

Medicinrådets vurdering vedrørende polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab til behandling af diffust storcellet B- cellelymfom

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet: 27. januar 2021

Dokumentnummer 105485

Versionsnummer 1.1

© Medicinrådet, 2021. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Baggrund.....	5
3.2	Polatuzumab vedotin.....	6
3.3	Nuværende behandling	6
4	Metode	6
5	Resultater	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og -analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	18
6	Andre overvejelser	19
7	Relation til behandlingsvejledning.....	19
8	Referencer	20
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	21
10	Versionslog	22
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	23
11.1	Cochrane, Risk of Bias.....	23
11.2	GRADE-profil.....	24

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab til voksne patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation, ikke kan kategoriseres. Baggrunden er, at datagrundlaget baserer sig på et lille klinisk studie, hvor randomiseringen ikke anses at være vellykket i forhold til vigtige prognostiske parametre og derfor ikke er pålideligt til at vurdere den kliniske værdi af polatuzumab vedotin. Medicinrådet finder, at det for patientpopulationen bør være muligt at supplere data med større og mere pålidelige kliniske studier.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
DLBCL	Diffust storcellet B-cellelymfom
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-LYM	<i>Functional Assessment of Cancer Treatment-Lymphoma</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
NHL	non-Hodgkin-lymfom
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	<i>Overall Survival</i> (overordnede overlevelse)
PET-CT	Positron-emissionstomografi-computer-tomografi
PFS	<i>Progression Free Survival</i> (progressionsfri overlevelse)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
R-Benda	Rituximab i kombination med bendamustin
R-DHAP	Rituximab i kombination med dexamethason, højdosis cytarabin og cisplatin
R-GDP	Rituximab i kombination med gemcitabin, dexamethason og cisplatin
R-GemOx	Rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin
R-ICE	Rituximab i kombination med ifosfamid, carboplatin og etoposid
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNAS	<i>Therapy-induced Neuropathy Assessment Scale</i>

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab til behandling af diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet den 11. februar 2020 modtog en endelig ansøgning fra Roche. Medicinrådet modtog den 16. september 2020 et tillæg til datagrundlaget.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab sammenlignet med bendamustin, GDP, GemOx eller ICE i kombination med rituximab til voksne patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation?

3.1 Baggrund

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 450 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [1]. DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. En stor andel over 65 år vil være i stand til at tåle standardbehandling i form af kombinationskemoterapi. Efter standardbehandling kan patienter under 65-70 år tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation [1]. Alder over 75 år og en performancestatus større end 2 er forbundet med en højere rate af komplikationer og et dårligere udfald [1,2].

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

Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve recidiv eller være refraktære overfor behandling efter første linje (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison) [1,2]. Fagudvalget skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnede til stamcelletransplantation grundet alder, tidligere autolog stamcelletransplantation, komorbiditet eller toleranceproblemer i forbindelse med højdosis kemoterapi inden stamcelletransplantation og er således mulige kandidater til behandling med antistofkonjugatet polatuzumab vedotin.

Den samlede population af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL har en dårlig prognose [1,3,4]. I en litteraturgennemgang estimeres den mediane overlevelse (*overall survival*; OS) hos patienter med recidiverende/refraktært DLBCL egnede til stamcelletransplantation til 10-44 måneder sammenlignet med 3-9 måneder hos patienter uegnede til stamcelletransplantation [5]. Fagudvalget vurderer, at patienter, der er refraktære overfor behandling, har en dårligere prognose end patienter, der oplever recidiv. Behandlingsmulighederne er som udgangspunkt ens for patienter med recidiv eller refraktær sygdom, der ikke er kandidater til **stamcelletransplantation** [1].

3.2 Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat rettet mod CD79b på celleoverfladen af B-celler. Efter optag i cellen kløves polatuzumab vedotin, og en mindre del af konjugatet (en kemoterapeutisk fraktion; MMAE) binder til tubulin. Binding af B-cellernes tubulin medfører stop af celledeling og deraf celledød.

Polatuzumab vedotin produceres som koncentrat til infusionsvæske, der gives intravenøst. Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg og gives hver 21. dag i kombination med bendamustin og rituximab i seks cyklusser. Polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab kan administreres på dag et i hver cyklus. Ved koadministrering med polatuzumab vedotin er den anbefalede dosis af bendamustin 90 mg/m² på dag et og dag to i hver cyklus, og den anbefalede dosis af rituximab er 375 mg/m² på dag et i hver cyklus.

I kombination med bendamustin og rituximab er polatuzumab vedotin indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som ikke tåler stamcelletransplantation.

3.3 Nuværende behandling

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation til patienter under 65-70 år med recidiverende/refraktært DLBCL [1]. Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til den undergruppe af patienter, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation [1]. Disse patienter udgør en meget heterogen gruppe med varierende prognose, om end prognosen altid er dårlig. Behandlingsvalget baseres på individuelle vurderinger af patientens almentilstand, hvor bl.a. alder, komorbiditet, tidligere behandlinger, performancestatus og patientpræferencer spiller en rolle. Ifølge den foreløbige ansøgning fra ansøger var bendamustin evt. i kombination med rituximab (R-Benda) i perioden 2013-2018 den hyppigst anvendte behandling til patienter, der ikke er kandidater til stamcelletransplantation. Det fremgår dog ikke af opgørelsen, i hvilken behandlingslinje bendamustin har været anvendt, eller hvor hyppigt rituximab blev valgt i kombination.

Patienter, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation, der har en god almen tilstand, kan ofte tilbydes en kombinationskemoterapi (f.eks. R-GDP; rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin, R-GemOx; rituximab, gemcitabin og oxaliplatin eller R-ICE; rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid), mens patienter, der har en dårligere almen tilstand, ofte tilbydes enkeltstof(kemo)terapi (f.eks. bendamustin, prednisolon alene eller blot "best supportive care") i kombination med rituximab, der generelt er veltolereret.

Behandling af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som ikke tåler stamcelletransplantation, har med nuværende behandlingsmuligheder et pallierende, og i visse tilfælde, livsforlængende sigte. Nye behandlinger vil derfor primært blive bedømt ud fra en potentiel længere levetid og/eller forbedret livskvalitet.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af polatuzumab vedotin beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab sammenlignet med bendamustin, GDP, GemOx eller ICE i kombination med rituximab til voksne patienter med

recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation?

Population

Voksne patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Intervention

Polatuzumab vedotin plus R-Benda.

Komparatorer

Enkeltstofkemoterapi:

Bendamustin (70 mg/m² eller 90 mg/m² dag 1-2) og rituximab (375 mg/m² dag 1)

Kombinationskemoterapi (én af nedenstående valgt ud fra bedste sammenligningsgrundlag):

GDP og rituximab (375 mg/m² dag 1)

GemOx og rituximab (375 mg/m² dag 1)

ICE og rituximab (375 mg/m² dag 1)

Effektmål

Effektmål fremgår af tabel 1.

Tabel 1.

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	Medianoverlevelse i måneder	6 måneder
			Andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse	10 %-point
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36 til efter endt behandling	5 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36 til efter endt opfølgning	5 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på FACT-Lym til efter endt behandling	4 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på FACT-Lym til efter endt opfølgning	4 point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Medianoverlevelse i måneder	6 måneder
			Andel af patienter, der opnår 2-års progressionsfri overlevelse	10 %-point

Uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel frafald pga. uønskede hændelser (behandlingsophør)	10 %-point
			Andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4	10 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

Da DLBCL udgør en meget heterogen gruppe af patienter, ønskede fagudvalget, at ansøger indsendte en oversigt over hvilke DLBCL-undertyper, der er inkluderet i studierne.

5 Resultater

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har fundet tre fuldtekstartikler, der rapporterer resultater fra tre studier. Det ene er et randomiseret studie, der direkte sammenligner kombinationen af polatuzumab vedotin og R-Benda med den ene af de definerede komparatorer, R-Benda (GO29365). De to andre studier er observationelle og rapporterer data fra to forskellige kohorter af patienter, der udspringer af det samme oprindelige CORAL-studie. CORAL er et randomiseret fase III-studie, der sammenligner effekten af R-ICE og R-DHAP efterfulgt af stamcelletransplantation med eller uden efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med rituximab.

Tabel 2 viser en oversigt over de tre publikationer.

Tabel 2: Oversigt over inkluderede artikler. De grå celler angiver hvilke data, der ikke er medtaget i vurderingen.

Titel	Forfatter og publikationsår	N Studienavn (NCT-nr.)	Intervention	Komparator	Opfølgningstid, median, måneder	Studiedesign
<i>Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	Sehn et al. JClinOncol, 2019. [6]	N = 80 GO29365 (02257567)	Polatuzumab vedotin Bendamustin Rituximab	Bendamustin Rituximab	22,3*	Fase II randomiseret, ublindt
<i>Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study</i>	Den Neste et al. Bone Marrow transplantation, 2017 [7]	N = 75 CORAL EXT-1 (00137995)	ICE-like DHAP-like Gemcitabinholdigt	Ingen	32,8	Observationelt studie af patienter fra randomiseret studie
<i>Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail secondline salvage regimens in the International CORAL study</i>	Den Neste et al. Bone Marrow transplantation, 2016 [8]	N = 203 CORAL EXT-2 (00137995)	ICE-like DHAP-like Gemcitabinholdigt DEXA-beam CHOP-like	Ingen	30,1	Observationelt studie af patienter fra randomiseret studie

*opfølgningstiden i Clinical Study Report er 42,2-42,9 måneder

Herudover har fagudvalget valgt at inddrage følgende data fra hovedstudiet GO29365 i vurderingen:

- Opdaterede OS- og PFS-data med længere opfølgningstid fra den endelige *Clinical Study Report* af juni 2020.

På tidspunktet for inddragelse af OS- og PFS-data med længere opfølgningstid var det pågældende data ikke publiceret, men vurderet relevant jf. Medicinrådets kriteriepapir vedr. upubliceret data. Data er sidenhen blevet publiceret. Studierne gennemgås enkeltvis nedenfor.

GO29365

GO29365 er et randomiseret fase Ib/II-studie, der blandt andet undersøger effekten af polatuzumab vedotin-R-Benda sammenlignet med R-Benda i patienter med recidiverende/refraktært DLBCL eller follikulært lymfom, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation.

Der er tale om et kompliceret studiedesign med samlet otte behandlingsarme (benævnt A-H). Behandlingsarmene C (n = 40) og D (n = 40) er dedikeret til evaluering af effekten og sikkerheden af polatuzumab vedotin-R-Benda versus R-Benda alene hos patienter med recidiverende/refraktært DLBCL og er således de relevante for vurderingen. Samlet er 80 patienter randomiseret 1:1 til henholdsvis polatuzumab vedotin-R-Benda og R-Benda. Patienterne blev stratificeret efter responsvarighed på deres seneste behandlingslinje (over eller under 12 måneder). Studiets mediane opfølgningstid er ved tidspunktet for opgørelse af data i hovedpublikationen 22,3 måneder. Studiets mediane opfølgningstid med længst mulig opfølgning er opgjort efter hovedpublikationen til 42,2-42,9 måneder (opgjort efter *reverse* Kaplan-Meier-metode).

Diagnosen DLBCL bekræftes ved biopsi. De inkluderede patienter blev vurderet at være uegnede til stamcelletransplantation eller alternativt at have oplevet behandlingssvigt i forbindelse med en tidligere stamcelletransplantation. Patienternes baselinekarakteristika fremgår af tabel 3.

Tabel 3: Baselinekarakteristika GO29365.

	Polatuzumab vedotin-R-Benda N = 40	R-Benda N = 40
Median alder, år (range)	67,0 (33-86)	71,0 (30-84)
Andel ≥ 65 år, n (%)	23 (57,5)	25 (65)
Kvinder, n (%)	12 (30)	15 (27,5)
ECOG performancestatus, n (%)		
0-1	33 (82,5)	31 (77,5)
2	6 (15,0)	8 (20,0)
WHO 2016 Classification, n (%)		
DLBCL, NOS	38 (95,0)	40 (100,0)
ABC	19 (47,5)	19 (47,5)
GCB	15 (37,5)	17 (42,5)
Burkitt lymfom	1 (2,5)	0
Follikulært lymfom	1 (2,5)	0
IPI-score, n (%)		
0-2	18 (45)	11 (27,5)
> 2	22 (55)	29 (72,5)
0-1	9 (22,5)	3 (7,5)
2-3	22 (55,0)	20 (50)
4-5	9 (22,5)	17 (42,5)
Ann-Arbor stadie III/IV, n (%)	34 (85,0)	36 (90,0)
Bulky disease (≥ 7 cm), n (%)	10 (25,0)	15 (37,5)
Tidligere stamcelletransplantation, n (%)	10 (25,0)	6 (15,0)
Antal tidligere behandlinger, %		
Median, n (range)	2 (1-7)	2 (1-5)
1	27,5	30,0
2	27,5	22,5
≥ 3	45	47,5

Studiets primære effektmål var komplet respons målt med PET-CT i henhold til gældende klinisk praksis ved slutningen af behandling. PFS var et sekundært effektmål og OS et eksplorativt effektmål. Livskvalitet blev målt med *Therapy-induced Neuropathy Assessment Scale* (TNAS).

Patienterne var hovedsageligt mænd (70,0 % vs. 62,5 %). Den mediane alder var højere hos patienter i komparatorarmen (71 år vs. 67 år). Patienterne havde tidligere modtaget to forudgående behandlinger (median, maksimalt op til syv). Hovedparten af patienterne havde refraktær sygdom overfor seneste behandling, med en overvægt af refraktære patienter i komparatorarmen (85,0 % vs. 75,0 %). Den mediane tid fra seneste behandling var længere i polatuzumab vedotinarmen i forhold til komparatorarmen (131 dage vs. 82 dage), hvilket indikerer, at patienterne i polatuzumab vedotinarmen har en mere favorabel prognose end patienterne i komparatorarmen.

Den primære årsag til at patienterne blev vurderet uegnede til stamcelletransplantation adskiller sig også i de to behandlingsarme. Flere blev vurderet uegnet på grund af alder i R-Bendaarmen (47,5 % vs. 32,5 %), mens færre patienter oplevede transplantationssvigt (15,0 % vs. 25,0 %) eller utilstrækkelig respons på behandling forud for transplantation (22,5 % vs. 30,0 %).

Fordelingen af DBLCL-undertyper jf. WHO 2016-klassificeringen er balanceret mellem armene. Der ses en højere andel af patienter med *bulky disease* (37,5 % vs. 25,0 %) og en højere andel med *International Prognostic Index* (IPI)-score på 4-5 (42,5 % vs. 22,5 %) i komparatorarmen, hvilket antyder, at patienterne behandlet med R-Benda alene havde en mere alvorlig sygdom ved baseline.

Den ulige fordeling i baselinekarakteristika øger samlet set risikoen for, at effekten af polatuzumab vedotin er overestimeret. Der fremgår en række justerede analyser i EPAR'en, hvor der er forsøgt korrigeret for forskelle mellem armene for en række prognostiske markører. Disse analyser viser, at flere effektparametre er sensitive overfor justering. For eksempel studiets primære effektparameter *complete response*, hvor effektforskellen ikke længere er statistisk signifikant ved justering for IPI-score. Samme tendens ses ved det kritiske effektmål OS, hvor justering alene for IPI-score eller for en række forskellige variable rykker punkttestimatet fra 0,42 (0,24; 0,73) til henholdsvis 0,54 (0,30; 0,97) og 0,56 (0,31; 1,04). Det bør dog bemærkes, at studiets størrelse udfordrer udførsel af en justering for flere prognostiske markører (multivariate analyse). IPI-scoren anses af fagudvalget at være en af de væsentligste markører for patienternes prognose, og den generelle svækkelse af den statistiske styrke, der ses ved de justerede analyser, bidrager med yderligere usikkerheder omkring pålideligheden af data for polatuzumab vedotin.

Det er fagudvalgets vurdering, at anvendelsen af R-Benda i dansk klinisk praksis langt overvejende er til patienter, som vurderes ikke at kunne tolerere mere intensiv behandling. Baggrunden kan være høj alder, mange tidligere behandlinger eller betydende komorbiditet. R-Benda gives i Danmark mere som palliation end med henblik på remission. I studiet kan der således potentielt være en subgruppe af patienter, som man i dansk praksis ville tilbyde et mere intensivt regime, som også ofte er mere toksisk. Det intensive regime ville tilbydes med henblik på at forlænge patienternes levetid, og hvis patienterne i komparatorarmen, der kunne tolerere en mere intensiv behandling, havde fået det, ville effektforskellen mellem polatuzumab vedotin og komparator potentielt fremstå mindre overbevisende. Fagudvalget fremhæver, at evidensgrundlaget for valg af behandling er lavt og i praksis derfor kan variere, også mellem behandlingssteder i Danmark. Der findes således ikke studier, som undersøger de indbyrdes effektforhold mellem de nuværende behandlinger, f.eks. R-Benda vs. kombinationskemoterapi.

På trods af, at en andel af studiepopulationen i komparatorarmen sandsynligvis ville blive tilbudt et mere intensivt behandlingsregime i Danmark, vurderer fagudvalget, at populationen i studiet stemmer så godt overens med den danske population, som behandles med R-Benda, at studiet kan anvendes som grundlag for vurderingen af polatuzumab-R-Benda i forhold til R-Benda.

CORAL EXT-1 og EXT-2

CORAL-studiet er et randomiseret fase III-studie, som undersøger effekten af to forskellige kombinationskemoterapier før stamcelletransplantation i en patientpopulation med recidiverende/refraktært DLBCL, som vurderes egnet til stamcelletransplantation. De to extensionsstudier CORAL EXT-1 og CORAL EXT-2 er to observationelle studier, som følger to separate subgrupper af patienter fra CORAL-studiet.

Fagudvalget har valgt ikke at medtage CORAL-extensionsstudierne i vurderingsrapporten, hvorfor det ikke er muligt at kategorisere en eventuel merværdi af polatuzumab vedotin i forhold til andre behandlinger end R-Benda anvendt i dansk klinisk praksis. De primære årsager til, at fagudvalget ikke medtager CORAL-extensionsstudierne i vurderingen, er forskelle i det prognostisk udgangspunkt hos patienterne, forskellige in- og eksklusionskriterier i studierne og studierne design.

Nedenfor følger beskrivelser af extensionsstudierne.

CORAL EXT-1 inkluderer 75 patienter, som har oplevet tilbagefald efter stamcelletransplantation i CORAL og er derfor kandidater til tredjelinjebehandling. Den mediane opfølgningstid er 32,8 måneder. Tredjelinjebehandling bestod hovedsagelig af kombinationskemoterapier: ICE-lignende (17,3 %), DHAP-lignende (24 %), gemcitabinindeholdende (28 %), CHOP-lignende (13,3 %) og diverse andre regimer (17,3 %). Omtrent 22 % af patienterne (16/75) fortsætter til stamcelletransplantation efter tredjelinjebehandling.

CORAL EXT-2 inkluderer 203 patienter, som ikke opnåede et tilfredsstillende respons på andenlinjebehandling i CORAL-studiet, eller som af anden årsag ikke kunne gennemføre en planlagt stamcelletransplantation. Der er dermed også tale om patienter, som skal modtage tredjelinjebehandling. Den mediane opfølgningstid er 30,1 måneder. Tredjelinjebehandling bestod hovedsagelig af kombinationskemoterapier: ICE-lignende (18,5 %), DHAP-lignende (18 %), gemcitabinindeholdende (13,8 %), Dexa-BEAM (9 %), CHOP-lignende (8,4%) og diverse andre regimer (31,9 %). Ca. 32 % af patienterne (64/203) fortsætter til stamcelletransplantation efter tredjelinjebehandling.

CORAL-extensionsstudierne illustrerer, at der ikke findes en egentlig standardbehandling hos patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som ikke tåler stamcelletransplantation. De forskellige valg af kombinationskemoterapier, som er afspejlet i studierne, stemmer godt overens med dansk klinisk praksis.

Ansøger har foretaget en narrativ sammenligning mellem CORAL extensionsstudierne og polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen fra GO29365-studiet. Fagudvalget vurderer, at patienterne i CORAL-extensionsstudierne generelt har et bedre prognostisk udgangspunkt sammenlignet med GO29365-studiet. Dette baseres på, at en undergruppe modtager højdosisbehandling og transplanteres i CORAL-extensionsstudierne, at populationen i CORAL-extensionsstudierne generelt er yngre og har modtaget færre behandlingslinjer. Dette behæfter en indirekte sammenligning med bias, hvor patienter behandlet med polatuzumab vedotin-R-Benda har det prognostisk dårligste udgangspunkt. Fagudvalget fremhæver, at de vigtigste parametre er, at in- og eksklusionskriterier og studierne design er forskellige. Som tidligere nævnt har fagudvalget derfor valgt ikke at medtage CORAL-extensionsstudierne i vurderingen.

5.1.2 Databehandling og -analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Det oprindeligt indsendte datagrundlag inkluderer en direkte sammenligning mellem polatuzumab vedotin-R-Benda og den ene komparator, R-Benda, som kan danne grundlag for en kategorisering af værdien af polatuzumab vedotin-R-Benda sammenlignet med R-Benda. I henhold til protokollen indeholder ansøgningen direkte sammenligninger for effektmålene OS, PFS og uønskede hændelser. Det indsendte datagrundlag indeholder ikke data for helbredsrelateret livskvalitet. Datagrundlaget er blevet suppleret med

OS- og PFS-data med længere opfølgningstid. Efter opfordring fra Medicinrådet har ansøger også indsendt data for to ukontrollerede arme (arm G og H) i GO29365. Fagudvalget har ikke fundet grundlag for at inkludere de to ukontrollerede arme i vurderingen. Dette skyldes, at der er tale om ukontrollerede studier med kort opfølgningstid og forskelle i baselinekarakteristika. Den korte opfølgningstid udfordrer tolkbarheden af data i forhold til polatuzumab vedotin-R-Benda-armen fra den komparative sammenligning (arm C). Det er i øvrigt vanskeligt at vurdere sammenligneligheden mellem de ukontrollerede arme G og H i forhold til arm C, da det ikke er muligt at vurdere betydningen af de forskelle, som observeres i baselinekarakteristika mellem armene. Der indgår tilsyneladende færre lavrisiko patienter i de ukontrollerede arme og dermed også flere højrisiko patienter end tilfældet er i arm C. Samtidig tyder det på, at der samlet set indgår flere ældre patienter i de ukontrollerede arme, end tilfældet er i arm C.

Som angivet i afsnit 5.1.1 ovenfor har fagudvalget vurderet, at de identificerede studier med kombinationskemoterapi ikke er tilstrækkeligt sammenlignelige med GO29365, og der er derfor ikke foretaget nogen sammenligninger mellem polatuzumab vedotin-R-Benda og kombinationskemoterapi i vurderingsrapporten.

De manglende data bidrager med usikkerheder til vurderingen af lægemidlets samlede værdi.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har vurderet kvaliteten af GO29365-studiet ved brug af GRADE, som er et værktøj til en systematisk og transparent vurdering af evidensens kvalitet. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 11). Kvaliteten af det observationelle data fra de to CORAL-kohorter er ikke vurderet. Evidensens kvalitet samlet vurderet for det kliniske spørgsmål er meget lav.

Der er risiko for bias i GO29365-studiet, hvilket der skal tages højde for. Det fremgår ikke tydeligt, hvordan randomiseringen er foregået, og der observeres ubalance på flere betydende baselinekarakteristika. Samtidig er der tale om et ikkeblindet studie, som kan medføre risiko for bias for visse effektmål.

Evidensens kvalitet er overordnet nedjusteret for inkonsistens idet der blot forelægger et mindre sammenlignende studie. Der er desuden nedjusteret for indirekthed, idet fagudvalget vurderer, at der i studiepopulationen potentielt indgår patienter, som man i dansk praksis ville tilbyde et mere intensivt regime.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål, der vedrører sammenligningen mellem polatuzumab vedotin-R-Benda overfor R-Benda. Sammenligningen mellem polatuzumab vedotin-R-Benda overfor kombinationsterapi er i det følgende ikke foretaget, eftersom CORAL-extensionsstudierne ikke er medtaget i vurderingen.

Tabel 4. Resultater for klinisk sammenligningen mellem polatuzumab-R-Benda og R-Benda

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse i antal måneder (6 mdr.)	Kritisk	7,7	Kan ikke kategoriseres*	0,40 (0,2-0,7) [£]	Stor merværdi [¥]	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse (10 %-point)		21,2	Kan ikke kategoriseres*			
Helbredsorienteret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36 til efter endt behandling (5 point)	Vigtig	Intet data	Kan ikke kategoriseres**	Intet data	Kan ikke kategoriseres**	Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36 til efter endt opfølgning (5 point)						
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på FACTLym til efter endt behandling (4 point)						
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på FACTLym til efter endt opfølgning (4 point)						
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i antal måneder (6 mdr.)	Vigtig	5,5 [£]	Kan ikke kategoriseres*	0,38 (0,22; 0,65) [£]	Stor merværdi [¥]	Kan ikke kategoriseres
	Andel af patienter, der opnår 2-års PFS (10%-point)		19,3 [£]	Kan ikke kategoriseres*			
Uønskede hændelser	Andel frafald pga. uønskede hændelser (behandlingsophør) (10 %-point)	Vigtig	15,7 (-2,7-32,4)	Kan ikke kategoriseres***	2,02 (0,86-4,75)	Kan ikke kategoriseres***	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4 (10 %-point)		12,6 (-5,0-30,0)	Kan ikke kategoriseres***	1,18 (0,93-1,49)	Kan ikke kategoriseres***	
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard ratio, OR = Odds ratio, RR = relativ risiko *Der kan ikke beregnes et konfidensinterval for den absolutte forskel på to mediane værdier. ** Der er ikke data, der kan danne grundlag for en kategorisering. ***Usikkerheden omkring punktestimatet er så stor, at det indeholder både negativ og positiv værdi. [£] Data fra Clinical Study Report, juni 2020. [¥]Kategoriseringen af de foreløbige værdier tager ikke højde for ubalance i prognostiske parametre ved baseline.

Overlevelse (kritisk)

Sammenligningen med R-Benda

Fagudvalget ønskede det kritiske effektmål OS opgjort som median OS og en 2-års OS-rate. Det fremsendte data fremgår af tabel 5 (suppleret med data fra *Clinical Study Report, juni 2020*). Medianen for OS-data er nået ved længst mulig opfølgningstid. 2-års OS-raterne er baseret på data fra få patienter, og der er mange censureringer i polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen efter 18 måneder. Fagudvalget finder dog, at det er betydende, at der tilsyneladende indfinder sig et plateau på 'halen' af Kaplan-Meier-kurven, hvilket indikerer nogen pålidelighed af effekttestimatet. Usikkerhederne i det lille datasæt er dog fortsat store.

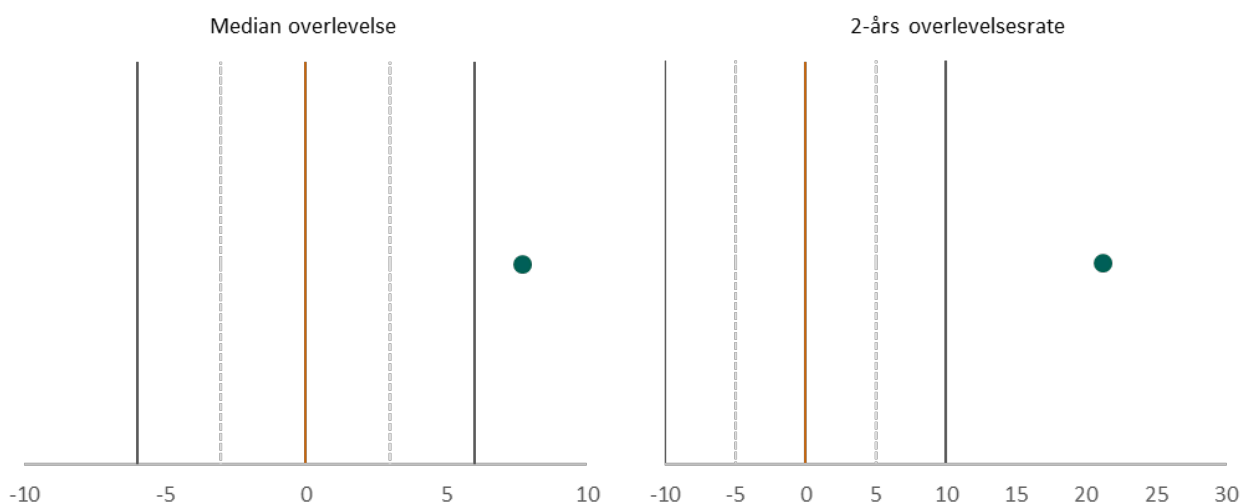
Tabel 5: Data for median overlevelse og 2-årsoverlevelse

	GO29365	
	Polatuzumab vedotin-R-Benda	R-Benda
Medianoverlevelse, måneder	12,4 (9,0-32)	4,7 (3,7-8,3)
Forskel, måneder	7,7	
HR for overlevelse	0,40 (0,2-0,7)	
2-års overlevelseshastighed, %	38,2 (22,5-53,9)	17,0 (3,6-30,4)
Forskel, %-point	21,2	

De absolutte forskelle er afbildet i figur 1.

Punkttestimatet for den absolutte forskel i median OS afspejler en klinisk relevant effektforskelle, da forskellen på 7,7 måneder er større end den mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Beregninger af konfidensintervaller for forskelle i median OS er ikke veldefinerede, hvorfor den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Punkttestimatet for den absolutte forskel mellem OS-raterne efter 2 år afspejler også en klinisk relevant forskel, da forskellen på 21,2 %-point er større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Der er ikke noget konfidensinterval omkring forskellen på, hvorfor den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres.



Figur 1. Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for medianoverlevelse og 2-års overlevelseshastighed. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Den relative effektforskel på effektmålet OS er angivet ved en hazard ratio baseret på Kaplan Meier-kurverne. Baseret på den relative effektforskel HR 0,40 (0,2-0,7) har polatuzumab vedotin-R-Benda en foreløbig stor merværdi. Kategoriseringen af de foreløbige kategorier er baseret på de ujusterede estimater, og tager dermed ikke højde for den før omtalte usikkerhed grundet den ulig fordeling af baseline karakteristika.

I den aggregerede værdi for effektmålet OS tager fagudvalget højde for usikkerheden i, at der er tale om et meget lille studie og den ubalance, som observeres i flere betydende prognostiske parametre ved baseline. De justerede analyser for OS viser, at effektforskellen er påvirkelig overfor justering. Fagudvalget vurderer, at usikkerhederne i datagrundlaget er så store, at den aggregerede værdi for effektmålet OS jf. Medicinrådets metoder ikke kan kategoriseres.

Livskvalitet (vigtigt)

Fagudvalget ønskede livskvalitet målt med enten SF-36 eller FACT-LYM og ønskede at se forskelle i ændringer fra baseline opgjort efter endt behandling og efter endt opfølgning.

I GO29365 er livskvalitet belyst med det patientrapporterede effektmål TNAS (therapy-induced neuropathy assessment scale), som ikke måler livskvalitet, men neuropati som komplikation til kræftsygdomme eller kræftbehandling. Fagudvalget vurderer ikke, at TNAS kan anvendes som et mål for livskvalitet.

Lægemedlets værdi kan ikke kategoriseres for effektmålet livskvalitet på baggrund af det indsendte data. Det manglende data bidrager med yderligere usikkerheder til vurderingen af lægemidlets samlede værdi.

Progressionsfri overlevelse (vigtigt)

Fagudvalget ønskede at vurdere effekten på PFS som et mål for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås under og efter behandling. Længden af den progressionsfri periode for patienter, der behandles med nuværende behandlingsmuligheder, er meget varierende, dog oftest kun af måneders varighed. Omkring 10 % af den definerede population overlever mindst 2 år med nuværende behandlingsmuligheder. Fagudvalget ønskede derfor PFS opgjort både som median PFS og 2-års PFS-rate.

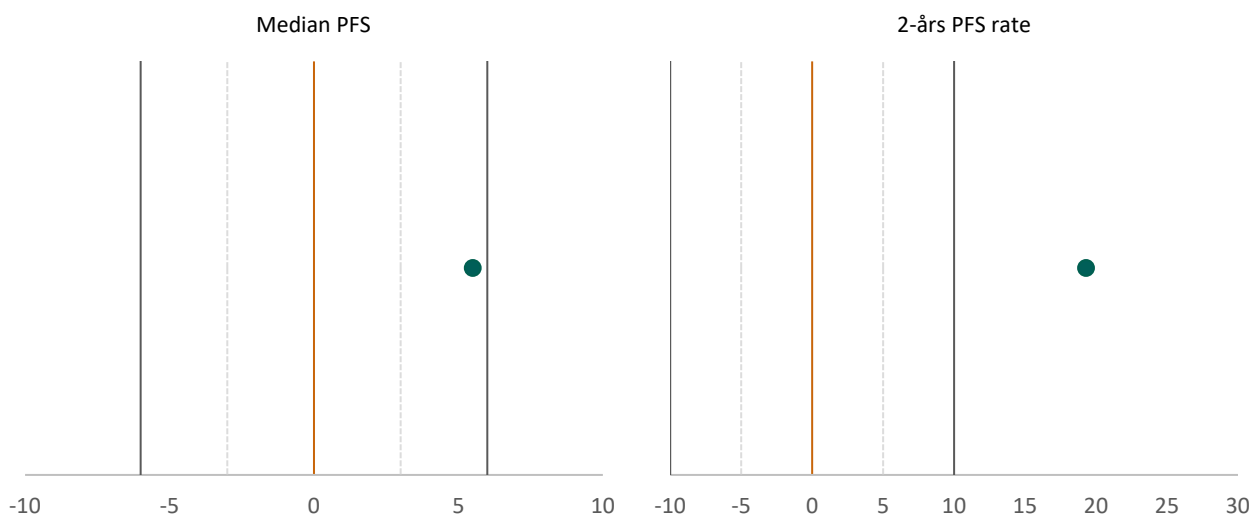
Sammenligning med R-Benda

Ansøger har indsendt data for PFS fra den direkte sammenligning med R-Benda i hovedpublikationen for GO29365, som er suppleret med data fra *Clinical Study Report, juni 2020*. Data for PFS vurderes at være pålideligt, men 2-års PFS-raterne er forbundet med usikkerhed, da de er baseret på få patienter.

Punkttestimatet for forskellen i median PFS afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da punkttestimatet på 5,5 måneder er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Da der ikke er et konfidensinterval omkring punkttestimatet, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Punkttestimatet for forskellen i 2-års PFS-rate afspejler en klinisk relevant forskel, da punkttestimatet på 19,3 %-point er større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Da der ikke er et konfidensinterval omkring punkttestimatet, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

De absolutte forskelle af afbildet i figur 2.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for PFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Det relative effektestimater HR 0,38 (0,22-0,65) kategoriserer polatuzumab vedotin-R-Benda med en foreløbig stor merværdi.

Samlet set vurderer fagudvalget, at polatuzumab vedotin-R-Benda på tværs af absolutte og relative forskelle jf. Medicinrådets metoder ikke kan kategoriseres for effektmålet PFS.

Uønskede hændelser (vigtigt)

Fagudvalget ønskede at belyse effektmålet uønskede hændelser ved at vurdere behandlingsophør/fracfald på grund af uønskede hændelser og andelen af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser grad 3 og 4. Derudover ønskede fagudvalget at foretage en narrativ vurdering af følgende betydende uønskede hændelser under og efter behandling:

- Neuropati
- infektioner, herunder særskilt pneumonier
- infusionsrelaterede hændelser
- immunologiske hændelser

Sammenligning med R-Benda

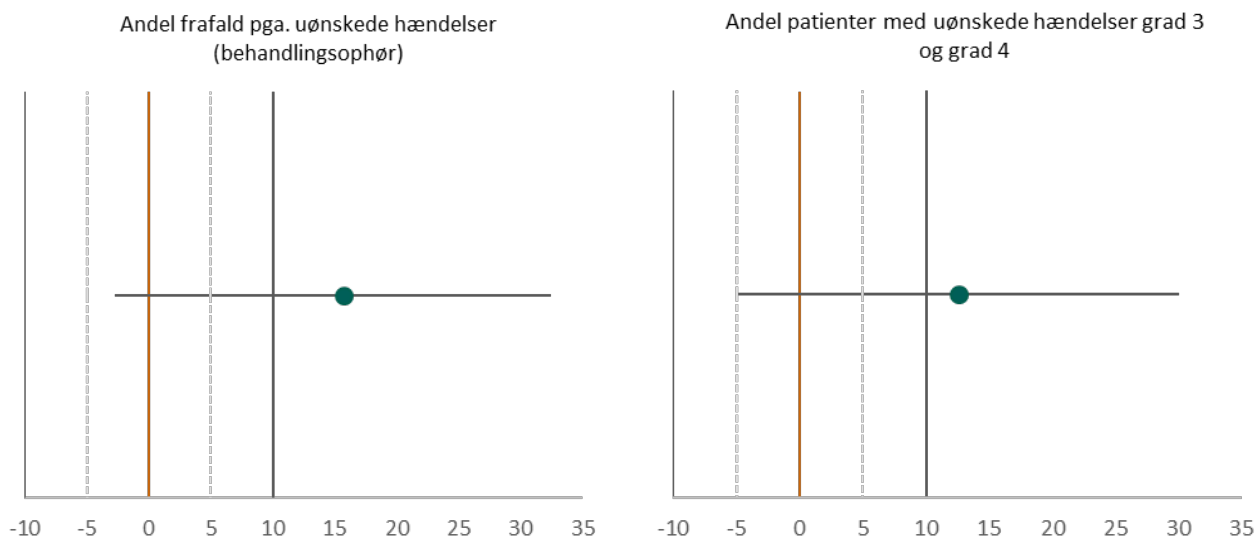
Ansøger har indsendt det efterspurgte data fra den direkte sammenligning med R-Benda i GO29365-studiet.

Andelen, der ophørte behandling, var 31,1 % i polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen og 15,4 % i R-Bendaarmen.

Punktestimatet for den absolutte forskel i behandlingsophør tyder på en negativ klinisk relevant effektforskel, da punktestimatet på 15,7 %-point overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Konfidensintervallet indeholder dog ingen forskel (= 0). Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder. Den absolutte forskel er afbildet i figur 3.

Andelen af patienter, der oplevede ≥ 1 uønsket hændelse af grad 3 og 4, var 84,4 % i polatuzumab-vedotin-R-Bendaarmen og 71,8 % i R-Bendaarmen.

Punkttestimatet for den absolutte forskel i andelen af patienter, der oplever ≥ 1 uønsket hændelse af grad 3 og 4, afspejler en negativ klinisk relevant forskel, da punkttestimatet på 12,6 %-point overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den nedre grænse i konfidensintervallet ligger tættere på en positiv klinisk relevant forskel end på en negativ klinisk relevant forskel, og den foreløbige værdi kan derfor ikke kategoriseres. Den absolutte forskel er afbildet i figur 3.



Figur 3. Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for de absolutte forskelle for uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative effektforskel for behandlingsophør kan ikke kategoriseres, da konfidensintervallet indeholder både negativ og positive værdier. Det samme gør sig gældende for effektforskellen på andelen af patienter, der oplever ≥ 1 uønsket hændelse af grad 3 og 4.

Da ingen af de foreløbige værdier kan kategoriseres, kan den aggregerede værdi for effektmålet uønskede hændelser heller ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

Til den kvalitative gennemgang har ansøger indsendt data for de efterspurgte hændelser. Data er gengivet i tabel 6.

Tabel 6: Data for andelen (%), der oplever udvalgte uønskede hændelser i GO29365.

	Polatuzumab vedotin-R-Benda (n = 45)	R-Benda (n = 39)
Neuropati	40 %	7,7 %
Infektioner	53,3 %	51,3 %
Grad 3/4	23,1 %	20,5 %
Pneumoni med død til følge	4,4 %	2,6 %
Infusionsrelaterede reaktioner	33,3 %	23,1 %
Immunologiske hændelser	7,1 %	i.o.
<i>i.o.: ikke oplyst</i>		

Neuropati optrådte væsentligt hyppigere hos patienter behandlet med polatuzumab vedotin-R-Benda (40,0 % vs. 7,7 %). Ingen tilfælde af neuropati ansås for at være alvorlige, have død til følge eller medførte

behandlingsophør. Alle neuropatier var grad 1 og 2 i begge arme. Den øgede forekomst af neuropati var forventeligt ud fra fagudvalgets erfaring med andre antistoflægemiddelkonjugater. Vedvarende neuropati kan dog ikke udelukkes, og dette kan være til gene for patienterne i et omfang, som kan påvirke livskvaliteten væsentligt.

Forekomsten af infektioner var ifølge EPAR'en sammenlignelig imellem polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen og komparator (53,3 % mod 51,3 %). De fleste hændelser var grad ≥ 3 i begge arme og hyppigheden af alvorlige infektioner var også sammenlignelig mellem arme (28,9 % mod 30,8 %).

Ifølge EPAR'en var forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner (inden for 24 timer efter infusion) højere i polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen (33,3 % mod 23,1 %).

Vedrørende immunologiske hændelser angives i den endelige ansøgning antistofudvikling overfor polatuzumab vedotin hos 7,1 % (3/42 evaluerbare patienter), hvilket af fagudvalget ikke anses for betydningsfuld.

Fagudvalget har suppleret effektmålet uønskede hændelser med en klinisk vurdering af toksiciteten ved behandling med polatuzumab vedotin-R-Benda. Data tyder på en moderat overvægt af toksicitet og behandlingsrelaterede behandlingsophør i polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen. Det er uklart, om dette har haft indflydelse på mortaliteten. Ifølge EPAR'en er der dog ikke væsentlig forskel mellem dødsfald forårsaget af uønskede hændelser mellem grupperne. En øget forekomst af grad 3-4 uønskede hændelser og præmaturophør er primært betinget af hæmatologisk toksicitet (neutropeni især). Fagudvalget vurderer, at den observerede hæmatologisk toksicitet var håndterbar, bortset fra at nogle patienter måtte stoppe med behandlingen. I klinisk praksis vil man ofte være lidt mere tålmodig inden behandlingen stoppes – især hvis den ser ud til at virke.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af polatuzumab vedotin sammenlignet med enkeltstofkemoterapi og kombinationskemoterapi til patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation, ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

Sammenligningen med R-Benda

For det vigtige effektmål uønskede hændelser antyder data, at polatuzumab vedotin-R-Benda er forbundet med en moderat øget toksicitet, som hovedsageligt er af hæmatologisk karakter. Fagudvalget vurderer, at de hæmatologiske uønskede hændelser er håndterbare.

Der er ikke data for det vigtige effektmål livskvalitet, hvilket bidrager til usikkerhed i vurderingen af lægemidlet, idet det ikke er muligt at afklare, om den potentielt øgede toksicitet, herunder særligt den øgede forekomst af neuropati, påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget finder, at effektestimaterne for det kritiske effektmål OS og det vigtige effektmål PFS indikerer, at der kan være en klinisk relevant forskel til fordel for polatuzumab vedotin-R-Benda. Især fremhæves, at effektstørrelserne i polatuzumab vedotin-R-Bendaarmen er bemærkelsesværdigt høje. F.eks. for 2-års OS er effektstørrelsen væsentlig højere, end man ville forvente med nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis. Herudover er der en bemærkelsesværdig høj andel af patienter, som er uden progression efter 2 år.

Fagudvalget finder dog, at der er en række forhold, som mindsker pålideligheden af effektestimaterne betragteligt. Dette inkluderer en ulige fordeling af baselinekarakteristika, herunder særligt forskelle i væsentlige prognostiske variable, som alle falder ud til fordel for polatuzumab vedotin. Sammen med studiets størrelse, der kun inkluderer 40 patienter i hver arm, giver det anledning til væsentlige usikkerheder om effekternes reelle størrelse og usikkerhed om, hvorvidt randomiseringen i studiet er vellykket i forhold til at give sammenlignelige arme. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at datagrundlaget samlet set ikke er

pålideligt til at kategorisere den samlede værdi af polatuzumab vedotin. Derfor vurderer fagudvalget, at polatuzumab vedotin i kombination med R-Benda sammenlignet med R-Benda ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

Sammenligningen med kombinationskemoterapi

Fagudvalget har ikke fundet grundlag for at foretage en kategorisering af polatuzumab vedotin-R-benda på baggrund af de studier, som ansøger har identificeret med kombinationskemoterapi. Fagudvalget finder heller ikke grundlag for at ekstrapolere effekten af polatuzumab vedotin-R-Benda overfor R-Benda til en effekt af polatuzumab vedotin-R-Benda overfor kombinationskemoterapi. Værdien af polatuzumab vedotin-R-Benda overfor kombinationskemoterapi kan derfor ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

6 Andre overvejelser

For at vurdere om studiepopulationen fra GO29365 er sammenlignelig med patienter i dansk klinisk praksis, har fagudvalget efterspurgt data på DLBCL-undertyper fra studiet, som ansøger har leveret.

Fordelingen af DBLCL-undertyper vurderes at være ligeligt fordelt mellem de to behandlingsarme og giver ikke anledning til yderligere overvejelser fra fagudvalget.

7 Relation til behandlingsvejledning

Der er ingen relevant behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet.

8 Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. 2019.
2. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: ASH Education Program Book 2011. 2011. s. 498–505.
3. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–7.
4. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: A GELA/LYSA study. *Blood.* 2015;126(22):2466–74.
5. Lenz G, Rutherford SC, Davies A, Zinzani PL, Salles G et al. The Burden of Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Systematic Literature Review (SLR). *Blood,* 132(Suppl 1), 2241.
6. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155–65.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216–21.
8. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51–7.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen Forskningsansvarlig overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen Overlæge	Region Nordjylland
Paw Jensen Ledende overlæge	Region Nordjylland
Peter Kamper Overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Ida Blok Sillesen Afdelingslæge	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup Afdelingslæge	Region Sjælland
Michael Pedersen Overlæge	Region Hovedstaden
Michael Boe Møller Overlæge	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jørn Søllingvrå Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
GO29365	<i>Høj</i>	<i>Forbehold</i>	<i>Lav</i>	<i>Forbehold</i>	<i>Forbehold</i>	<i>Høj</i>

11.2 GRADE-profil

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pola-R-Benda	R-Benda	Relativ [95 % CI]	Absolut 95 % CI]		
Samlet overlevelse (OS); median overlevelse i antal måneder/andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse												
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^{c,d}	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	40	40	HR: 0,40 [0,2; 0,7]	7,7 måneder 21,2 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Helbredsorienteret livskvalitet												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIGT
Progressionsfri overlevelse (PFS); median PFS i antal måneder/andel af patienter, der opnår 2-års progressionsfri overlevelse												
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^d	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	40	40	HR: 0,38 [0,22; 0,65]	5,5 måneder 19,3 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Uønskede hændelser, Andel frafald pga. uønskede hændelser												
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^{d,e}	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^f	Ingen	14/45 (31 %)	6/39 (15 %)	RR: 2,02 [0,86; 4,75]	15,7 %-point [-2,7; 32,4]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Uønskede hændelser, Andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4												
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^{d,e}	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^f	Ingen	38/45 (84 %)	28/39 (72 %)	RR: 1,18 [0,93; 1,49]	12,6 %-point [-5,0; 30,0]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
<p>CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio.</p> <p>a. Der nedgraderes ét niveau for inkonsistens, da der kun foreligger data fra et studie.</p> <p>b. Der er indirekthed i forhold til den danske population pga. studiets in-/eksklusionskriterier.</p> <p>c. Der er en del censureringer, som kan påvirke effektestimater.</p> <p>d. Risiko for bias i randomiserings-processen.</p> <p>e. Der er tale om et open-label-studie, som kan påvirke registrering af uønskede hændelser.</p> <p>f. Der nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau pga. unøjagtighed, da usikkerheden om det relative effektestimater kan føre til forskellige konklusioner.</p>												