRS av Grad ≥ 2 i STARGLO-studien.

Kostnader knyttet til livets sluttfase
Roche har inkludert en engangskostnad ved livets sluttfase i sin grunnanalyse.

DMPs vurdering
DMP har ikke vurdert de øvrige kostnadene siden disse ikke inngår i videre beregning av behandlingskostnadene, men peker på at monitorering for mulig cytokinfrigjøringssyndrom medfører en merkostnad for behandling med Glofit-GemOx som ikke er relevant ved behandling med R-GemOx.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader
DMP har ikke inkludert kostnader knyttet til administrasjon, monitorering og livets sluttfase i beregningen av behandlingskostnader. De innsendte kostnadene er likevel vurdert av DMP, og kostnadene til monitorering forventes å medføre en merkostnad ved behandling med Glofit-GemOx.

4. Budsjettberegninger

4.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Columvi + GemOx ved diffust storcellet B-celle lymfom i Norge

I 2024 var det 1 110 pasienter som ble diagnostisert med non-Hodgkins lymfom i Norge (20). Av disse er det anslagsvis 35 % som diagnostiseres med diffust storcellet B-celle lymfom, som basert på 2024-tall utgjør ca. 389 pasienter (4). Det anslås at omtrent 70 % av pasientene med denne diagnosen kureres ved førstelinjeterapi, slik at omtrent 117 pasienter har behov for andrelinjebehandling (21). De medisinske fagekspertene rekruttert til saken mener det vil være aktuelt å vurdere Columvi som andrelinjebehandling for 30-40 % av disse pasientene.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn samme antall pasienter som Roche har gjort i sin innsending, og det antas at 43 pasienter årlig vil få behandling med Columvi + GemOx dersom Columvi + GemOx innføres, se Tabell 17.

Tabell 17. Antall nye pasienter per år lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	Årlig antall nye pasienter
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Columvi + GemOx, dersom Columvi blir innført	43
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med R-GemOx, dersom Columvi + GemOx blir innført	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med R-GemOx, dersom Columvi + GemOx IKKE blir innført	43

For alle pasienter vil behandling med enten Columvi + GemOx eller R-GemOx være fullført på mindre enn ett år, og kostnadene per pasient vil kun inkluderes i ett budsjettår. DMP estimerer ikke en vekst i antall pasienter per år, og forenkler dermed budsjettberegningene ved å estimere at 43 nye pasienter mottar behandling hvert år.

De medisinske fagekspertene spilte inn at en innføring av Columvi + GemOx sannsynligvis helt eller delvis vil fortrenge behandling med R-GemOx i 2L. Som en forenklet antakelse legger DMP til grunn at R-GemOx fortrenges helt ved innføring av Columvi + GemOx.

4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har beregnet utgifter per pasient per år fra sykluskostnadene vist i Kapittel 3.7.1. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Siden DMP ikke har gjort en helseøkonomisk analyse ved hjelp av en modell, vil kostnadene per pasient og budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten presenteres som en sammenligning av legemiddelkostnader for et fullstendig behandlingsforløp med Columvi + GemOx og med R-GemOx.

Tabell 18 viser kostnadene per behandlingssyklus og kostnaden for et fullstendig behandlingsforløp i henhold til SPC og i henhold til median behandlingsvarighet for ITT-populasjonen. Sykluskostnaden for R-GemOx er lik i hver syklus, mens Columvi + GemOx har en egen kostnad for første behandlingssyklus, og deretter er kostnaden lik per påfølgende syklus.

Behandlingsregimet i henhold til SPC for Columvi + GemOx er at pasientene mottar 12 sykluser med Columvi og 8 sykluser med gemcitabin og oksaliplatin (i de siste 4 syklusene gis Columvi som monoterapi). For ITT-populasjonen i STARGLO-studien var median antall sykluser i intervensjonsarmen 11 sykluser for Columvi og 8 sykluser for gemcitabin og oksaliplatin.

Det er ikke beskrevet et behandlingsregime for rituksimab i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin (R-GemOx) i SPC for rituksimab, men studieprotokoll for dosering av R-GemOx i STARGLO-studien var 8 sykluser. Kostnaden til et behandlingsforløp i henhold til SPC for Columvi sammenlignes derfor med kostnaden av et behandlingsforløp i henhold til studieprotokollen for R-GemOx. For ITT-populasjonen i STARGLO-studien var median antall sykluser i komparatorarmen 4 sykluser for samtlige legemidler.

I FDA sin subgruppeanalyse (9) ble det vist at ikke-asiatisk populasjon hadde noe kortere behandlingsvarighet enn ITT-populasjonen i intervensjonsarmen (10,7 vs. 11 sykluser Columvi og 6,9 vs. 8 sykluser GemOx), og noe lenger behandlingsvarighet i komparatorarmen (4,5 vs. 4 sykluser R-GemOx). DMP har sammenlignet kostnadene for et behandlingsforløp i henhold til median behandlingstid i ikke-asiatisk populasjon og i ITT-populasjonen. Kostnaden for et behandlingsforløp med Columvi + GemOx er omtrent 12 000 NOK høyere for ITT-populasjonen enn for ikke-asiatisk populasjon. For et behandlingsforløp med R-GemOx er kostnaden ca. 28 000 NOK høyere i ikke-asiatisk populasjon enn i ITT-populasjonen. Forskjellen i kostnad for et behandlingsforløp i de to populasjonene vurderes som relativt liten, og DMP vil derfor fokusere på kostnadene for ITT-populasjonen videre i budsjettberegningene.

Tabell 18. Legemiddelkostnader for behandlingssykluser (à 21 dager) og behandlingsforløp per pasient for Columvi + GemOx og R-GemOx. Maksimal AUP inkl. mva.

Columvi + GemOx	**Kostnad for første behandlingssyklus**	**Kostnad per påfølgende behandlingssyklus**	**Kostnad per behandlingsforløp iht. SPC**	**Kostnad per behandlingsforløp iht. median behandlingstid i STARGLO (ITT-populasjon)**
Glofitamab	60 477	144 627	1 651 374	1 506 747
Gemcitabin	3 354	3 354	26 832	26 832
Oksaliplatin	8 840	8 840	70 720	70 720
Obinutuzumab pre-behandling (engangskostnad)	41 706	-	41 706	41 706
Total	114 377	156 821	**1 790 632**	**1 646 005**
R-GemOx	**Kostnad per behandlingssyklus**		**Kostnad per behandlingsforløp iht. studieprotokoll**	**Kostnad per behandlingsforløp iht. median behandlingstid i STARGLO (ITT-populasjon)**
Rituksimab	14 104		112 832	56 416
Gemcitabin	3 354		26 832	13 416
Oksaliplatin	8 840		70 720	35 360
Total	26 298		**210 384**	**105 192**

Alle kostnadene faller innenfor samme budsjettår, da det lengste behandlingsforløpet skissert i Tabell 18 er for intervensjonsarmen (12 sykluser, ca. 8 måneder). De årlige kostnadene for intervensjonsarmen og for komparatorarmen ved ulike behandlingslengder er vist i Tabell 19.

Tabell 19. Totale legemiddelutgifter per pasient, for Columvi + GemOx og R-GemOx. Maksimal AUP. inkl. mva.

	Totale legemiddelkostnader per pasient iht behandlingslengde spesifisert i SPC/studieprotokoll	**Totale legemiddelkostnader per pasient iht median behandlingstid i ITT-populasjonen (STARGLO)**
Columvi	**1 790 632**	**1 646 005**
R-GemOx	**210 384**	**105 192**

4.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles vanligvis i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for R-GemOx og Columvi + GemOx i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 17, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 19.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 20.

Tabell 20. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Columvi + GemOx til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	Totale kostnader iht. behandlingslengde spesifisert i SPC/studieprotokoll	**Totale kostnader iht. median behandlingsvarighet i ITT-populasjonen (STARGLO)**
Columvi + GemOx blir innført	76 997 176	70 778 215
Columvi + GemOx blir ikke innført	9 046 512	4 523 256
Budsjettvirkning av anbefaling	67 950 664	66 254 959

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 68 millioner NOK per budsjettår, basert på maksimal AUP inkludert mva., dersom behandlingslengde spesifisert i SPC/studieprotokoll legges til grunn. Ved bruk av median behandlingsvarighet i ITT-populasjonen er de totale budsjettvirkningene estimert til omtrent 66 millioner NOK per budsjettår. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Direktoratet for medisinske produkter. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2019_035 Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi Oslo; 2020.
2. Folkehelseinstituttet, (FHI). Lymfom Oslo: Folkehelseinstituttet; 2025 [updated June 11 2025. Available from: https://www.fhi.no/kreft/nokkeltall/kreftformer/lymfom/?term=.
3. Kreftforeningen. Lymfekreft (lymfom) Oslo: Helsedirektoratet; 2024 [updated July 10 2024; cited 2025 September 10]. Available from: https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/lymfekreft/.
4. Helsedirektoratet. 12.1. B-celle lymfom Oslo: Helsedirektoratet; 2025 [updated May 13 2025; cited 2025 September 10]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/behandling-ved-non-hodgkin-lymfom/b-celle-lymfom#diffust-storcellet-bcelle-lymfom-dlbcl-og-follikulrt-lymfom-fl-grad-3b.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Columvi: EPAR-H-C-005751-II-0005 - Assessment report - Variation. European Medicines Agency (EMA); 2025. Contract No.: EMA/178017/2025.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
7. Helsedirektoratet. Lymfekreft - handlingsprogram Oslo: Helsedirektoratet; 2025 [updated May 13 2025; cited 2025 September 10]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/endringer-i-den-sjette-utgaven-av-handlingsprogrammet-2021.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ICH guideline E17 on general principles for planning and design of multi-regional clinical trials - Step 5. London: European Medicines Agency (EMA); 2017. Contract No.: EMA/CHMP/ICH/453276/2016 Rev.1.
9. The United States Food and Drug Administration (FDA). Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee - FDA presentations - Columvi 2025 [updated 2025 July 17; cited 2025 September 25]. Available from: https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/may-20-21-2025-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-05202025#event-materials.
10. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
11. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ballerini PF, Iannitto E, Russo F, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64(5):907-16.
12. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol. 2007;18(8):1363-8.
13. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008;80(2):127-32.
14. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica. 2013;98(11):1726-31.
15. Hektner EV, Hellebostad M. Lymfom 209ab GemOx 1 dag Gemcita/oksali 100-(rituks): Helse Sør-Øst RHF; 2021 [updated October 7 2024. 1.11:[Available from: https://metodebok.no/emne/66f1c74c.
16. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) - regelverk Oslo: Helsedirektoratet; 2019 [updated June 17 2025; cited 2025 October 2]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf.
17. Direktoratet for medisinske produkter. Enhetskostnadsdatabase v1.5. Oslo2025 [updated June 25 2025; cited 2025 September 10]. Available from: https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase.
18. Direktoratet for medisinske produkter. Single Technology Assessment - Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL). Oslo; 2018.

19. European Medicines Agency (EMA). Columvi: EPAR - Product information. European Medicines Agency (EMA); 2023 Updated June 4 2025.
20. Cancer Registry of Norway, Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2025.
21. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret; 2025.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Undertegnende var medisinske eksperter ved vurdering av metoden. Vi var først med på et møte hver enkeltvis med DMP via Teams. I en runde to via Teams var Karin Wader og Alexander Fosså samlet, mens Dlawer Barzenje var involvert alene også i runde to. Vi har vært forelagt rapporten skrevet av DMP i oktober og har fått revidere våre innspill der de er nevnt i rapporten. Når man så med noe avstand leser hele rapporten samlet og ser hvilke innvendinger DMP har til metoden, må vi som eksperter revurdere hvor godt våre innspill faktisk er synliggjort i metodevurderingen. Vi mener sentrale ting ikke kommer godt nok frem.

Overordnet gjør DMP her samme mulige feil i våre øyne som ved flere andre metodevurderinger innen lymfomfeltet. Det sås uvanlig mye tvil i et felt der større grad av sikkerhet er vanskelig å oppnå. DLBCL er en sjelden sykdom med en god del heterogenitet innad i gruppen. Her foreligger en randomisert studie som viser positive resultater, likevel legges det mye tvil til grunn for å vurdere en metode som nok betyr et fremskritt for pasientene. Det stor avstand mellom de forenklinger som DMP med sine metoder krever og den usikkert og heterogenitet vi opplever i hverdagen. Basert på vår erfaring med bispesifikke antistoffer i behandling av DLBCL i sene linjer linje er vi ikke i tvil om at STARGLO viser data som representerer et vesentlig fremskritt også for norske forhold.

DLBCL er en sjelden sykdom. Studier som gjøres i 2. eller senere linjer har historisk vært vanskelige å gjennomføre som randomiserte studier. For å få dette til er internasjonalt samarbeid som inkluderer store deler av verden, nødvendig. Behandlingen i 2. og senere linjer har vært i endring parallelt med gjennomføringen av STARGLO studien. Innføringen av CAR-T og bispesifikke antistoffer har endret landskapet. Disse er blitt innført først i 3. linje, så også i 2. linje hva angår CAR-T. Innføringen og tilgjengeligheten varierer i forskjellige deler av verden. Endringene skjer fort, og studier som krever tid til inklusjon og oppfølging vil ikke alltid henge med. Effekten av bispesifikke antistoffer i sene linjer har vært så god at for eksempel STARGLO studien er gjort med 2:1 randomisering, noe som kanskje ellers hadde vært vanskelig å forsvare etisk. Effektene av ny behandling i 3. linje, enten som studier ved akademiske sentra eller som del av rutinen, har vært kjent for leger og pasienter selv og vil naturlig påvirke gjennomføringen av en studie som STARGLO. Dette bidrar til usikkerhet.
Spesifikt vil vi påpeke:

1. Å kritisere en randomisert studie for tilfeldig oppståtte skjevheter i noen inklusjonskriterier, som ikke en gang når statistisk signifikans, blir litt for strengt. I artikkelen gjengis “ Baseline characteristics were well balanced between treatment groups (table 1)”, noe vi sier oss helt enig i. Det ligger i naturen til studier med relativt få pasienter at det kan tilkomme slike, spesielt i subgruppeanalyser. Hvorfor DMP velger å fremheve noe annet, både for ITT populasjonen og subgrupper, er ikke diskutert med oss.
2. DMP legger vekt på at andelen pasienter som mottok påfølgende behandling før dokumentert progresjon var betydelig høyere i komparatorarmen (ca. 20 %) enn i intervensjonsarmen (ca. 5 %). Det kan tyde på en potensiell bias, da behandlingsavgjørelser kan ha vært påvirket av subjektive vurderinger. Dette skyldes nok at mennesker ikke er forsøksdyr som blindt vil følge en studie når man mistenker malende effekt og de ser annen behandling er tilgjengelig. DLBCL er en aggressiv sykdom, og om responsen etter noen kurer med R-GEMOX ikke er komplett, vil det vanligvis bety kort tid til reell progresjon. En slik progresjon kan bli dramatisk og vanskelig å snu. Man må da snakke med pasienter om en fremskutt vurdering av respons eller videre behandling på grunnlag av manglende respons (se ovenfor). Dersom ny behandling før progresjon regnes som en hendelse, vil event-free survival bli noe dårligere og gi større effekter i studien. Ved sensorering vil dette derimot kunstig forbedre PFS (flere umiddelbart forestående progresjoner blir ikke fanget opp) og totalt sett forbedret PFS i komparatorarmen. Tidlig innsatt ny effektiv behandling vil også ha løftet OS i komparatorarmen i

land der de kan ha fått bispesifikke antistoffer eller kanskje CAR-T. Dette kan ha skjedd mer i vestlige populasjoner enn i Aisa, noe som kan forklare at OS for standardarmen i vestlige land ser bedre ut enn i RoW. Det vil i mindre grad ha påvirket intervensjonsarmen.

Her ser det ut som DMP og vi som eksperter tolker dette forskjellig. R-Gemox gir svært sjelden noen varig sykdomskontroll, og armen for PFS for R-Gemox gruppen i hele studien er ikke dårligere enn hva vi ser i rutinen, kanskje heller bedre. Svært få oppnår langvarig sykdomskontroll.
For Glofitamab med GemOx diskuteres nå om det kan være kurativ behandling hos en relevant gruppe med pasienter, hvilket langtidsoppfølging i STARGLO studien jo vil vise. Kurvene på de få pasienter som har vært fulgt i mer enn 2 år, ser ganske lovende ut. Dette aspektet ser ikke til å falle inn under DMP sin tvil, om de ved å underkjenne metoden kan frata norske pasienter en reell kurativ behandlingsmulighet.

3. Vi mener betraktninger rundt valg av behandling med R-GemOx hver 2. eller 3. uke eller tid til man evaluerer respons i de to armene må anses som lite vesentlige for vurderingen av studien. Det er veldig individuelt hva som kan gjennomføres av behandling hos disse pasientene, mange tåler ikke behandling hver 2. uke, og gjerne hos pasienter som ikke har særlig god respons (som tynges av sykdom i tillegg til behandling). Om kur hver 2. eller 3. uke betyr noe for respons, er absolutt ikke kjent, det finnes ingen data på det. At man ved usikkerhet om respons i en såpass aggressiv sykdom må velge å ta responsevaluering tidligere enn spesifisert i protokoll, indikerer fornuftig bekymring for pasientens helse. Dette følger av sykdommens aggressive natur, man har ofte ikke flere uker på å vente til progresjon lar seg påvise objektivt. At dette skjer hyppigere i standardarmen er vel også et uttrykk for dennes dårligere effekt. Samme argument ble brukt mot standardarmen i Zuma-7 studien, uten at vi finner det klinisk veldig godt fundert.

4. Kriteriet om pasienter som er aktuelle for STARGLO regimet ikke skal være kandidater for stamcelle behandling må ses med en viss usikkerhet om det skal overføres til norsk praksis i dag. DMP legger for mye vekt på dette. Mens studien er gjort i en tid da det viktige valget var om du kunne eller burde få en autolog stamcelle transplantasjon, er dette nå ikke lenger noen veldig relevant vurdering. I 2. linje snakker vi mest om hvem som kan eller ikke kan få CAR-T celle behandling ved tidlig residiv. Ved sene residiv er høydose behandling fortsatt standard, men en ikke veldig effektiv behandling sammenliknet med det vi f. eks ser ved CAR-T og bispesifikke antistoffer gitt i 3. linje. Denne behandlingen brukes mindre og mindre, spesielt i tvilstilfeller.

5. Det er ikke sikkert at det er stor forskjell mellom pasientgruppene i vår praksis og de som ble inkludert i studien som DMP vil ha det til. Behandling med Glofitamab med GemOx i 2. linje vil i praksis bli brukt for pasienter som ikke kan få CAR-T i 2. linje. Dette kan være yngre pasienter med så raskt progredierende sykdom at de progredierer før behandling med CAR-T kan gis (dette gjelder i Norge i dag om lag 1/3 av pasientene som ellers vurderes å være kandidater for CAR-T). Det kan også være eldre pasienter (>70 år) med komorbiditeter som vi tror ikke kan tåle CAR-T behandling ved tidlige residiver eller stamcellebehandling gitt i 2. linje for sene residiver. Stamcelletransplantssjon er en behandling man i dag vanskelig kan anbefale noen pasienter uten tvil pga liten effekt og høy toksisitet (dødlighet på 3-4% i eldre pasienter). Når vi kan tilby dem CAR-T eller bispesifikke antistoffer i 3. linje, så det er meget mulig vi i Norge også vil ha flere og flere pasienter som takker nei til dette, omtrent som i STARGLO studien. Hvem som er aktuelle for CAR-T eller stamcellebehandling er ingen enkel vurdering, alder, komorbiditeter, remisjonstatus og andre behandlingsmuligheter spiller inn. Det er også mulig at både pasienter og leger i Norge vil velge noe annerledes hvis vi har et potent alternativ som STARGLO regimet tilgjengelig, dvs favorisere også noe yngre pasienter med mye sykdom for STARGLO fremfor CART-T eller stamcellebehandling. STARGLO regimet vil også være aktuelt for pasienter med residiv etter CAR-T, der bipsesifikke antistoffer allerede er en mulighet.

6. Å vektlegge en subanalyse av STARGLO studien er uheldig og gjør metodevurderingen svært usikker. STARGLO studien har som sitt primære endepunkt total overlevelse i hele gruppen (ITT populasjonen). Studien er klart positiv noe som må vektlegges sterkere dersom metodevurderinger skal være etterrettelige. Den har en rekke detaljerte sekundære analyser, hvorav sammenlikning av populasjoner basert på bosted er en. Dette har ført til at forskjellen mellom vestlige land (Europa og USA) og resten av verden er fremkommet og ettergått i detalj. Studien er gjort i en tid der tilgjengelighet av CAR-T og bispesifikke antistoffer som behandling i 2. og 3. linje har endret seg raskt, og der USA og deler av sentrale Europa har hatt raskere tilgang til disse enn f.eks Norge. Vi som eksperter tror vel at skjevheter knyttet til tilgjengelighet av alternative behandlinger nok har preget inklusjon og drevet bruken av videre behandlinger både før og etter definert progresjon i studiens to armer. Siden studien ikke er blindet og det er total overlevelse som er endepunktet, vil det nødvendigvis bli slik når lymfompasienter er mennesker med egen innsikt og vilje (se ovenfor). Studiens RoW populasjon nok mest på Norge slik Norge var ville fremstått i perioden studien ble gjennomført, og slik det er i populasjonen som ikke kan få CAR-T den dag i dag. Vi har som eksperter spilt inn at vi kjenner oss best igjen i standardarmen i RoW-populasjonen. At vi i Norge nå har bispesifikke antistoffer i 3.linjee gjør nok at vi kanskje minner noe mer om den øvrige vestlige verden nå, men vi er neppe der akademiske sentra i USA er.

7. Behandling av DLBCL i sene linjer er et felt i såpass stor flyt at en direkte matematisk modell for dette virker overforenklende tilpasset vår kliniske hverdag. Helt pragmatisk har vi i dag bispesifikke antistoffer tilgjengelig i 3. linje. I praksis vil innføring av STARGLO regimet bety at bispesifikke antistoffer flyttes en linje frem og kombineres med kjemoterapi. Effekten av bispesifikke antistoffer i 3. linje er såpass god at vi i dag tar dette med i betraktning når vi velger 2. linje behandling, og ikke går for CAR-T eller stamcelletransplantasjon i 2. linje fordi det kan blir risikabelt, men heller velger (som et ofte unødvendig mellomskritt) standard cellegift som andre linjebehandling. Vi vet at vi har noe i bakhånd, og kan f.eks unngå å ta en unødvendig stor risiko med annen toksisk andrelinjebehanding. STARGLO i 2. linje vil sannsynligvis erstatte en del bruk av først og fremst R-GemOx, men også noe Polatuzumab og kanskje CAR-T i 2. linje. Det vil også komme i stedet for bispesifkke antistoffer i 3. linje for en del pasienter.

Med vennlig hilsen

Alexander Fosså Karin Wader Dlawer Barzenje

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Innspill fra Roche til metodevurdering for Columvi i kombinasjon med GemOx (ID2024_063)

Vi ønsker med dette å påpeke det som er en feilaktig, selektiv og mangelfull konklusjon fra DMP om at ITT-populasjonen i STARGLO ikke er relevant for en norsk populasjon. Roche har tidligere gitt detaljerte svar på alle tekniske spørsmål om studien og redegjort for begrensningene i subgruppeanalysene, men opplever at DMP ser bort fra våre svar.

Sammenfattet gir det samlede datagrunnlaget ikke faglig grunnlag til å forkaste resultatene fra den totale ITT-populasjonen i en randomisert fase III-studie, og konkludere at en liten, eksplorativ og metodisk svak subgruppeanalyse er mest relevant i en norsk klinisk praksis. Konklusjonen til DMP strider med den regulatoriske konklusjonen og CHMPs vurdering, mangler støtte i det norske kliniske fagmiljøet, og ignorerer sentrale konfunderende faktorer (som NALT).Vi vil nedenfor begrunne hvorfor DMPs konklusjon om at Columvi-GemOx ikke har bedre effekt enn R-GemOx fremstår som urimelig.

1. DMPs konklusjon mangler støtte fra det kliniske fagmiljøet: DMP nevner i rapporten at medisinske fageksperter har blitt konsultert. Det fremkommer imidlertid ikke at DMP har støtte fra disse fagekspertene for sin konklusjon om at ITT-populasjonen ikke er relevant for norske forhold. Våre samtaler med medisinske fageksperter ved alle de fire regionale helseforetakene (RHF), indikerer det motsatte:

- Fagmiljøet mener at resultatene fra ITT-populasjonen er generaliserbare til norske forhold.
- Fagmiljøet har et sterkt ønske om å ta i bruk Columvi-GemOx, da de forventer bedre effekt for denne alvorlige pasientgruppen sammenlignet med dagens behandling.
- Klinikerne har erfaring med Columvi i 3. linje, og ser ingen klinisk eller biologisk grunn til at legemiddelet ikke skal fungere i 2. linje for norske pasienter.

Roche har flere ganger anmodet DMP om å diskutere med medisinske fageksperter, spesielt knyttet til usikkerhet rundt effekten av komparatorarmen (R-GemOx), og dens relevans i Norge. Dette fremkommer ikke av rapporten. Det fremkommer imidlertid av rapporten at fageksperter støtter relevansen av ITT-populasjonen i en norsk behandlingspraksis. Samtidig skriver DMP at medisinske fagekspertene mener at baselinekarakteristikker rapportert i ikke-asiatisk populasjon var mer sammenlignbare med norsk klinisk praksis. Dette kan likevel ikke tas til fordel for å forkaste resultatet fra en ITT populasjon i en internasjonal studie, da de aller fleste europeiske/vestlige undergrupper i internasjonale studier vil ha størst generaliserbarthet til en norsk populasjon sammenlignet med ikke-europeiske/vestlige undergrupper.

2. Metodiske svakheter: Subgruppeanalyse vektes over robust ITT-data: Vi er overrasket over at DMP konkluderer i strid med den regulatoriske godkjennelsen i Europa og uttalelsene fra CHMP.

A) CHMPs konklusjon: Gitt de generelt positive og overbevisende resultatene i ITT-populasjonen, og mangelen på en farmakologisk/biologisk begrunnelse for hvorfor effekten ville være mindre i den europeiske befolkningen, **uttaler CHMP at de observerte effektene i ITT-populasjonen er anvendelige for europeiske pasienter.**
B) **Ikke designet for subgrupper:** STARGLO er en randomisert fase III-studie, og de regionale subgruppeanalysene er eksplorative. Studien er verken stratifisert eller dimensjonert (har tilstrekkelig styrke/powered) for å vurdere effekt i disse subgruppene. Forskjellene i effekt på tvers av regioner kan være et resultat av tilfeldighet[1].
C) **For små pasienttall:** Den europeiske populasjonen DMP fremhever, har kun 26 pasienter i komparatorarmen (R-GemOx). **Å trekke bastante konklusjoner om relevant subgruppe fra et så lite utvalg er oppsiktsvekkende.** Resultatene er beheftet med betydelig statistisk usikkerhet og kan skyldes tilfeldigheter. Sannsynligheten for å observere avvikende resultater (f.eks. OS HR >1) ved en tilfeldighet i små undergrupper er vurdert som svært høy[1].

3. DMP konkluderer basert på subgruppeanalyse med lave pasienttall, og hvor justering basert på etterfølgende behandling viser konsistent resultat med ITT-populasjonen: DMP bruker FDAs analyse av den ikke-asiatiske subgruppen (NA/EUR/AUS) for å underbygge sitt argument om usikkerhet rundt effekten for den norske populasjonen. Roche anser DMPs tolkning av FDAs subgruppeanalyse som selektiv og ufullstendig, og mistenker at DMP kun har sett på FDA sin presentasjon, og ikke et mer nyansert bilde presentert av Genentech som Roche har delt med DMP.

DMP fremhever OS HR på 1,06 (95 % KI: 0,61–1,84) i den ikke-asiatiske regionen, men ser bort fra den konfunderende faktoren: etterfølgende behandling (New Anti-Lymphoma Therapy (NALT)). Den observerte totaloverlevelsen (OS) i R-GemOx-armen (kontrollarmen) er kunstig forhøyet av NALT:

A) **Ekstrem ubalanse:** I den ikke-asiatiske R-GemOx-armen (N=44) var hele 40,5 % av den observerte overlevelsen drevet av NALT (se lysbilde 69 i presensjonen til FDA)[2]
B) **Minimal påvirkning i Columvi-armen:** Til sammenligning var kun 11,4 % av overlevelsen i Columvi-GemOx-armen (N=99) drevet av NALT.[2]

Når man justerer for denne ubalansen, endres resultatet betydelig. Den NALT-justerte OS HR for den ikke-asiatiske subgruppen er 0,73 (0,30-1,79) - effekten er ergo mer på linje med resultatet fra ITT. DMPs analyse tar

lite hensyn til andre klinisk relevante endepunkter som *ikke* er like konfunderte. Både Event-Free Survival (EFS) med HR 0,58 (0,38, 0,91) og en forbedret CR-rate på 22,5 % (mot 33 % i ITT-populasjonen) viser en konsistent og klinisk betydningsfull merverdi for Columvi-GemOx.

4. Resultatet i ITT er representativt for norske forhold: DMP argumenterer for at effekten i komparatorarmen (R-GemOx) i ITT-populasjonen kan være underestimert, og viser til den ikke-asiatiske subgruppen. Grunnet ulike HR på tvers av regioner mener DMP at det er for mye usikkerhet knyttet til relativ effekt av Columvi-GemOx. Denne usikkerheten kan enkelt reduseres hvis man ser på effekten av Columvi-GemOx og R-Gemox hver for seg:

A) **Konsistent effekt i Columvi-GemOx-armen:** Data viser en observert konsistens i totaloverlevelse (OS) for Columvi-GemOx-armen på tvers av regioner.
- OS-dataene for Columvi-GemOx er konsistente på tvers av regioner (se lysbilde 61 i presensjonen til FDA)[2].
- Multivariabel analyse viser konsekvent behandlingsnytte av Columvi-GemOx etter justering for faktorer fremhevet av FDA (se lysbilde 56 i presensjonen til FDA)[2].
- Videre ble det ikke observert noen regionale forskjeller i effekt eller PK med glofitamab monoterapi i 3L+ (se lysbilde 49 i presensjonen til FDA)[2].

B) **Usikkerhet rundt effekten i komparatorarmen (R-GemOx):** Siden effekten av Columvi-GemOx er konsistent, skyldes trolig forskjellene i HR som ses mellom subgruppene i stor grad variasjon i effekten til R-GemOx-armen, som presterer ulikt i de forskjellige subgruppene. Resultatene sett i sammenligningsarmen i de ikke-asiatiske subgruppene virker å overprestere sammenlignet med hva man kan forvente i en norsk populasjon, og hva som er rapportert i litteraturen.

ITT-populasjonen (Total):
- R-GemOx-armen (91 pasienter, 52 hendelser) hadde en median OS på 12,9 måneder.
- Dette ble diskutert i Advisory Board med norske klinikere, hvor klinikerne mente dette var representativt (og kanskje til og med bedre enn hva de ser i norsk klinisk praksis ved behandling av R-GemOx).

- **Europeisk subgruppe:**
  - Denne gruppen (26 pasienter, 11 hendelser) hadde en median OS på 13,8 måneder (noe høyere enn hva som ses i ITT-populasjonen).
  - Gruppen er for liten til å konkludere, men det er ingen indikasjon på at den underpresterer sammenlignet med norske forventninger med behandlingen med R-GemOx eller R-Chemo.
- **Ikke-asiatisk subgruppe** (som FDA bruker og DMP refererer til):
  - R-GemOx-armen i denne gruppen (44 pasienter) viste en median OS på 27,8 måneder.
  - Dette er langt høyere enn hva som er sett i tidligere studier for denne behandlingen, som historisk er rapportert å være mellom 8–13,5 måneder (se side 64 i presensjonen til FDA)[2].

C) **R-GemOx-armen i ITT er representativ:** DMP kommenterer at det er usikkerhet også knyttet til om R-GemOx er underpresterer i studien grunnet 21-dagers syklus. Et viktig punkt her er at det ikke finnes standardbehandling for denne pasientgruppen, men det benyttes i hovedsak ulike R-Chemo regimer med ulike behandlingsykluser. Det fremkommer av rapporten at både 14 og 21-dages syklus blir brukt i Norge, men ikke om de medisinske fagekspertene har blitt spurt om det forventes noen forskjell i effekt om man benytter 14 vs 21 dagers syklus.

5. Fravær av helseøkonomisk analyser, mangelfullt beslutningsgrunnlag og ingen håndtering av usikkerhet: Roche har levert en helseøkonomisk analyse basert på ITT-populasjonen, som er det beste og mest robuste datagrunnlaget vi har. DMP har i rapporten påpeket at effekten på ITT-nivå er et "klinisk relevant og statistisk signifikant resultat", og at ifølge de medisinske fagekspertene samsvarer baselinekarakteristika fra ITT pasientpopulasjonen i STARGLO-studien i stor grad med den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis". Å fullstending forkaste den helseøkonomiske modellen i denne situasjonen anser vi som totalt feilaktig, og bidrar til et mangelfullt beslutningsgrunnlag og er en urimelig håndtering av usikkerhet.

DMP har mottatt en helt åpen Excel-modell. DMP har, som i mange tidligere saker, hatt full mulighet til å justere modellen og selv gjøre egne scenarioanalyser basert på de regionale dataene de anser som mer relevante.

Vi vil peke på at NICE UK har hatt tilsvarende bekymringer i forhold til regionale forskjeller**, men at NICE har hensyntatt innspill fra fageksperter og Roche i sin metodevurdering av Columvi i 2. linje DLBCL**. Vi viser til NICE Final draft Guidance[3] kapittel 3.6 og 3.7 (side 8-12), hvor NICE har lyttet til både innspill fra Roche og klinikere: "**But it acknowledged that the analysis the company provided, alongside the clinical experts' advice that European practice was similar to NHS practice, mitigated some of this uncertainty. So, the committee concluded that the data from STARGLO was suitable for decision making.**" NICE la til grunn ITT populasjonen i den helseøkonomiske analysen som viser at **Columvi er en kostnadseffektiv behandling i 2. linje DLBCL, til listepris.**

Referanser:

1. Abramson, J.S., et al., Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. The Lancet, 2024. 404(10466): p. 1940-1954.

2. Presentation to the Oncologic Drugs Advisory Committee, BLA 761309/S-001, Genentech, Inc. https://www.fda.gov/media/186558/download
3. National institute for health and care excellence (NICE) Final draft guidance. Glofitamab with gemcitabine and oxaliplatin for treating relapsed or refractory diffuse large Bcell lymphoma. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11164/documents/674