

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende obinutuzumab som mulig standardbehandling til follikulært lymfom

Handelsnavn	Gazyvaro
Generisk navn	Obinutuzumab
Firma	Roche A/S
ATC-kode	L01XC15
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod B-cellemarkøren CD20
Administration/dosis	1000 mg intravenøs infusion (fast dosis) <u>Induktionsfase</u> Serie 1: 1000 mg på dag 1, dag 8 og dag 15 Serie 2-8: 1000 mg på dag 1 (qw3) <i>eller</i> Serie 2-6: 1000 mg på dag 1 (qw4) afhængigt af kemoterapiregime <u>Vedligeholdelsesfase</u> Fuld dosis (1000 mg) én gang hver anden måned i op til 2 år
EMA-indikation	Indikationsudvidelse: Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom
Godkendelsesdato	7. februar 2018
Offentliggørelsesdato	7. februar 2018
Dokumentnummer	13949
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	4
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	4
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	5
8	Bilag.....	6

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** obinutuzumab som mulig standardbehandling i 1. linjebehandling af follikulært lymfom.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder obinutuzumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling til patienter med tidligere ubehandlet, avanceret follikulært lymfom?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-cellelymfom af typen non-Hodgkin-lymfom. Yderligere baggrundsinformation findes i ”*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom*”, bilag 6.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 20. november 2017.

Medicinrådet har gennemført vurderingen på 11 uger og 2 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom **ingen klinisk merværdi** giver for patienterne. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.

4 Høring

Ansøger har den 18. december 2017 meddelt, at de ikke har kommentarer til Medicinrådets kategorisering af den kliniske merværdi (se bilag 1).

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med obinutuzumab er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med rituximab.

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af obinutuzumab sammenlignet med rituximab over en tidshorisont på 36 måneder.

Obinutuzumab er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 427.664-463.491 kr. afhængig af, om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v. Meromkostningerne er

næsten udelukkende drevet af prisen på obinutuzumab, mens administrationsomkostninger, omkostninger til bivirkninger samt patientomkostninger har lille betydning for resultatet. Meromkostningerne er angivet i AIP. Yderligere information findes i bilag 2 og 3.

Med den nuværende aftalepris på obinutuzumab vurderer Amgros, at meromkostningerne for obinutuzumab ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende follikulært lymfom

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Kan ikke udpege	Region Midtjylland
Kan ikke udpege	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Region Hovedstaden
Helle Knudsen <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kan ikke udpege	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
1 patient	Danske Patienter

Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (sundhedsvidenskabelig konsulent)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)
Ole Nørgaard (informationsspecialist)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Høringssvar fra ansøger
- 2) Amgros' beslutningsgrundlag
- 3) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 4) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab
- 5) Endelig ansøgning fra Roche
- 6) Vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab

Jesper Skov Neergaard

Fra: Kolbye, Anne <anne.kolbye@roche.com>
Sendt: 18. december 2017 12:18
Til: Jesper Skov Neergaard
Cc: Eckhoff, Lise
Emne: Re: Opdateret vurderingsrapport obinutuzumab

Kære Jesper

Tak for den opdaterede vurderingsrapport for obinutuzumab til FL 1L.

Roche tager Medicinrådets vurdering til efterretning og har dermed ikke kommentarer til rapporten.

Bedste hilsner Anne

Den 13. december 2017 kl. 20.52 skrev Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>:

Kære Anne og Lise

Hermed fremsendes et opdateret udkast til Medicinrådets vurderingsrapport for obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. Medicinrådets behandling har givet anledning til en justering af den kliniske merværdi.

Hvis I efter opdateringen skulle have kommentarer til vurderingen bedes i fremsende svar senest **onsdag d. 20. december 2017**.

Mvh

Jesper

Jesper Skov Neergaard, MSc Pharm, PhD

Sundhedsvidenskabelig konsulent

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3.sal

2100 København Ø

T +45 40 22 31 03

E jne@medicinraadet.dk

Anne Kolbye
Value Demonstration Manager
Roche a/s
Pharmaceuticals Division
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Denmark
Mobile: +45 42 14 29 50
Mail: anne.kolbye@roche.com

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af Gazyvaro (obinutuzumab) til standardbehandling som 1.linjebehandling af follikulært lymfom. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	Roche A/S
Lægemiddel	Gazyvaro (obinutuzumab)
Indikation	Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Gazyvaro **ikke anbefales** som standardbehandling til tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Gazyvaro ikke giver nogen klinisk merværdi sammenlignet med rituximab.

Behandling med Gazyvaro er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med rituximab. Meromkostningerne skyldes næsten udelukkende prisen på Gazyvaro.

Med den nuværende aftalepris på Gazyvaro vurderer Amgros, at meromkostningerne for Gazyvaro ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder. Da rituximab er valgt som komparator for hele populationen samt alle tre subpopulationer, er konklusionen den samme på tværs af alle populationer.

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af Gazyvaro til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Gazyvaro og de eksisterende aftalepriser på rituximab.

Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standard-behandling
Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a (P1)	Rituximab	Ingen klinisk merværdi (4)	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej
Subpopulation: Patienter med FLIPI score 0-1 (P2)	Rituximab	Ingen klinisk merværdi (4)	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej
Subpopulation: Patienter med FLIPI score 2 (P3)	Rituximab	Ingen klinisk merværdi (4)	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej
Subpopulation: Patienter med FLIPI score 3-5 (P4)	Rituximab	Ingen klinisk merværdi (4)	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser (tabel 2-5) er baseret på AIP for Gazyvaro og rituximab. Aftalepriserne på Gazyvaro og rituximab påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på baggrund af AIP, er meromkostningerne for Gazyvaro lidt mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med Gazyvaro er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med rituximab.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på Gazyvaro, mens administrationsomkostninger, omkostninger til bivirkninger samt patientomkostninger har lille betydning for resultatet.

I tabel 2 illustreres meromkostningerne ved behandling med Gazyvaro sammenlignet med rituximab, hvor rituximab indgives som infusion i induktionsperioden og subkutan injektion i vedligeholdelsesperioden.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient ved rituximab i.v. og s.c over 36 måneder, DKK, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, per patient, DKK (AIP)
P1	Gazyvaro	Rituximab	427.644
P2	Gazyvaro	Rituximab	413.667
P3	Gazyvaro	Rituximab	430.370
P4	Gazyvaro	Rituximab	442.544

I tabel 3 illustreres meromkostningerne ved behandling med Gazyvaro sammenlignet med rituximab, hvor rituximab indgives som infusion i hele behandlingsperioden.

Tabel 3 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient ved rituximab i.v. over 36 måneder, DKK, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, per patient, DKK (AIP)
P1	Gazyvaro	Rituximab	463.491
P2	Gazyvaro	Rituximab	450.201
P3	Gazyvaro	Rituximab	466.192
P4	Gazyvaro	Rituximab	477.512

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling potentielt vil være høje. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling vil være ca. 25 millioner DKK i år 1, ca. 50-53 millioner DKK i år 2, og ca. 65-71 millioner DKK i år 3 med AIP. Budgetkonsekvenserne er meget usikre. De estimerede budgetkonsekvenser fremgår af tabel 4 og 5.

Tabel 4 Budgetkonsekvenser per år sammenlignet med rituximab i.v. + s.c., MIO. DKK (AIP)

Budgetkonsekvenser (AIP)			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	42,7	85,4	116,5
Anbefales ikke	16,1	35,5	50,9
Total	26,6	49,9	65,6

Tabel 5 Budgetkonsekvenser per år sammenlignet med rituximab i.v., DKK, AIP

Budgetkonsekvenser (AIP)			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	42,5	84,6	115,1
Anbefales ikke	15,0	31,3	43,7
Total	27,4	53,2	71,4

Kontraktforhold

Da der er tale om en indikationsudvidelse, og Gazyvaro derfor allerede er på markedet, har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet. Aftalen er en rammeaftale, der er blevet indgået i forbindelse med en udbudsproces. Rammeaftalen løber frem til 30. juni 2018 med mulighed for op til 12 måneders forlængelser.

GAZYVARO (OBINUTUZUMAB)

1. LINJEBEHANDLING AF FOLLIKULÆRT LYMFOM

AMGROS 18. december 2017

OPSUMMERING

Baggrund

Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom. Ca. 200 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementale omkostninger forbundet med behandling med Gazyvaro til fire populationer:

- P1: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a
- P2: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 0-1 (lav risiko for progression)
- P3: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 2 (intermediær risiko for progression)
- P4: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 3-5 (høj risiko for progression)

For alle populationerne sammenlignes Gazyvaro i kombination med kemoterapi, efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling med rituximab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Gazyvaro sammenlignet med rituximab over en tidshorizont på 36 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 427.664 – 463.491 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.
- For P2 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 413.667 – 450.201 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.
- For P3 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 430.370 – 466.192 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.
- For P4 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 442.554 – 477.512 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling vil være ca. 26 millioner DKK i år 1 og ca. 65 – 71 millioner DKK i år 3.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Gazyvaro + kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med rituximab + kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Gazyvaro.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
FL	Follikulært Lymfom
IRR	Infusionsrelaterede reaktioner
I.V.	Intravenøs
KOL	Key opinion leader
S.C.	Subkutan

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af follikulært lymfom	6
1.3.1 Behandling med Gazyvaro	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	17
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	17
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	19

4 Budgetkonsekvenser	20
4.1 Ansøgers estimater	20
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	20
4.1.2 Følsomhedsanalyser	21
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	21
4.2 Amgros' estimater	22
4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	22

5 Diskussion	24
---------------------	-----------

6 Referencer	25
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Gazyvaro
Generisk navn:	obinutuzumab
Indikation:	Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom
ATC-kode:	L01XC15

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	10-11-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	07-12-2017
Endelig rapport færdig:	18-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	11 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Gazyvaro og har den 20.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling på danske sygehuse til tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Gazyvaro + kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling med rituximab + kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling.

1.2 Patientpopulation

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-celle lymfom af typen non-Hodgkin lymfom. Det opstår typisk nodalt (i lymfeknuder og milt), men forekommer også ekstra-nodalt (i andre væv som f.eks. knoglemarv, lever, lunge og slimhinder). Sygdommen udgør i Danmark ca. 19 % af alle nye tilfælde af non-Hodgkin lymfom, svarende til ca. 200 tilfælde om året. Den mediane debutalder er ca. 60 år, og incidensen stiger med stigende alder (1).

1.3 Behandling af follikulært lymfom

1.3.1 Behandling med Gazyvaro

Indikation

Gazyvaro er indiceret til tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a.

Virkningsmekanisme

Gazyvaro er et glycomanipuleret type II monoklonalt anti-CD20 antistof. CD20 bliver udtrykt i ca. 95% af B-celle-lymfom-sygdommene (2). Gazyvaro binder sig til CD20-antigenet og inducerer øget direkte celledød (3).

Dosering

Gazyvaro gives som fast dosis, 1000 mg intravenøs infusion. Induktionsbehandlingen forløber i 6-8 serier afhængig af kemoterapien, under induktionsbehandlingen: Serie 1: dag 1, dag 8 og dag 15, Serie 2-6 (qw3) eller 2-8 (qw4): dag 1. Kemoterapien omfatter CVP, CHOP eller Bendamustin og individualiseres ud fra patientens profil på baggrund af ko-morbiditet, toksicitetsprofiler og tradition (4).

Under vedligeholdelsesbehandlingen gives én infusion af Gazyvaro hver anden måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (4).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret rituximab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling hver anden måned i 2 år, som komparatorer i sammenligningen med Gazyvaro + kemoterapi. Behandlingen betegnes R-kemo. Rituximab doseres 375 mg/m² rituximab i.v. på dag 1 i hver behandlingscyklus (qw4). Kemoterapien omfatter CVP, CHOP eller Bendamustin og individualiseres ud fra patientens profil på baggrund af ko-morbiditet, toksicitetsprofiler og tradition. I DK anvendes aktuelt både R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin som ligeværdige muligheder til 1. linje terapi (5).

TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling
P2: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 0-1 (lav risiko for progression)	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling
P3: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 2 (intermediær risiko for progression)	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling
P4: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 3-5 (høj risiko for progression)	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Gazyvaro i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a
- Subpopulationen af patienter med FLIPI-score 0-1 (lav risiko for progression)
- Subpopulationen af patienter med FLIPI-score 2 (intermediær risiko for progression)
- Subpopulationen af patienter med FLIPI-score 3 (høj risiko for progression)

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidshorisont på 36 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Gazyvaro + kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling med behandling med rituximab + kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling for P1, P2, P3 og P4.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de fire nævnte populationer (P1, P2, P3 og P4).

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen har patienterne ens behandlingsforløb initialt uanset FLIPI-score, og der er dermed ens ressourceforbrug initialt for alle FLIPI-scores. Patienter med højere FLIPI-score progredierer tidligere og får derfor tidligere behov for fornyet behandling (6). I modellen tages der højde for dette ved at lade en andel af patienterne blive genbehandlet efter henholdsvis 12 og 24 måneder afhængig af deres FLIPI-score. Andelen af genbehandlinger er større jo højere FLIPI-score patienten har. Andelen er bestemt ud fra *Nooka et al. 2013* (6). Det estimeres at andelen af genbehandlinger efter 12 måneder er hhv. 18,96 % ved FLIPI SCORE 0-1, 19,52 % ved FLIPI-score 2, og 28,53 % ved FLIPI-score 3-5. Det estimeres at andelen af genbehandlinger efter 24 måneder er hhv. 5,32 % ved FLIPI-score 0-1, 18,32 % ved FLIPI-score 2, og 14,13 % ved FLIPI-score 3-5. Fordelingen af patienter i de forskellige subgrupper er 36% med en FLIPI-score på 0-1, 37% med en FLIPI-score på 2 og 27% med en FLIPI-score på 3-5 (7). Ansøger har ikke inkluderet stadierne ophør af behandling og død i modellen. Ansøger begrundet dette valg med at raten af frafald og dødsfald er meget lav i det kliniske studie, hvorfor de har meget lille betydning for det samlede resultat (3). 36 måneders overlevelse var 94 % for Gazyvaro-armen og 92,1 % i rituximab-armen. I induktionsfasen blev der som minimum indgivet 90 % af den planlagte kumulative dosis til 99,7 % af patienterne i Gazyvaro-armen og til 99,5 % af patienterne i rituximab-armen. I vedligeholdelsesfasen blev der som minimum indgivet 90 % af den planlagte kumulative dosis til 99,8 % af patienterne i Gazyvaro-armen og 99,2 % af patienterne i rituximab-armen (3).

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget simpel, og er nem at fortolke. De eneste udfald efter hver cyklus på 12 måneder er at fortsætte i behandling eller at starte behandling forfra (induktion).

Modellen tager desuden højde for forskelle i risici for progression ved de forskellige FLIPI-scores. Amgros vurderer dog, at der er betydelig usikkerhed forbundet med de anvendte estimater for genbehandling ved forskellige FLIPI-scores. Studier der ligger til grund for estimaterne er baseret på patienter fra USA i perioden 2004-2007. Ansøger har dog valideret estimaterne med en dansk kliniske ekspert, som estimerer, at de er repræsentative for dansk kliniske praksis.

Amgros vurderer ligeledes, at der er usikkerhed forbundet med den anvendte cykluslængde i modellen. Cykluslængden er relativt lang, og tager ikke direkte højde for patienter der vil progrediere og dermed starte behandling forfra inden for cykluslængden. Hvis modellens cykluslængde af denne grund underestimerer det samlede antal genbehandlinger, vil det samlede antal doser for Gazyvaro blive underestimeret. Dette skyldes at Gazyvaro indgives 8 gange i induktionsfasen mens rituximab kun indgives 6 gange i induktionsfasen.

Amgros vurderer det er rimeligt ikke at inkludere frafald og dødsfald i modellen, da disse hændelser sker for en meget lille andel af patienterne i den givne tidshorizont.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel, men at der er betydelig usikkerhed forbundet med de indlagte antagelser.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 36 måneder for alle populationerne, og omkostningerne diskonteres med 4 % per år jf. Amgros' metodevejledning (9).

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (4).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Behandlingen foregår på hæmatologiske afdelinger. Patienterne behandles ambulant i det nuværende regime (med komparator), og hæmatologerne planlægger at videreføre det ambulante regime, hvis Gazyvaro skulle blive anbefalet som standardbehandling. Præmedicinering består for begge lægemidlers vedkommende af kortikosteroid IV (1 time inden), oralt analgetikum/antipyretikum og antihistamin (30 minutter inden) ved første indgift. Efterfølgende gives kun analgetikum/antipyretikum og antihistamin med mindre patienten havde grad 3 infusionsrelaterede reaktioner (IRR) ved første indgift (8,9).

Patientforløbene er ens, uanset om patienterne behandles med Gazyvaro + kemoterapi eller rituximab + kemoterapi. Der er ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning. Efter endt behandling vil et efterforløb (palliation) være det samme.

Kemoregimerne er ligeledes ens for begge behandlinger, hvilket også gør sig gældende for diverse kliniske tests og kontrolbesøg under selve behandlingen samt præmedicineringen (10). Derfor har ansøger i analysen set bort fra omkostninger til både kemoterapi, kliniske tests, kontrolbesøg og præmedicinering, idet ansøger antager, at disse omkostninger er ens for begge behandlinger

Omkostningerne inkluderet i modellen består derfor af lægemiddelomkostninger til behandling med hhv. Gazyvaro og rituximab, hospitalsomkostninger knyttet til infusionen og bivirkninger, samt patientomkostninger.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingens længde og antallet af patienter samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger ikke antager, at der forskel i dødsfald og frafald mellem de to behandlingsregimer i modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Enhedspris	Kilde
Gazyvaro	1000 mg	1 stk.	DKK 28.358,31	DKK 28.358,31 ¹	Medicinpriser.dk*
Rituximab	500 mg (i.v)	1 stk.	DKK 9300,45	DKK 13.182,75 ²	Medicinpriser.dk*
Rituximab	1400 mg (s.c)	1 stk.	DKK 13.020,63	DKK 13.020,60 ³	Medicinpriser.dk*

¹ Fast dosis på 1000 mg, ² Ved en dosering på 375 mg/m² og en gennemsnitlig legemsoverflade på 1,89 m², ³ Fast dosis på 1400 mg.

** Tilgået 29-11-2017.

Amgros' kommentar

Siden ansøger har indsendt analysen, er der blevet introduceret en biosimilær rituximab (i.v) på det danske marked med en lavere enhedspris end den anvendte i ansøgers analyse.

Amgros vil anvende enhedsprisen for den billigste rituximab (i.v.) i stedet for enhedsprisen, ansøger har valgt i sin analyse af meromkostningerne.

Dosering

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for Gazyvaro, som specificeres i Medicinrådets protokol. For rituximab har ansøger antaget at patienter i induktionsfasen modtager intravenøs behandling, mens patienter i vedligeholdelsesbehandling modtager en fast dosis på 1400 mg. For rituximab har ansøger antaget at arealet af en patient er 1,89 m², samt at overskydende medicin anvendes til den næste patient.

Ansøger har i analysen antaget 6 eller 8 induktionsserier alt afhængig af, hvilket kemoregime der er blevet anvendt. Ansøger antager, at fordelingen af patienter på de forskellige kemoregimer er ens mellem de to behandlingsregimer. Ansøger antager, at 40 % af patienterne får enten CHOP eller CVP, og 60 % af patienterne får bendamustin. Antagelsen er baseret på et interview med en overlæge med speciale i hæmatologi. Der er derfor anvendt et vægtet gennemsnit af antal serier for behandling med Gazyvaro på 6,8 induktionsserier og 12 vedligeholdelsesserier (8). Den første serie består af 3 infusioner, mens de resterende serier består af én infusion. For rituximab antager ansøger ligeledes 6,8 induktionsserier og 12 vedligeholdelsesserier, hvor alle serier består af én infusion (9,11).

TABEL 4: DOSERING AF GAZYVARO OVER 36 MÅNEDER

Cyklus	Behandlingsdag	Dosis	Antal enheder på 36 måneder
Induktion serie 1	Dag 1	1000 mg	20,8 stk.
	Dag 8	1000 mg	
	Dag 15	1000 mg	
Induktion serie 2-6*	Dag 1	1000 mg	
Vedligeholdelse	Hver 2. måned i 2 år eller indtil progression	1000 mg	

*Antages at en patient i gennemsnit får 6,8 serier induktionsbehandling.

TABEL 5: DOSERING AF RITUXIMAB OVER 36 MÅNEDER

Cyklus	Behandlingsdag	Dosis	Antal enheder på 36 måneder
Induktion serie 1-6*	Dag 1	708,75 mg ¹	20,8 stk.
Vedligeholdelse	Hver 2. måned i 2 år eller indtil progression	708,75 mg ¹ (i.v.) eller 1400 mg (s.c)	

¹Antages at arealet af en gennemsnitlig patient er 1,89 m².

*Antages at en patient i gennemsnit får 6,8 serier induktionsbehandling.

Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Gazyvaro og rituximab stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Amgros mener det er relevant også at udarbejde en analyse, hvor rituximab-armen modtager infusionsbehandling både i induktionsfasen og vedligeholdelsesfasen, da dette også er et muligt scenarie for behandling af populationen.

Antagelsen om at arealet af en gennemsnitlig patient er 1,89 m² er i overensstemmelse med estimatet anvendt af RADS for myelomatose (12). Antagelsen om, at overskydende medicin anvendes til den næste patient ved doseringen af rituximab påvirker analysen i en konservativ retning, idet det kun er gældende for komparator.

Det valgte antal serier i induktionsfasen kan potentielt få betydning for resultatet. Estimatet er udarbejdet med hjælp fra en dansk kliniker, der har stor erfaring med behandling af rituximab + kemobehandling til patienter med follikulært lymfom. Derfor må estimatet antages at være nogenlunde retvisende for dansk klinisk praksis.

Amgros accepterer den valgte dosering men udarbejder også en analyse, hvor patienter modtager rituximab i.v. i både induktion og vedligeholdelsesfasen.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at de to behandlinger adskiller i form af antallet af behandlinger samt mængden af bivirkninger.

Gazyvaro indgives som nævnt som en infusionsbehandling både i induktions- og vedligeholdelsesbehandlingen. Rituximab indgives ligeledes som en infusion i induktionsperioden, men kan både indgives som infusionsbehandling og subkutan behandling i vedligeholdelsesbehandlingen. Behandlingen kræver at patienten besøger ambulatoriet hver gang patienten skal have en dosis af en given behandling. Ansøger har takseret dette besøg med den ambulante DAGS-takst for et besøg, hvor patienten er mindst 7 år (BG50A) inklusiv et cancertilæg (DG30L). Ved infusionsbehandling antager ansøger desuden, at DAGS-taksten inklusiv cancertilægget ikke afspejler de reelle omkostninger til en infusion, hvis infusionen strækker sig over 1,5 time. Ansøger antager derfor, at infusioner der varer over 1,5 time bliver tillagt værdien af 50 % af enhedsomkostningen for en sygeplejerske per tidsenhed. Ansøger har anvendt timeprisen for en sygeplejerske fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger (13). Enhedsomkostningerne forbundet med infusion af behandlingerne fremgår af tabel 6.

TABEL 6: ENHEDSOMKOSTNINGER FOR INFUSION AF LÆGEMIDLERNE

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	DKK 672,00	DAGS, BG50A	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Cancertilæg	DKK 1219,00	DAGS, DG30L	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Tillæg per time*	0,5 * DKK 523,00	Timeomkostning for en sygeplejerske	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger

*Ved behandling ud over 1,5 time per infusion.

Ansøger antager, at tidsforbruget til infusionen af behandlingerne er hhv. 4 timer for den første infusion af Gazyvaro og 2 timer for de efterfølgende infusioner, samt 2 timer for den første infusion af rituximab, 1,5 time for de efterfølgende infusioner og 0,5 time for de resterende subkutane behandlinger. Ansøger har fået bekræftet estimaterne af førnævnte overlæge. Ressourceforbruget til infusion af de to behandlinger illustreres i tabel 7.

TABEL 7: RESSOURCEFORBRUG FOR HOSPITALER PR. PATIENT KNYTTET TIL INFUSIONEN AF LÆGEMIDLERNE

Behandlingsregime	Tidsforbrug ved 1. serie	Tidsforbrug ved efterfølgende serier	Tidsforbrug i alt på 36 måneder
Gazyvaro	4 timer	2 timer	43,6 timer
Rituximab	2 timer	Serie 2-6* 1,5 timer Vedligehold 0,5 timer	16,7 timer

Kilde: Klinisk ekspert

*Antages at en patient i gennemsnit får 6,8 serier induktionsbehandling.

Behandlinger kan også bidrage til yderligere hospitalsomkostninger, hvis der opstår behandlingskrævende bivirkninger. På baggrund af input fra førnævnte overlæge med speciale i hæmatologi estimerer ansøger, at den eneste behandlingskrævende bivirkning, der optræder med forskellig frekvens mellem de to behandlingsregimer, er IRR (3). Ansøger antager, at denne bivirkning kræver indlæggelse på medicinsk afdeling i 24 timer. Fra det kliniske fase III head-to-head studie (GALLIUM), hvor Gazyvaro + kemoterapi sammenlignes med rituximab + kemoterapi fremgår det, at der for 6,7 % af patienterne blev indrapporteret en IRR i Gazyvaro-armen, mens dette kun gjorde sig gældende for 3,7 % af patienterne i rituximab-armen (3). Ansøger har inkluderet dette som en engangsomkostning i år 1 for begge behandlingsregimer i omkostningsanalysen, og takseret det til 3.928 DKK pr. døgn efter Rigshospitalets takstkatalog 2017 for en indlæggelse på en hæmatologisk afdeling.

TABEL 8: ENHEDSOMKOSTNINGER FORBUNDET MED BIVIRKNINGER VED LÆGEMIDLERNE

Beskrivelse	Enhedsomkostning, per døgn	Takst	Kilde
IRR	DKK 3.928	Indlæggelse på hæmatologisk afdeling	Rigshospitalets takstkatalog 2017

TABEL 9: RESSOURCEFORBRUG FOR HOSPITALER PR. PATIENT KNYTTET TIL BIRIVIRKNINGER VED LÆGEMIDLERNE OVER 36 MÅNEDER

Behandlingsregime	Frekvens af IRR per patient, 36 måneder
Gazyvaro	0,067
Rituximab	0,037

Kilde: GALLIUM-studiet (3).

Amgros' vurdering

De estimerede enhedsomkostninger knyttet til både infusioner og bivirkninger virker rimelige. Enhedsomkostningerne knyttet til infusionen af lægemidlerne er dog forbundet med en vis usikkerhed, da estimatet er en antagelse fra ansøger. Frekvensen af bivirkninger er taget direkte fra GALLIUM-studiet, hvilket resulterer i en høj intern validitet af estimatet. Der er dog usikkerhed forbundet med den eksterne validitet af estimatet, og hvorvidt

samme frekvens gør sig gældende i dansk klinisk praksis. Imidlertid har usikkerheden omkring de inkluderede estimater for hospitalsomkostninger dog lille betydning for det samlede resultat af analysen.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang og estimater er acceptable.

Patientomkostninger

Ansøger antager som nævnt, at en infusion tager mellem 1,5 time og 4 timer afhængig af, hvilket behandlingsregime patienten følger, og afhængig af, om det er første behandling eller en efterfølgende behandling. Ligeledes antager ansøger som nævnt, at den eneste relevante bivirkning er IRR, som kræver indlæggelse på medicinsk afdeling i 24 timer. Det sker for 6,7 % af patienterne ved behandling med Gazyvaro og 3,7 % af patienterne ved behandling med rituximab.

Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen eller injektionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 DKK pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 DKK pr. ambulans besøg (13). Ansøger har antaget, at pårørende omkostninger er ens på tværs af behandlingerne, hvorfor disse ikke er inkluderet i analysen.

Patientomkostningerne illustreres i tabel 10, tabel 11, tabel 12 og tabel 13.

TABEL 10: ENHEDSOMKOSTNINGER FOR PATIENTTID OG TRANSPORT KNYTTET TIL BEHANDLINGEN

Beskrivelse	Enhedsomkostning
Patienttid, pr. time	DKK 182,72
Transporttid, tur/retur	DKK 100,00

Kilde: AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger (13).

TABEL 11: PATIENTTID VED INFUSION AF LÆGEMIDLERNE, PR. PATIENT

Behandlingsregime	Antal besøg per patient, 36 måneder	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug pr. patient, 36 måneder
Gazyvaro	20,8	Første besøg: 5,5 timer Efterfølgende besøg: 3,5 timer	74,8 timer
Rituximab	18,8	Første besøg: 3,5 timer Besøg 2-6,8) 3 timer Efterfølgende besøg: 2 timer	44,9 timer

TABEL 12: PATIENTTID PGA. BIVIRKNINGER VED BEHANDLINGERNE, PR. PATIENT

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug pr. patient, 36 måneder
Gazyvaro	0,067	25,5 timer	1,71 time
Rituximab	0,037	25,5 timer	0,94 time

TABEL 13: RESSOURCEFORBRUG KNYTTET TIL TRANSPORT, PR. PATIENT

Behandlingsregime	Årligt antal besøg pr. patient, 36 måneder
Gazyvaro	20,867
Rituximab	18,837

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Patientomkostningerne har imidlertid meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen. Ansøgers argument er, at det er prisen på Gazyvaro der driver meromkostningerne, og ændringer i estimaterne for hospitals- og patientomkostninger betyder meget lidt for resultatet.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Amgros mener, at der som udgangspunkt altid bør udarbejdes følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelprisen på Gazyvaro og usikkerheden er meget lille, hvorfor Amgros kan acceptere, at der ikke er udarbejdet følsomhedsanalyser i dette konkrete tilfælde.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

- Tidshorizonten er 36 måneder i analysen for Gazyvaro og rituximab.
- Det antages at den gennemsnitlige legemsoverfalde for en patient er 1,89 m² for patienter i behandlingsregimet med rituximab (i.v.).
- Andelen af patienter der har behov for at starte behandling forfra (induktion) stiger jo højere FLIPI-scoren er.
- Der antages frekvensen af besøg på ambulatoriet er større for patienter i behandlingsregimet med Gazyvaro end i behandlingsregimet med rituximab.
- Det antages, at behandling med Gazyvaro er forbundet med et forøget antal indlæggelser per patient pga. bivirkninger (IRR).

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i den samlede population (P1) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 410.586 DKK.

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i subgruppen af patienter med en FLIPI-score på 0-1 (P2) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 397.799 DKK.

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i subgruppen af patienter med en FLIPI-score på 2 (P3) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 413.117 DKK.

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i subgruppen af patienter med en FLIPI-score på 3-5 (P4) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 424.167 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyser præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 14: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P1, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	586.904	191.423	395.481
Hospitalsomkostninger	46.553	37.840	8.714
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.744	11.353	6.391
Totale omkostninger	651.202	240.616	410.586

TABEL 15: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P2 (FLIPI-SCORE 0-1), GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	571.799	188.473	383.326
Hospitalsomkostninger	45.313	37.057	8.256
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.243	11.025	6.217
Totale omkostninger	634.354	236.555	397.799

TABEL 16: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P3 (FLIPI-SCORE 2), GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	590.088	192.190	397.897
Hospitalsomkostninger	46.812	38.019	8.793
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.846	11.420	6.427
Totale omkostninger	654.746	241.629	413.117

TABEL 17: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P4 (FLIPI-SCORE 3-5), GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	602.682	194.303	408.379
Hospitalsomkostninger	47.854	38.639	9.215
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	18.272	11.699	6.573
Totale omkostninger	668.808	244.641	424.167

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros vurderer overordnet, at ansøgers analyse giver et fint estimat af omkostningerne for de sammenlignede populationer. Amgros mener dog, at det i tillæg til ansøgers analyse vil være relevant at udarbejde en analyse, hvor patienter i rituximab-regimet modtager infusionsbehandling i hele behandlingslængden. Amgros derfor foretaget følgende ændringer:

- AIP på det den billigste version af rituximab er anvendt for rituximab i.v.,
- En yderligere analyse er foretaget, hvor patienter i rituximab-regimet modtager infusionsbehandling i hele behandlingslængden.

For analysen hvor rituximab anvendes som i.v. i induktionsfasen og s.c. i vedligeholdelsesfasen resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger for Gazyvaro per patient i P1 på 427.644 DKK over en tidshorizont på 36 måneder. For P2 estimeres meromkostningerne til 413.667 DKK. For P3 estimeres meromkostningerne til 430.370. For P4 estimeres meromkostningerne til 442.554 DKK.

Overordnet er meromkostningerne for Gazyvaro drevet af lægemiddelomkostningerne, og inklusion af andre omkostninger i analysen har meget lille betydning for analysens resultat.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 18: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR P1 VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OM-KOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	638.152	225.613	412.540
Hospitalsomkostninger	46.553	37.840	8.714
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.744	11.353	6.391
Totale omkostninger	702.450	274.806	427.644

TABEL 19: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR **P2 (FLIPI-SCORE 0-1)** VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	621.728	222.534	399.194
Hospitalsomkostninger	45.313	37.057	8.256
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.243	11.025	6.217
Totale omkostninger	684.284	270.617	413.667

TABEL 20: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR **P3 (FLIPI-SCORE 2)** VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	641.614	226.463	415.150
Hospitalsomkostninger	46.812	38.019	8.793
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.846	11.420	6.427
Totale omkostninger	706.272	275.902	430.370

TABEL 21: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR **P4 (FLIPI-SCORE 3-5)** VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	655.308	228.552	426.756
Hospitalsomkostninger	47.854	38.639	9.215
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	18.272	11.699	6.573
Totale omkostninger	721.434	278.890	442.544

I analysen hvor rituximab anvendes som infusionsbehandling i hele behandlingens længde resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger for Gazyvaro per patient i P1 på 463.491 DKK over en tidshorisont på 36 måneder. For P2 estimeres meromkostningerne til 450.201 DKK. For P3 estimeres meromkostningerne til 466.192 DKK. For P4 estimeres meromkostningerne til 477.512 DKK.

Resultatet for P1 fremgår af tabel 22.

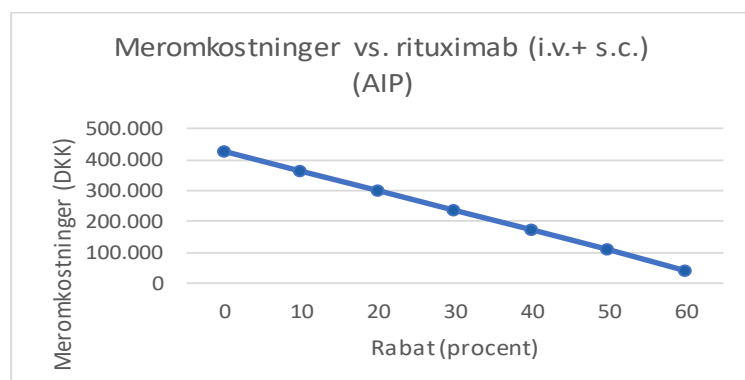
TABEL 22: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR P1 VED RITUXIMAB I.V. HELE BEHANDLINGS- LÆGGEN, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	638.152	187.816	450.337
Hospitalsomkostninger	46.553	37.840	8.714
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.744	13.303	4.441
Totale omkostninger	702.450	238.959	463.491

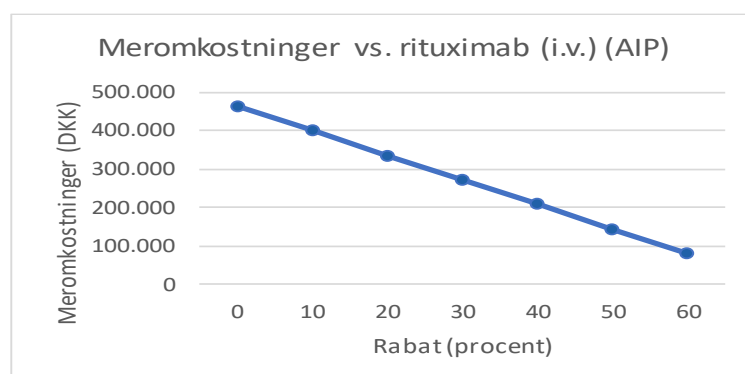
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Gazyvaro har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemedielomkostningerne for Gazyvaro reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

FIGUR 2: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER FOR P1 VED % PRISRABAT (AIP)



FIGUR 3: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER FOR P1 VED % PRISRABAT (AIP)



4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Der er ca. 200 nye tilfælde om året i Danmark. 90% af disse har fremskreden sygdom (stadie III eller IV) på diagnosetidspunktet. I analysen for budgetkonsekvenser har ansøger derfor brugt en patientpopulation på 200 nye patienter om året. Ansøger antager endvidere, at tilgangen er halvårlig. Det vil sige, at 100 patienter starter i januar, mens de resterende 100 patienter starter i juli i hvert af de 3 år. I budgetkonsekvensanalysen har ansøger derfor regnet med fuldtidspatienter, som alle følger et behandlingsforløb på 3 år.

Ansøger har antaget, at 80 % af den samlede population behandles med Gazyvaro, hvis Gazyvaro anbefales som standardbehandling, mens de resterende 20% behandles med rituximab. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Gazyvaro, hvis Gazyvaro ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med rituximab.

Ansøger har derudover estimeret budgetkonsekvenserne for de enkelte subpopulationer inddelt efter FLIPI-score (P1, P2 og P3). Ansøger antager på baggrund af et studie fra 2004, at fordelingen af patienter i de forskellige subgrupper er 36 % med en FLIPI-score på 0-1, 37 % med en FLIPI-score på 2, og 27 % med en FLIPI-score på 3-5 (8).

Det estimerede antal patienter per år i den samlede population illustreres i tabel 23.

TABEL 23: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR FOR P1

	Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3	
Gazyvaro	160	320	480	Gazyvaro	0	0	0
Rituximab	40	80	120	Rituximab	200	400	600
Total	200	400	600	Total	200	400	600

Ansøger har estimeret hele patientår hvert af de tre år med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 24.

TABEL 24: ANSØGERS ESTIMAT AF HELE PATIENTÅR PER ÅR

	Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3	
Gazyvaro	120	280	440	Gazyvaro	0	0	0
Rituximab	30	70	110	Rituximab	150	350	550
Total	150	350	550	Total	150	350	550

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet en analyse med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter.

I analysen for et lavt antal patienter antager ansøger, at der starter 150 nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 250 nye patienter per år.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen (10).

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om at 80 % af alle nye patienter vil modtage Gazyvaro, hvis lægemidlet anbefales som standardbehandling, virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros mener dog, at der er usikkerhed forbundet med disse estimater. Amgros vurderer derfor, at det er relevant, at ansøger udarbejder følsomhedsanalyser for denne parameter.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger samt hospitalsomkostninger i budgetkonsekvensanalysen. Ansøger anvender diskonterede omkostninger i budgetkonsekvensanalysen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

TABEL 25: ANSØGERS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN MED OG UDEN ANBEFALING (AIP), MIO. DKK

Anbefales som standardbehandling				Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Gazyvaro	39,5	75,3	98,3	Gazyvaro	0	0	0
Rituximab	4,0	8,0	10,6	Rituximab	19,9	39,8	53,2
Total	43,4	83,3	109,0	Total	19,9	39,8	53,2

TABEL 26: ANSØGERS ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED GAZYVARO SOM STANDARD-BEHANDLING (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	43,4	83,3	109,0
Anbefales ikke	19,9	39,8	53,2
Total	23,6	43,5	55,7

4.2 Amgros' estimater

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne ændres således, at de ikke er diskonterede.
- AIP for billigste version af rituximab i.v. er anvendt
- Budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Gazyvaro sammenlignet med behandling med rituximab (i.v.) er i tillæg estimeret

4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 27: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN (P1) MED OG UDEN ANBEFALING SAMMENLIGNET MED RITUXIMAB I.V. + S.C. (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	42,7	85,4	116,5
Anbefales ikke	16,1	35,5	50,9
Total	26,6	49,9	65,6

TABEL 28: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN (P1) MED OG UDEN ANBEFALING SAMMENLIGNET MED RITUXIMAB I.V. (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	42,5	84,6	115,1
Anbefales ikke	15,0	31,3	43,7
Total	27,4	53,2	71,4

Sammenlignet med rituximab i.v. + s.c. estimeres budgetkonsekvenserne til at være ca. 65 millioner DKK per år i år 3.

Sammenlignet med rituximab i.v. estimeres budgetkonsekvenserne til at være ca. 71 millioner DKK per år i år 3.

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

TABEL 29: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK		
		År 1	År 2	År 3
Amgros' grundscenario (Gazyvaro vs. rituximab i.v + s.c)		26,6	49,9	65,6
Nedre estimat for antal patienter	150 nye patienter per år	19,9	37,4	49,2
Øvre estimat for antal patienter	250 nye patienter per år	33,2	62,4	82,0

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne år 3 potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 16 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Gazyvaro sammenlignet med rituximab (i.v + s.c.)

TABEL 30: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK		
		År 1	År 2	År 3
Amgros' grundscenario (Gazyvaro vs. rituximab i.v.)		27,4	53,2	71,4
Nedre estimat for antal patienter	150 nye patienter per år	20,6	39,9	53,5
Øvre estimat for antal patienter	250 nye patienter per år	34,3	66,6	89,2

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne år 3 potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 18 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Gazyvaro sammenlignet med rituximab (i.v.)

5 DISKUSSION

Behandling med Gazyvaro er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med rituximab. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Gazyvaro. Hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har alle meget lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden. Den anvendte cykluslængde er relativt lang, og kan potentielt underestimere meromkostninger for Gazyvaro. Andelen af patienter der vil opleve genbehandling er ligeledes forbundet med stor usikkerhed og kan potentielt have betydning for størrelsen af meromkostningerne.

6 REFERENCER

1. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport 2016. København; 2016.
2. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* [Internet]. 2010 Jun 3;115(22):4393–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194898>
3. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(14):1331–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614598>
4. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
5. Bentzen H, Vissing K, Munksgaard L, Do T, Jensen P, Pedersen M, Pulczynski S, Knudsen H PL. Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom. 2015.
6. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the national lymphocare study (NLCS): A prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol*. 2013;24(2):441–8.
7. Philippe Solal-Céligny, Pascal Roy, Philippe Colombat, Josephine White, Jim O. Armitage, Reyes Arranz-Saez, Wing Y. Au, Monica Bellei, Pauline Brice, Dolores Caballero, Bertrand Coiffier, Eulogio Conde-Garcia, Chantal Doyen, Massimo Federico, Richard I. F and EM. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2004;104:1258-1.
8. EMA EMA. SmPC Gazyvaro.
9. EMA EMA. SmPC Mabthera.
10. KOL. Interview with key opinion leader (KOL).
11. EMA EMA. SmPC Ritemvia.
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose. 2016.
13. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom

Handelsnavn	Gazyvaro
Generisk navn	Obinutuzumab
Firma	Roche A/S
ATC kode	L01XC15
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod B-celle markøren CD20
Administration/dosis	1000 mg intravenøs infusion (fast dosis) <u>Induktionsfase</u> Serie 1: 1000 mg på dag 1, dag 8 og dag 15 Serie 2-8: 1000 mg på dag 1 (qw3) <i>eller</i> Serie 2-6: 1000 mg på dag 1 (qw4) afhængigt af kemoterapi regime <u>Vedligeholdelsesfase</u> Fuld dosis (1000 mg) en gang hver anden måned i op til 2 år
EMA Indikation	Gazyvaro in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, is indicated for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	9. oktober 5652 1.1
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning se bilag 1)	Jesper Skov Neergaard, Karen Kleberg Hansen, Anette Pultera Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Obinutuzumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
3.2.1	Kritiske effektmål.....	6
3.2.2	Vigtige effektmål.....	7
3.2.3	Mindre vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Bilag.....	14
9	Versionslog.....	15

Forkortelser

CHOP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon
CR:	Complete Response (komplet respons)
CT:	Computertomografi
CVP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, vincristin og prednisolon
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
EQ-5D:	EuroQol five dimensions questionnaire, et værktøj til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet
ITT:	Intention-to-treat
FLIPI:	The Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELF:	Groupe d'étude des Lymphomes Folliculaires
HR:	Hazard Ratio
MeSH:	Medical Subject Headings
MRD:	Minimal residual disease (minimal restsygdom)
OR:	Odds Ratio
PET:	Positronemissionstomografi
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PR:	Partial response (delvist respons)
qw3:	hver 3. uge
qw4:	hver 4. uge
RR:	Relativ Risiko
SMD:	Standardized Mean Difference
VAS:	Visuel analog skala

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af obinutuzumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende obinutuzumab modtaget 21.07.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af obinutuzumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem obinutuzumab og rituximab af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-celle lymfom af typen non-Hodgkin lymfom. Det opstår typisk nodalt (i lymfeknuder og milt), men forekommer også ekstra-nodalt (i andre væv som f.eks. knoglemarv, lever, lunge og slimhinder). Sygdommen udgør i Danmark ca. 19 % af alle nye tilfælde af non-Hodgkin lymfom, svarende til ca. 200 tilfælde om året. Den mediane debut-alder er ca. 60 år, og incidensen stiger med stigende alder [1].

Follikulært lymfom manifesterer sig oftest ved hævede lymfeknuder, og symptomer inkluderer almene symptomer som feber, nattesved, vægttab, træthed og hudkløe [1].

Diagnosen stilles, og sygdommen stadieinddeles på baggrund af anamnese, blodprøver, lymfeknudebiopsier og/eller knoglemarvsundersøgelser samt PET/CT scanninger [2].

Sygdommen stadieinddeles efter Ann Arbor-kriterierne, der inddeler i stadie I-IV, baseret på udbredelsen. De fleste patienter præsenterer sig på diagnostetidspunktet med avanceret sygdom (stadie III-IV), hvor sygdommen involverer begge sider af diafragma og evt. har spredt sig til ekstranodale organer [2]. Ikke-lokaliseret follikulært lymfom (stadie III-IV) opfattes som en inkurabel sygdom med et typisk progredierende forløb. Follikulært lymfom er karakteriseret ved et indolent forløb, og mange patienter er asymptomatiske selv på et avanceret sygdomsstadie [3].

Prognosen er forbedret efter introduktionen af kombinationsbehandling med kemoterapi og antistofbehandling [3]. Den mediane overlevelse for patienter med stadie III-IV er ca. 12 år [2]. Transformation til højmalignt lymfom ses med en årlig rate på ca. 3 % [4]. Transformation er en alvorlig komplikation med betydelig indflydelse på prognosen.

2.1 Nuværende behandling

Kun ved lokaliseret sygdom (stadie I-II - naboregioner) opfattes sygdommen som potentielt kurabel med strålebehandling. Ved stadie II (ikke-naboregioner)-IV findes ingen kurativ behandling. Behandlingsbehovet vurderes ud fra en række kriterier, eksempelvis Groupe d'étude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-kriterierne, som ofte anvendes i protokolleret sammenhæng. For asymptomatiske patienter er behandlingsstrategien monitorering: "watch and wait".

Ved behandlingskrævende follikulært lymfom er 1.-linje behandlingen i Danmark kemoterapi i kombination med det monoklonale type I anti-CD20 antistof rituximab, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelse hver

anden måned i 2 år. Behandlingen betegnes R-kemo. Rituximab doseres 375 mg/m² rituximab i.v. på dag 1 i hver behandlingscyklus (qw4). Kemoterapien omfatter CVP, CHOP eller Bendamustin og individualiseres ud fra patientens profil på baggrund af ko-morbiditet, toksicitetsprofiler og tradition. I DK anvendes aktuelt både R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin som ligeværdige muligheder til 1. linje terapi [2].

2.2 Obinutuzumab

Obinutuzumab er et glycomanipuleret type II monoklonalt anti-CD20 antistof. Type II anti-CD20 antistoffer adskiller sig fra type I ved deres virkningsmekanisme. Type I har generelt god komplement-afhængig cytotoxicitet og antistofafhængig celle-medierende cytotoxicitets-egenskaber, men er dårligere til at inducere direkte celledød. Type II antistoffer har dårligere komplement-afhængig cytotoxicitets-egenskaber, men er effektive til at inducere direkte celledød [5].

Gazyvaro gives som fast dosis, 1000 mg intravenøs infusion. Induktionsbehandlingen forløber i 6-8 serier afhængig af kemoterapien, under induktionsbehandlingen: Serie 1: dag 1, dag 8 og dag 15, Serie 2-6 (qw3) eller 2-8 (qw4): dag 1.

Under vedligeholdelsesbehandlingen gives én infusion hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder obinutuzumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling, til patienter med tidligere ubehandlet, avanceret follikulært lymfom?

Population

Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20 positivt follikulært lymfom, grad 1-3a.

Fagudvalget ønsker desuden behandlingseffekten belyst i følgende subpopulationer baseret på The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI):

- Patienter med FLIPI score 0-1 (lav risiko for progression)
- Patienter med FLIPI score 2 (intermediær risiko for progression)
- Patienter med FLIPI score 3-5 (høj risiko for progression)

Intervention

Obinutuzumab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af obinutuzumab-vedligeholdelse hver anden måned i 2 år.

Komparator

Rituximab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelse hver anden måned i 2 år.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte værdier)	Kategori
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Andel af patienter, der opnår 3-års PFS	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der opnår 3-års PFS	Dødelighed
Livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring på EQ-5D visuel analog skala	Forskel på ≥ 7 point [6]	Helbredsrelateret livskvalitet
		Gennemsnitlig ændring på EQ-5D index score	Forskel på 0,08 [6]	
Bivirkninger grad ≥ 3	Kritisk	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint i andel af patienter, der oplever bivirkninger grad ≥ 3	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Komplet respons (CR)	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der opnår komplet respons	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der oplever IRRs	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Infektion som bivirkning	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der oplever infektioner	Alvorlige symptomer og bivirkninger

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af obinutuzumab baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 36 måneder.

3.2 Valg af effektmål

3.2.1 Kritiske effektmål

Fagudvalget vurderer, at fire effektmål er kritiske for valg af behandling. Dette begrundes med, at overlevelsen generelt er lang for patienter med follikulært lymfom, og sygdommen ofte er at betragte som kronisk. Ved en sygdom af denne karakter er det derfor særligt betydningsfuldt at fokusere på parametre for livskvalitet og toksicitet. Dette gælder især, hvis en øget levetid (overall survival) ikke er dokumenterbar.

Progressionsfri overlevelse (PFS), et indirekte mål for overlevelse (surrogateffektmål), er i international litteratur anerkendt som aktuelt bedste surrogatmål for klinisk behandlingseffekt. EMA accepterer ligeledes PFS som primært effektmål i de studier, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen. PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [7]. For behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom er den mediane PFS typisk 6-8 år [8]. Fagudvalget har fravalgt median PFS i vurderingen af klinisk merværdi af samme årsag som angivet ovenfor. Det er fagudvalgets holdning, at PFS som udgangspunkt

bør vurderes af en uafhængig komite (Independent Review Committee assessed). Det er uklart for fagudvalget, om vurderingen af den uafhængige komite i det pivotale GALLIUM-studie er problematisk, grundet studiedesignet. Derfor ønsker fagudvalget ligeledes investigator-bedømt PFS opgivet i den endelige ansøgning. Fagudvalget finder det relevant at se på PFS som procentvis PFS efter 3 år. Valget af 3-års opfølgning er baseret på tidligere erfaringer fra PRIMA-studiet, hvor der var forskel i PFS efter 36 måneder [9]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-års PFS.

Helbredsrelateret livskvalitet bør altid indgå i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler [10]. Når patienterne lever længe med deres sygdom, er betydningen af en forbedret livskvalitet kritisk, især hvis effekten på overlevelse er lille eller helt ukendt.

Helbredsrelateret livskvalitet kan måles med flere forskellige generiske instrumenter. I dette tilfælde vil det foretrukne instrument for vurdering af livskvalitet være EQ-5D. EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet [11]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression) og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al [6].

Såfremt der ikke foreligger data fra EQ-5D, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med follikulært lymfom, eksempelvis det generiske SF-36 eller det sygdomsspecifikke Functional Assessment of Cancer Therapy for Lymphoma scale.

Bivirkninger grad ≥ 3 har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid. Obinutuzumab gives i op til to år efter endt induktionsbehandling, og derfor vil eventuelle bivirkninger skulle tolereres i lang tid, hvorfor fagudvalget vurderer dette effektmål som kritisk. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der oplever grad 3-5 bivirkninger.

I tillæg til ovenstående ønskes en liste over kendte bivirkninger til obinutuzumab i form af udkast til produktresumé som godkendt af CHMP. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget. En tilsvarende liste ønskes for komparator.

3.2.2 Vigtige effektmål

Komplet respons (CR) er defineret som forsvinden af alle synlige tegn på sygdom, jævnfør de reviderede responskriterier for maligne lymfomer [7]. CR er specifikt valgt fremfor samlet respons rate (ORR), da en stor andel af populationen med den nuværende standardbehandling opnår minimum et partielt respons, hvorfor det kan være svært at se forbedringer på denne parameter ved en ny behandling. Samtidig har CR vist sig som et velegnet effektmål til påvisning af en tidlig behandlingseffekt i 1. linje behandling af FL [12]. PET-CT baseret komplet respons vurdering er den mest valide metode sammenlignet med CT og er samtidig standardpraksis i Danmark. Fagudvalget ønsker derfor, at vurderingen af komplet respons som udgangspunkt er baseret på PET-CT. Samtidig er fagudvalget bevidst om, at der i studierne ikke nødvendigvis er udført PET-CT i alle deltagende lande, hvorfor en analyse af komplet respons uden PET også vil blive taget i betragtning i den samlede vurdering af CR. Fagudvalget er af den opfattelse, at data for CR tager udgangspunkt i en bedømmelse foretaget af en uvildig bedømmerkomité, og finder, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der opnår CR efter endt induktionsbehandling, er klinisk relevant.

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) er en bivirkning, som fagudvalget vurderer har stor betydning for valg af behandling. Infusionsrelaterede bivirkninger er meget hyppige ved behandling med antistoffer.

Eventuelle alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger kan have betydning for fortsættelse af antistofbehandlingen. Det er derfor relevant at kende hyppigheden af bivirkninger og gerne et tal for andelen af patienter, hvor behandlingen må opgives. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever infusionsrelaterede reaktioner som bivirkning, er klinisk relevant.

Infektion som bivirkning er en meget hyppig og ofte alvorlig bivirkning til cancerbehandling. Det er derfor relevant at kende hyppigheden af netop denne specifikke bivirkning. Alvorlige eller længerevarende infektioner kan udover at være livstruende samtidig påvirke de efterfølgende behandlingsserier. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever infektion som bivirkning, er klinisk relevant.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

Overlevelse (Overall survival) er et præcist effektmål, der belyser patientens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en median overlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. For behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom er den mediane overlevelse ca. 12 år [2]. En påviselig relevant effekt på overlevelse vil forventeligt kræve en betydeligt længere opfølgningsperiode på baggrund af en sygdom med en median overlevelse på mere end et årti. Disse patienter har samtidig en høj livskvalitet og derfor vil selv små forbedringer i overlevelse være klinisk meningsfulde. En forbedring i overlevelse må sammenholdes med den statistiske sikkerhed, hvormed den fastslås. Da den absolutte dødelighed for denne patientgruppe efter 3 år i forvejen er lille, er det udvalgets opfattelse, at forbedringer i overlevelse sandsynligvis ikke vil kunne belyses med sikkerhed, og meningsfulde kliniske ændringer i overlevelse kan ikke forventes at foreligge ved afslutningen af fagudvalgets arbejde. Fagudvalget forventer derfor primært at kunne anvende surrogatmarkører som f.eks. progressionsfri overlevelse.

Transformationsrate angiver andelen af patienter, der transformerer til et aggressivt non-Hodgkin lymfom. Transformation er en begivenhed med stor indflydelse på patientens prognose. Flere studier har rapporteret en dårlig prognose efter transformation med en median overlevelse, der strækker sig fra 2,5 måneder til 2 år [13]. Den forventede årlige transformationsrate er lav, hvorfor fagudvalget vurderer effektmålet som værende mindre vigtigt indenfor den foreslåede tidshorisont.

Minimal restsygdom (MRD = Minimal Residual Disease) er et objektivi mål for sygdomsstatus defineret af antallet af kræftceller, som forbliver i perifert blod eller knoglemarv efter behandling. Det bruges som et udtryk for remissionens dybde og dermed behandlingseffekt. Det har vist sig at have relation til patienternes prognose [14]. Fagudvalget har vurderet, at det ikke er en afgørende parameter for valg af behandling, hvorfor det er kategoriseret som mindre vigtigt.

Varighed af respons er defineret som tiden fra dokumenteret respons (CR eller PR) til relaps, progression eller død [7]. I denne sammenhæng vurderes det som mindre vigtigt, da det til dels er indeholdt i PFS.

Derudover blev en række andre effektmål såsom **samlet respons (ORR)** og **neutropeni som bivirkning** overvejet af fagudvalget. Disse er i denne sammenhæng kategoriseret som mindre vigtige.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) og Scientific Discussion konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Gazyvaro, obinutuzumab	Follicular lymphoma
MabThera, rituximab	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, således at den efterfølgende bliver vurderet på fuldtekstniveau.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Såfremt der ikke findes direkte randomiserede, kontrollerede studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, vil der søges efter randomiserede, kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Hvis der ikke identificeres randomiserede, kontrollerede studier, vil der søges efter kontrollerede observationsstudier og ukontrollerede studier.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs Public assessment report (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette. Subgruppeanalyserne, baseret på FLIPI-score, ønskes udført for effektmålene: overlevelse, PFS og CR.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængeligt for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (Bivirkninger grad ≥ 3 , CR, IRR og infektion som bivirkning), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den estimerede absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparator-gruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparator-gruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

For overlevelse og PFS vil andelen levende/progressionsfri efter 3 år, for hvert inkluderet studie, blive beregnet med metoder, som tager højde for censurering, som for eksempel Kaplan-Meier estimerer eller Cox-regression.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (fx geografi, årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ syntese) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Baseret på information fra den foreløbige ansøgning er det uklart for fagudvalget, hvad forskellen mellem investigator-vurderet PFS og komité-vurderet PFS skyldes. Derfor opfordres ansøger til at redegøre for dette i den endelige ansøgning. Samtidig er der ud fra de nuværende publicerede data uoverensstemmelse mellem behandlingseffekten på PFS og CR (PFS favoriserer interventionen, mens investigator-vurderet CR favoriserer komparator). Disse to effektmål opfattes oftest som tæt relateret, hvorfor effekten som udgangspunkt må forventes at have samme retning. Derfor ønsker fagudvalget ansøgers forklaring på dette.

7 Referencer

1. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL – National årsrapport 2015. København: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2015.
2. Bentzen H, Vissing K, Munksgaard L, Do T, Jensen P, Pedersen M, Pulczynski S, Knudsen H, Pedersen LM. Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom. 2015.
3. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1388–95.
4. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Sehn LH, Shenkier TN, Gascoyne RD, Connors JM. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5165–9.
5. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, Grau R, Gerdes C, Nopora A, van Puijenbroek E, Ferrara C, Sondermann P, Jäger C, Strein P, Fertig G, Friess T, Schüll C, Bauer S, Dal Porto J, Del Nagro C, Dabbagh K, Dyer MJS, Poppema S, Klein C, Umaña P. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4393–402.
6. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V, International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
8. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen CJ, Phillips EH, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger MK, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. In American Society of Hematology; 2016.
9. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011 Jan 1;377(9759):42–51.
10. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
11. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199–208.
12. Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A, Kimby E, Hochster H, Vitolo U, Peterson BA, Gyan E, Ghielmini M, Nielsen T, De Bedout S, Fu T, Valente N, Fowler NH, Hoster E, Ladetto M, Morschhauser F, Zucca E, Salles G, Sargent DJ. Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis

of Multiple Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 28;JCO2016708651.

13. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):147–63.
14. Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Monitillo L, Genuardi E, Drandi D, Barbero D, Bernocco E, Boccadoro M, Ladetto M. Clinical implications and prognostic role of minimal residual disease detection in follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2013 Jun;4(3):189–98.

8 Bilag

Sammensætning af Fagudvalget vedrørende follikulært lymfom

Navn	Udpeget af
Lars Møller Pedersen (Formand) Forskningsansvarlig overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Lars Møller Pedersen (dobbelmandat) Forskningsansvarlig overlæge	Region Hovedstaden
<i>Afventer udpegning</i>	Region Midtjylland
Paw Jensen Ledende overlæge	Region Nordjylland
<i>Afventer udpegning</i>	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup Afdelingslæge	Region Sjælland
Helle Knudsen Overlæge	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

Jesper Skov Neergaard jne@medicinraadet.dk Tlf. 4022 3103	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Karen Kleberg Hansen kkh@medicinraadet.dk Tlf. 3034 4636	

9 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11. september 2017	Protokollen blev godkendt
1.1	9. oktober 2017	Overall survival udelades som kritisk/vigtigt effektmål.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Basic information (basisinformation)

Contact information (kontaktoplysninger)	
Name	Anne Kolbye
Title	Value Demonstration Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	0045 42 14 29 50
Email	anne.kolbye@roche.com
Name	Lise Eckhoff
Title	Country Medical Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 42142977
Email	lise.eckhoff@roche.com
Name	Kenneth Forsstrøm
Title	Strategic Market Access Manager
Area of responsibility	Negotiation
Phone	0045 42 14 29 55
Email	kenneth.forsstrom_jensen@roche.com

Overview of the Technology (oversigt over lægemidlet)	
Generic name (<i>Generisk navn</i>)	Obinutuzumab, GA101
Proprietary name (<i>Handelsnavn</i>)	Gazyvaro
Marketing authorisation holder in Denmark (<i>Indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>)	Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, UK
Pharmacotherapeutic group (<i>Farmakoterapeutisk klasse</i>)	Antineoplastic agents, monoclonal antibodies
Active substance(s) (<i>Aktivt stof</i>)	Obinutuzumab is a Type II humanised anti-CD20 monoclonal antibody of the IgG1 subclass derived by humanisation of the parental B-Ly1 mouse antibody and produced in the Chinese hamster ovary cell line by recombinant DNA technology.
Pharmaceutical form(s) (<i>lægemiddelform</i>)	Concentrate for solution for infusion. Clear, colourless to slightly brownish liquid.
ATC code (<i>ATC kode</i>)	L01XC15
Mechanism of action (<i>Virkningsmekanisme</i>)	Obinutuzumab is a recombinant monoclonal humanised and glycoengineered Type II anti-CD20 antibody of the IgG1 isotype. It specifically targets the extracellular loop of the CD20 transmembrane antigen on the surface of non-malignant and malignant pre-B and mature B-lymphocytes, but not on haematopoietic stem cells, pro-B-cells, normal plasma cells or other normal tissue. Glycoengineering of the Fc part of obinutuzumab results in higher affinity for FcγRIII receptors on immune effector cells such as natural killer (NK) cells, macrophages and monocytes as compared to nonglycoengineered antibodies. In nonclinical studies, obinutuzumab induces direct cell death and mediates antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody dependent cellular phagocytosis (ADCP) through recruitment of FcγRIII positive immune effector cells. In addition, in vivo, obinutuzumab mediates a low degree of

	<p>complement dependent cytotoxicity (CDC). Compared to Type I antibodies, obinutuzumab, a Type II antibody, is characterised by an enhanced direct cell death induction with a concomitant reduction in CDC at an equivalent dose. Obinutuzumab, as a glycoengineered antibody, is characterised by enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and phagocytosis (ADCP) compared to non-glycoengineered antibodies at an equivalent dose. In animal models obinutuzumab mediates potent B-cell depletion and antitumour efficacy.</p> <p><i>Ref: ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS</i></p>
Therapeutic indication (<i>Terapeutisk indikation</i>)	<p>Gazyvaro in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, is indicated for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.</p> <p><i>Ref: ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS</i></p>
Patient population(s) (<i>Patientpopulation(er)</i>)	<p>Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) includes both slow-growing iNHL, which comprise about a third of all NHLs, to more aggressive forms of NHL. The main subtypes of iNHL are follicular lymphoma (FL), marginal zone lymphomas, and small lymphocytic lymphoma. The annual incidence of follicular lymphoma in the Denmark is 3.3/100.000 representing approximately 17% of all NHLs. There are approximately 200 new cases a year in Denmark with a sex ratio of 1:1,1 (m:f). The median age of diagnosis of FL is at 60 years.</p> <p><i>Ref: Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom Version: 11.5.2015</i></p>
Will dispensing be restricted to hospitals? (<i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>)	<p>Yes, dispensing will be restricted to hospitals (BEGR).</p>
Dosage regimen (<i>Dosering</i>)	<p>Previously-untreated advanced FL patients are to receive treatment with a total of twenty to twenty-two 1.000 mg vials over a 30-months period (approximately six months of induction and 24 months of maintenance/monotherapy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • During the induction phase, a 1.000 mg vial is administered on days 1, 8, and 15 of Cycle 1 and on day 1 of Cycles 2 to 8 (21-day cycles) or Cycles 2 to 6 (28-day cycles) depending on the companion chemotherapy • Patients achieving a CR or PR at the end of induction should continue to the maintenance/monotherapy phase, which consists of a 1,000 mg vial every two months until disease progression or up to two years <p>The following companion chemotherapy regimens are recommended (GALLIUM - NCT013329 for the administration of GAZYVA during the induction phase):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP (6 cycles of 21 days + 2 cycles of 21 days monotherapy, without CHOP) • CVP (8 cycles of 21 days) • Bendamustine (6 cycles of 28 days) <p><i>No dose reductions of Gazyvaro are recommended</i></p>
Combination therapy and/or co-medication (<i>Kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>)	<p>Induction (in combination with chemotherapy)</p> <p>Gazyvaro should be administered with chemotherapy as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Six 28-day cycles in combination with bendamustine or, • Six 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), followed by 2 additional cycles of Gazyvaro alone or, • Eight 21-day cycles in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone/methylprednisolone(CVP). <p>Premedication at cycle 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intravenous corticosteroid (recommended) • Oral analgesic/anti-pyretic • Anti-histaminic medicine <p>Premedication at all subsequent infusions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patients with no IRR during the previous infusion:</i> Oral analgesic/anti-pyretic

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with an IRR (Grade 1 or 2) with the previous infusion: Oral analgesic/anti-pyretic and anti-histaminic medicine • Patients with a grade 3 IRR with the previous infusion OR patients with lymphocyte counts >25 x 10⁹/L prior to next treatment: Intravenous corticosteroid and oral analgesic/anti-pyretic and anti-histaminic medicine. <p>Ref: ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS</p>
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations (<i>Pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>)	Gazyvaro (obinutuzumab) 1.000 mg concentrate for solution for infusion. One vial per pack.

Study characteristics (studiekarakteristika)

Trial	<i>A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM)</i>
NCT-number	NCT01332968
Publications - title, author, journal, year (<i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>)	<i>Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma, R. Marcus et al., NEJM, 2017</i>
Design/study type	<p>Open-label, international, multicenter, randomized, 2-arms, phase III study. Patients were randomized 1:1 to receive intravenous (IV) infusions of obinutuzumab 1.000 mg (days 1, 8 and 15 of cycle 1; day 1 of subsequent cycles) or rituximab 375 mg/m² (day 1 of each cycle) for six or eight cycles depending on chemotherapy. The chemotherapy regimen, i.e., CHOP (cyclophosphamide [C], doxorubicin, vincristine [V] and prednisone [P]), CVP or bendamustine, was stipulated by site, with all patients at each site receiving the same regimen. No crossover was allowed. Although this was an open-label study; the IRC was blinded to treatment assignment throughout.</p> <p>Randomization was performed through an interactive voice or online response system using a hierarchical dynamic randomization scheme, and stratified by: 1) chemotherapy regimen, 2) Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) risk group i.e. low (patients with ≤1 risk factor), intermediate (2 risk factors) or high (>2 risk factors), and 3) geographic region. The study was conducted in accordance with the International Conference on Harmonisation guidelines for Good Clinical Practice. The protocol was approved by the ethics committees of participating centers and registered at ClinicalTrials.gov (NCT01332968). All patients provided written informed consent. The study was designed by the academic authors (the German Low Grade Lymphoma Study Group [GLSG], the UK National Cancer Research Institute [NCRI], the East German Study Group Hematology and Oncology [OSHO]) in collaboration with the sponsor. This study is ongoing, but not recruiting participants.</p> <p>Reference: <i>Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma, R. Marcus et al., NEJM, 2017</i></p> <p><i>Preliminary CHMP extension of indication variation assessment report; 20 July 2017; EMA/CHMP/27619/2017; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i></p>
Follow-up (<i>Opfølgningstid</i>)	<p>Median follow-up with cut-off date 31st of January 2016 was 34.4 (range 0-54.5) months (range: 0.1 – 54.5 months) in the R-chemo arm and 34.8 months (range: 0.0 – 53.8 months) in the G-chemo arm.</p> <p>Median follow-up with cut-off date 10th of September 2016 was 41.1 months.</p>

<p>Population (Inclusion and exclusion criteria)</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Men or women, age ≥18 • Signed informed consent • Cluster of differentiation 20 (CD20)-positive indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (follicular lymphoma or splenic, nodal or extranodal marginal zone lymphoma) • Stage III or IV disease, or Stage II bulky disease (defined as tumor diameter greater than or equal to [\geq] 7 centimeters [cm]) • For participants with follicular lymphoma: requirement for treatment according to Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) criteria • For participants with symptomatic splenic, nodal, or non-gastric extranodal marginal zone lymphoma: disease that is de novo or has relapsed following local therapy (i.e. surgery or radiotherapy) and requires therapy as assessed by the investigator • At least one bi-dimensionally measurable lesion (greater than [$>$] 2 cm in its largest dimension by computed tomography [CT] scan or magnetic resonance imaging [MRI]) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1 or 2 • Adequate hematologic function <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Central nervous system lymphoma, leptomeningeal lymphoma, or histological evidence of transformation to a high-grade or diffuse large B-cell lymphoma • Grade 3b follicular lymphoma, small lymphocytic lymphoma or Waldenström's macroglobulinaemia • Ann Arbor Stage I disease • History of severe allergic or anaphylactic reactions to monoclonal antibody therapy • Known hypersensitivity to any of the study drugs or sensitivity to murine products, or history of sensitivity to mannitol • For participants with follicular lymphoma: prior treatment for non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy, immunotherapy, or radiotherapy • For participants with non-follicular lymphoma: prior treatment with chemotherapy or immunotherapy • Regular treatment with corticosteroids during the 4 weeks prior to the start of Cycle 1 • Evidence of significant, uncontrolled concomitant diseases that could affect compliance with the protocol or interpretation of results • For participants who will be receiving cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP): left ventricular ejection fraction (LVEF) less than ($<$) 50% by multiple-gated acquisition (MUGA) scan or echocardiogram • History of prior other malignancy with the exception of curatively treated basal or squamous cell carcinoma of the skin or carcinoma in situ of the cervix at any time prior to study • Known active infection, or major episode of infection within 4 week prior to the start of Cycle 1 • Vaccination with a live vaccine within 28 days prior to randomization • Recent major surgery (within 4 weeks prior to start of Cycle 1), other than for diagnosis • Abnormal laboratory values as defined by protocol for creatinine, creatinine clearance, aspartate transaminase (AST) or alanine transaminase (ALT), total bilirubin, international normalized ration (INR), partial thromboplastin time (PTT) or activated partial thromboplastin time (aPPT), unless these abnormalities are due to underlying lymphoma • Positive test results for human immunodeficiency virus (HIV), human T-lymphotropic virus 1 (HTLV1), hepatitis C or chronic hepatitis B • Pregnant or lactating women • Life expectancy $<$12 months • Participation in another clinical trial with drug intervention within 28 days prior to start of Cycle 1 and during study <p><i>Reference: PROTOCOL</i> <i>TITLE: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS</i></p>
--	--

	<p>WITH ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101 (R05072759) PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY GA101 OR RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN RESPONDERS / R05072759 / NCT01332968</p>
Intervention (n=)	<p>Intervention Gazyvaro(obinutuzumab) + chemotherapy, N=601.</p> <p>In the G-chemo arm, eight to ten doses of obinutuzumab at 1000 mg were administered by IV infusion with the accompanying chemotherapy regimen during induction, <i>as outlined below</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G-CHOP: Obinutuzumab was administered on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 2–6 (21-day cycles). CHOP was administered on Day 1, with prednisone/prednisolone/methylprednisolone also administered on Days 1–5 of Cycles 1–6. • G-CVP: Obinutuzumab was administered on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 2-8 (21-day cycles). CVP was administered on Day 1, with prednisone/prednisolone/methylprednisolone also administered on Days 1–5 of Cycles 1–8. • G-bendamustine: Obinutuzumab was administered on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 2-6 (28-day cycles). Bendamustine was administered on Days 1 and 2 of Cycles 1-6, with prednisone/prednisolone/methylprednisolone administered on Day 1 of Cycle 1. <p>Patients randomized to receive G-chemo who achieved a CR or PR at the end of induction therapy continued to receive G-maintenance at 1000 mg every 2 months until disease progression, or for 2 years.</p> <p><i>Reference:</i> Preliminary CHMP extension of indication variation assessment report; 20 July 2017; EMA/CHMP/27619/2017; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</p>
Comparison (n=) Komparator	<p>Active comparator: Rituximab + chemotherapy; N=601.</p> <p>In the R-chemo arm, six to eight doses of rituximab at 375 mg/m² were administered by IV infusion with the accompanying chemotherapy regimen during induction, <i>as outlined below</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP: Rituximab will be administered on Day 1 of Cycles 1–8 (21-day cycles). CHOP will be administered on Day 1, with prednisone/prednisolone/methylprednisolone also administered on Days 2–5, of Cycles 1–6. • R-CVP: Rituximab will be administered on Day 1 of Cycles 1–8 (21-day cycles). CVP will be administered on Day 1, with prednisone/prednisolone/methylprednisolone also administered on Days 2–5, of Cycles 1–8. • R-bendamustine: Rituximab will be administered on Day 1 of Cycles 1–6 (28-day cycles). Bendamustine will be administered on Days 1 and 2 of Cycles 1–6, with prednisone/prednisolone/methylprednisolone also administered on Day 1 of Cycle 1. <p>Patients randomized to receive R-chemo who achieved a CR or PR at the end of induction therapy continued to receive R-maintenance at 375 mg/m² every 2 months until disease progression, or for 2 years.</p> <p><i>Reference: PROTOCOL</i> TITLE: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101 (R05072759) PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH RITUXIMAB PLUS</p>

	<p>CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY GA101 OR RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN RESPONDERS / RO5072759 / NCT01332968</p>
<p>Primary and secondary endpoints (Primære og sekundære endepunkter)</p>	<p><u>Primary endpoint:</u> The primary objective for this study was:</p> <ul style="list-style-type: none"> · To evaluate the efficacy of obinutuzumab plus chemotherapy followed by obinutuzumab maintenance therapy compared with rituximab plus chemotherapy followed by rituximab maintenance therapy in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma, as measured by investigator-assessed PFS. <p><u>Secondary objectives:</u> The following secondary objective applies to patients with previously untreated advanced indolent NHL (i.e., overall population):</p> <ul style="list-style-type: none"> · To evaluate and compare investigator-assessed PFS between the two arms <p>The following secondary objectives apply to patients with previously untreated advanced indolent NHL (i.e., overall population) and to the subset of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (i.e., follicular population):</p> <ul style="list-style-type: none"> · To evaluate and compare Independent Review Committee (IRC)–assessed PFS between the two arms · To evaluate and compare overall response and CR after the end of induction treatment, as assessed by the investigator, between the two arms, with and without 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) · To evaluate and compare overall response and CR after the end of induction treatment, as assessed by the IRC, between the two arms, with and without FDG-PET · To evaluate and compare overall survival, EFS, disease-free survival (DFS), duration of response, and time to next anti-lymphoma treatment between the two arms · To evaluate and compare overall survival, EFS, DFS, and duration of response based on investigator assessment. · To evaluate and compare the safety profiles between the two arms during induction and maintenance · To assess patient-reported outcomes (PROs) in both arms. EQ-5D-5L and FACT-Lym were used to measure health related quality of life in both arms. <p><i>Reference: PROTOCOL TITLE: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101 (RO5072759) PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY GA101 OR RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN RESPONDERS / RO5072759 / NCT01332968</i></p>
<p>Method of analysis (analysemodel)</p>	<p>A two-sided stratified log-rank test (0.05 significance level) stratified by chemotherapy regimen (CHOP, CVP, or bendamustine) and Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) risk group (low, intermediate, or high) in patients with FL, or international prognostic index (IPI) risk group (low or low-intermediate vs. high-intermediate or high) was used for the primary analysis. Kaplan-Meier methodology was used to estimate PFS distribution for each treatment arm. Estimates of treatment effect were expressed as hazard ratios through the use of a stratified Cox proportional hazards analysis, including 95% confidence intervals.</p> <p>PFS was compared using a two-sided log-rank test stratified by chemotherapy regimen (CHOP, CVP, or bendamustine), FL international prognostic index (FLIPI) risk group (low, intermediate, or high) in patients with FL or international prognostic index (IPI) risk group (low or low-intermediate vs. high-intermediate or high) in patients with non-follicular lymphoma.</p> <p>Estimates of the treatment effect are expressed as hazard ratios, estimated with the</p>

	<p>use of a stratified Cox model, including 95% confidence limits. An unstratified log-rank test was also performed as a sensitivity analysis. Kaplan-Meier methodology was used to estimate median (if reached), 2-year and 3-year PFS and 95% CIs for each treatment arm, and the Kaplan-Meier curve is provided for a visual description of the difference across treatment arms.</p> <p>The primary efficacy analysis population is the intent-to-treat follicular lymphoma population (FL ITT), defined as all randomized patients with follicular histology. Efficacy analyses were conducted according to the intent-to-treat (ITT) principle, where patients were grouped according to their randomized treatment arm regardless of what treatments were actually received.</p> <p>The primary and key secondary efficacy parameters were also determined in the intent-to-treat population, defined as all randomized patients (overall population, ITT).</p> <p>The safety analysis population included all patients who received any amount of study drug (obinutuzumab, rituximab, or chemotherapy [CHOP, CVP, or bendamustine]), and patients were analyzed according to the treatment received (i.e., a patient who received obinutuzumab at least once for any reason was analyzed under the G-chemo treatment arm; if only chemotherapy and/or rituximab was received, the patient was analysed under the R-chemo treatment arm).</p> <p><i>Reference:</i> <i>Preliminary CHMP extension of indication variation assessment report; 20 July 2017; EMA/CHMP/27619/2017; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i></p>
Subgroup analyses (subgrupppeanalyser)	FLIPI subgroups were pre-specified stratification factors and also pre-specified subgroups. This trial was not powered to detect significance in an individual subgroup analysis.

Baseline characteristics of patients in included trials
Baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	<i>A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM)</i>
NCT-number	<i>NCT01332968</i>
Population	<p>The primary efficacy analysis population is the intent-to-treat follicular lymphoma population (FL ITT), defined as all randomized patients with follicular histology. Efficacy analyses were conducted according to the intent-to-treat (ITT) principle, where patients were grouped according to their randomized treatment arm regardless of what treatments were actually received.</p> <p>The primary and key secondary efficacy parameters were also determined in the intent-to-treat population, defined as all randomized patients (overall population, ITT).</p> <p>The safety analysis population included all patients who received any amount of study drug (obinutuzumab, rituximab, or chemotherapy [CHOP, CVP, or</p>

bendamustine)), and patients were analyzed according to the treatment received (i.e., a patient who received obinutuzumab at least once for any reason was analyzed under the G-chemo treatment arm; if only chemotherapy and/or rituximab was received, the patient was analysed under the R-chemo treatment arm).

FLIPI subgroup was pre-specified stratification factors and also pre-specified subgroup. This trial was not powered to detect significance in an individual subgroup analysis.

Reference:
Preliminary CHMP extension of indication variation assessment report; 20 July 2017; EMA/CHMP/27619/2017; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Baseline characteristics
(Baselinekarakteristika)

Baseline Characteristics		R-chemo N = 601	G-chemo N = 601
Demographics	Age (yrs)		
	Mean (SD)	57.7 (12.2)	58.2 (11.5)
	Median	58.0	60.0
	Sex (Male/Female)	46.6/53.4%	47.1/52.9%
	Race (White/Asian/Other)	80.0/16.3/3.7%	81.0/16.6/2.4%
Baseline Disease Characteristics	Time from initial diagnosis to randomization (mo)	1.41 (0.0-168.1)	1.48 (0.1-121.6)
	ECOG 0-1/2	96.2/3.8%	97.5/2.5%
	Ann arbor stage		
	I/II	8.7%	8.5%
	II/IV	91.3%	91.5%
	B-symptoms (≥ 1 symptom)*	34.3%	33.4%
	Bulky Disease (≤ 7 cm)	45.2%	42.5%
	Positive bone marrow involvement	49.3%	53.7%
FCGR3A gene	Extranodal involvement	65.9%	65.2%
	Fcy receptor IIIa polymorphism		
	158 FF (low affinity)	44.8%	38.9%
	158 VF (intermediate affinity)	41.7%	49.4%
Randomization Stratification Factors	158 VV (high affinity)	13.5%	11.7%
	FLIPI		
	low (0,1)	20.8%	21.3%
	intermediate (2)	37.1%	37.3%
	high (≥3)	42.1%	41.4%
	Chemotherapy Regimen		
	Bendamustine	56.7%	57.4%
	CHOP	33.8%	32.4%
	CVP	9.5%	10.1%
	Geographic Region		
W. Europe	47.6%	48.9%	
E. Europe	13.1%	13.0%	

		N. America	12.8%	12.5%
		Asia	15.5%	15.3%
		Other	11.0%	10.3%

”Helbredsrelateret livskvalitet”

The Functional Assessment of Cancer Therapy for Lymphoma scale (FACT-Lym) and the European Quality of Life 5-Dimensions 3-Level version (EQ-5D-3L) questionnaires were completed by the patients at the investigational site and used to evaluate HRQoL and health status.

At all time points measured, the G-chemo arm patients had a similar average HRQoL compared to patients in the R-chemo group, with a modest difference (<5%) between the two arms in the mean changes from baseline scores in the FACT-LYM subscales, TOI (trial outcome index) and Total score, and the EQ-5D-3L utility scales.

Over the course of treatment, HRQoL was similar in the two treatment arms. Patients in both arms experienced clinically meaningful improvements in lymphoma-specific symptoms and the summary scales that included this subscale (clinical meaningful difference in FACT-Lym is ≥ 7 points [Ref. Carter GC, et al. Blood 2008;112:2376]). No clear differences were detected in HRQoL between the two treatment arms and at no time point during the study.

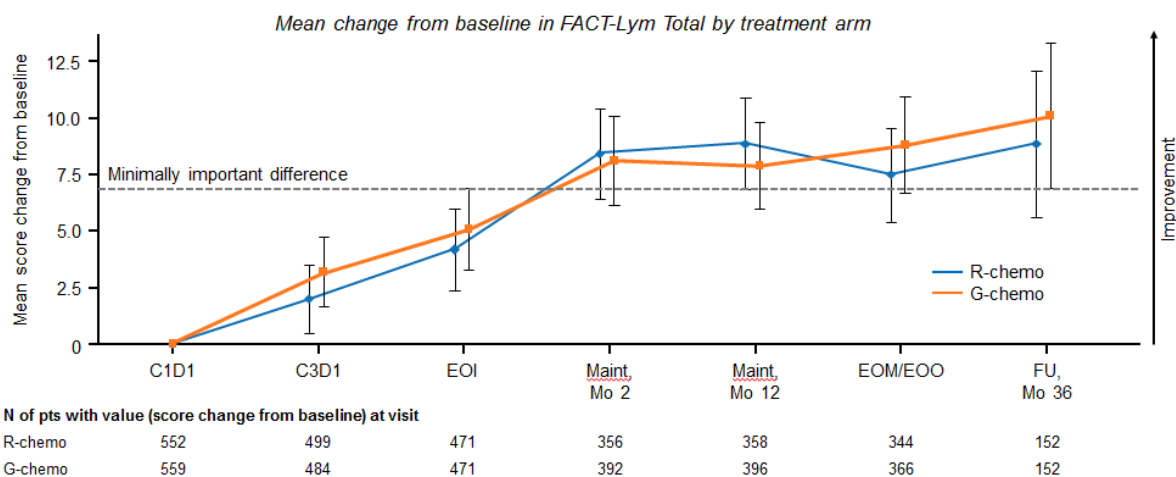
Final EQ-5D data are not yet released and therefore not included in this application.

Table 1: Mean FACT-Lym values from baseline to end of induction and end of maintenance for both G-chemo and R-chemo arms. All subgroups included.

Time point	Treatment	N	Mean	SD	Change from baseline			95% CI	
					Mean change	SE	Mean difference G vs R	lower	upper
Baseline	G	559	128,42	22,16					
	R	552	127,40	22,43					
EOI	G	467	133,33	20,87	4,68	0,98	0,82	-1,92	3,56
	R	463	132,35	23,03	3,86	1,00			
EOM	G	401	137,57	20,72	8,35	1,06	0,48	-2,54	3,50
	R	365	137,25	22,39	7,87	1,12			

EOI: End of induction; EOM: End of maintenance; SD: standard deviation; SE: Standard errors

Figure 1: FACT-Lym mean change from baseline to end of induction and end of maintenance for both G-chemo and R-chemo arms. All subgroups included



Ref.: Davies A, presentation at EHA 2017

Question from the protocol:

”Baseret på information fra den foreløbige ansøgning er det uklart for fagudvalget, hvad forskellen mellem investigator-vurderet PFS og komité-vurderet PFS skyldes. Derfor opfordres ansøger til at redegøre for dette i den endelige ansøgning.”

- Agreement between investigator and IRC assessment of the type of PFS event (i.e. assignment of PD/relapse, death or no event per patient) was high (92.1% overall) and balanced between the two arms (R-chemo, 91.0%; G-chemo, 93.2%).
- In particular, for the R-chemo arm, the Investigator and IRC agreed that progression had not occurred in 444 of 601 patients (73.9%) and that progression had occurred in 91 of 601 patients (15.1%). Similarly, for the G-chemo arm, the Investigator and the IRC agreed that progression had not occurred in 486 of 601 patients (80.9%) and had occurred in 54 of 601 patients (9.0%).
- Cohen’s kappa estimate of concordance between investigator- and IRC-assessed PFS events was 0.75 in the R-chemo arm (95% CI, 0.69–0.81) and 0.76 in the G-chemo arm (95% CI, 0.69–0.83). These kappa statistics are considered to indicate excellent agreement according to Fleiss et al. (1981), and substantial agreement beyond chance based on kappa thresholds described by Landis & Koch (1977).
- The majority of discordance between IRC-and Investigator PFS events was related to cases where the Investigator registered a progression event, but the IRC did not (54 patients).
- Note that once the Investigator had diagnosed progression, no more CT scans were expected to be available to the IRC, preventing subsequent registration of disease progression. A small subset of these cases (7/54) were related to disease transformation.

Question from the protocol:

”Samtidig er der ud fra de nuværende publicerede data uoverensstemmelse mellem behandlingseffekten på PFS og CR (PFS favoriserer interventionen, mens investigator-vurderet CR favoriserer komparator). Disse to effektmål opfattes oftest som tæt relateret, hvorfor effekten som udgangspunkt må forventes at have samme retning. Derfor ønsker fagudvalget ansøgers forklaring på dette.”

- The similar end of induction response rates in the two treatment arms despite the improvement in PFS in the G-chemo arm compared to R-chemo arm, suggest that response assessed according to conventional (i.e., CT-based) radiological criteria (per modified Cheson et al. 2007) after an initial six months of treatment (during a 30-month treatment course) do not predict longer term outcomes in patients with FL.
 - The limitations of CT-based response assessment in iNHL are well recognized, and this is reflected in the continual evolution of response criteria for patients with lymphoma, and with recommendations for the incorporation of PET- or PET-CT-based assessments (1, 2).
 - A substantial proportion of responses improved from PR to CR during maintenance treatment. For evaluable patients with a PR at end of induction and an available end of maintenance response assessment (n = 493), the rate of conversion to a CR was higher in the G-chemo arm (134/271 [49.4%]) compared to the R-chemo arm (97/222 [43.7%]).
 - Overall, although there was no relevant difference in clinical response rates (PR/CR and CR rates) between the two treatment arms at end of induction, the higher CR rates by PET tumor assessment and the higher proportion of patients achieving MRD-negativity in the G-chemo arm support the view that G-chemo induced deeper responses during induction than R-chemo. These findings are consistent with the improved duration of response (CR or PR) and PFS in the G-chemo arm.
- 1) Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma, Juweid et al. JCO 2007
 - 2) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification, Cheson et al. JCO 2014

Literature search (*Litteratursøgning*)

Databases and search terms (*Databaser og søgetermer/søgestreng*)

Search in MEDLINE via PubMed

- #1 "Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh]
- #2 ((follicular*[tiab] OR nodular*[tiab] OR non-hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR indolent*[tiab] OR low-grade*[tiab] OR b-cell*[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR nhl*[tiab] OR inhl*[tiab] OR (brill-symmer*[tiab] AND disease*[tiab]))
- #3 #1 OR #2

- #4 "obinutuzumab"[nm]
- #5 obinutuzumab*[tiab] OR gazyva*[tiab] OR ga101*[tiab] OR ga-101*[tiab] OR ro5072759*[tiab]
- #6 #4 OR #5

- #7 "Rituximab"[mh]
- #8 rituximab*[tiab] OR idec-c2b8*[tiab] OR mabthera*[tiab]
- #9 #7 OR #8

- #10 #3 AND #6 AND #9

- #11 "Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]

- #12 #10 NOT #11

Enkelte søgestrengte til PubMed

Direkte sammenligning:

((("Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh] OR ((follicular*[tiab] OR nodular*[tiab] OR non-hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR indolent*[tiab] OR low-grade*[tiab] OR b-cell*[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR nhl*[tiab] OR inhl*[tiab] OR (brill-symmer*[tiab] AND disease*[tiab]))) AND ("obinutuzumab"[nm] OR obinutuzumab*[tiab] OR gazyva*[tiab] OR ga101*[tiab] OR ga-101*[tiab] OR ro5072759*[tiab]) AND ("Rituximab"[mh] OR rituximab*[tiab] OR idec-c2b8*[tiab] OR mabthera*[tiab]))) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

HITS: 76

Søgning i CENTRAL via Cochrane Library

- #1 [mh "Lymphoma, Non-Hodgkin"]
- #2 (((follicular* or nodular* or non-hodgkin* or nonhodgkin* or indolent* or low-grade* or b-cell*) and lymphoma*) or nhl* or inhl* or (brill-symmer* and disease*)):ti,ab,kw

	<p>#3 #1 or #2</p> <p>#4 (obinutuzumab* or gazyva* or ga101* or ga-101* or ro5072759*):ti,ab,kw</p> <p>#5 [mh Rituximab]</p> <p>#6 (rituximab* or idec-c2b8* or mabthera*):ti,ab,kw</p> <p>#7 #5 or #6</p> <p>#8 #3 and #4 and #7 (direkte sammenligning) Alternativ: #8 #3 and (#4 or #7) (indirekte sammenligning)</p> <p>#9 [mh Animals] not [mh Humans]</p> <p>#10 #8 not #9</p> <p>HITS: 70</p> <p>HITS - hand searching: 4</p>
Date of search (Dato for søgning)	Cochrane was searched 15 November 2017 MEDLINE/PubMed was searched 16 November 2017
Methods for literature selection (Metode for litteraturseleksjon)	Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.
PRISMA flow diagram for literature selection (PRISMA flow diagram for litteraturseleksjon)	See below

References <i>excluded</i> based on full text				
Author	Year	Title	Journal	Reason for not including
Trotman, J., Barrington, S., Belada, D., et al.	2017	Comparison of contrast-enhanced CT-based response with pet assessment after first-line therapy for follicular lymphoma in the phase III gallium study	https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182061/j.trotman.comparison.of.contrast-enhanced.ct-based.response.with.pet.html	Duplicate; spin off
Pott, C., Hoster, E., Kehden, B. et al.	2017	Minimal residual disease assessment in patients with follicular lymphoma treated with obinutuzumab or rituximab as first-line induction immunochemotherapy in the phase 3 GALLIUM study	British Journal of Haematology, 176, (Suppl. 1), 5–145	Other outcome (MRD)
Marcus, R., Davies, A., Pocock, C., Ando, K. et al.	2017	Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomised phase 3	British journal of haematology. Conference: 57th annual	Duplicate; Conference Abstract. Study

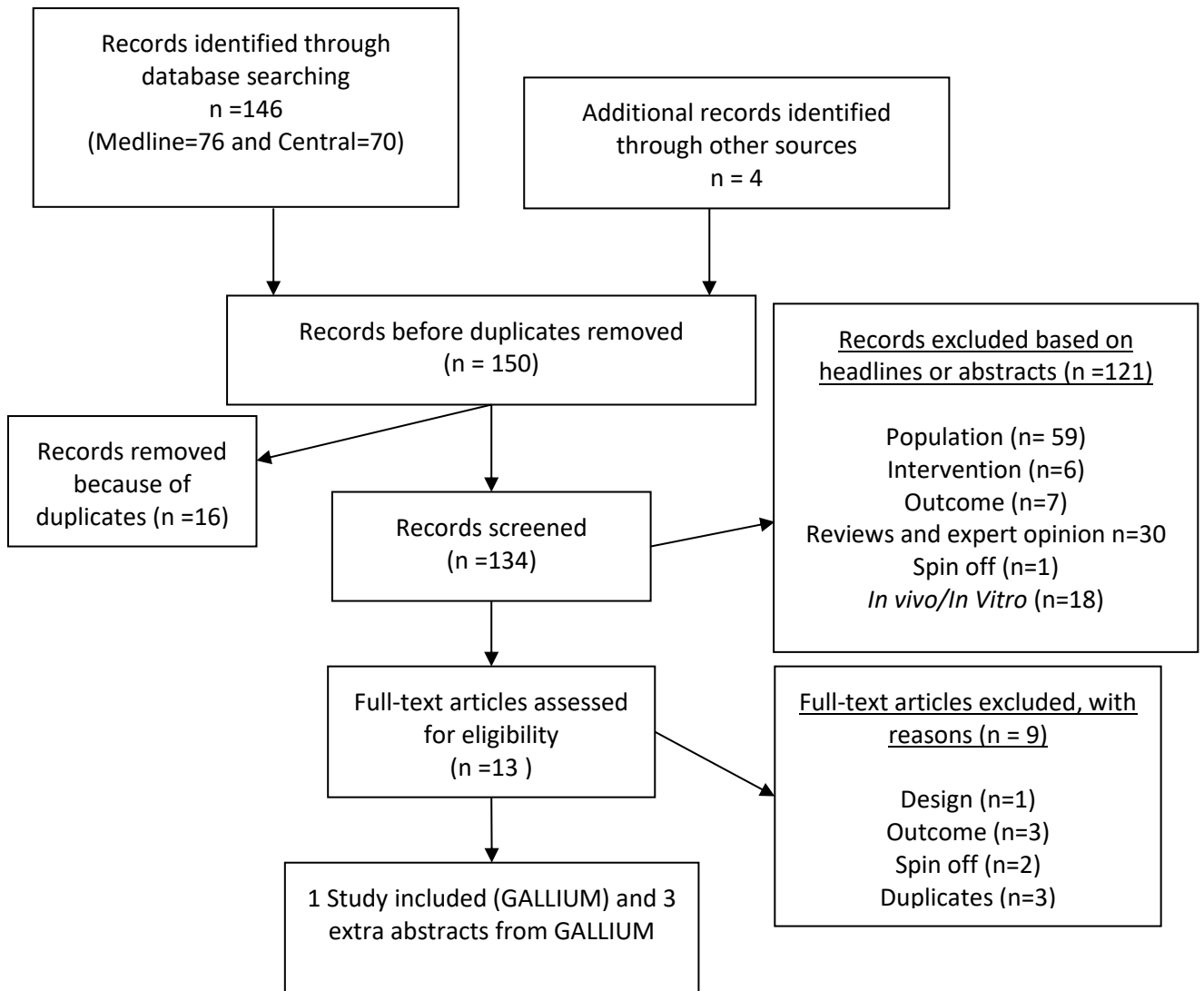
		GALLIUM study	scientific meeting of the british society for haematology. United kingdom	published.
Pott, C., Hoster, E., Kehden, B et al.	2016	Minimal residual disease in patients with follicular lymphoma treated with obinutuzumab or rituximab as first-line induction immunochemotherapy and maintenance in the phase 3 GALLIUM study	http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3978?sso-checked=true	Other outcome MRD
Marcus, R. E., Davies, A. J., Ando, K. et al.	2016	Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study	http://www.bloodjournal.org/content/128/22/6?sso-checked=true	Duplicate; Conference Abstract. Study published.

References excluded based on full text from “hand searched”				
Holly Baker	2017	First-line obinutuzumab for follicular lymphoma	The Lancet Oncology, Volume 18, Issue 11, November 2017, Page e648 http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30781-7/fulltext	Spin-off (not a study)
	2017	Obinutuzumab Effective in Follicular Lymphoma, but at a Cost	Cancer Discov. [Epub ahead of print] http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2017/10/24/2159-8290.CD-NB2017-146	Spin-off (not a study)
Grigg A et al.	2016	Safety and efficacy of obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma	Haematologica. 2017 Apr; 102(4): 765–772.	Design; Phase 1 trial. Not randomized.
Hideki Tsujimura et al	2016	Abstract: Safety and Tolerability of Obinutuzumab (GA101) with Shorter Duration of Infusion in Japanese Patients with Previously Untreated CD20-Positive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)-Comparison with GAO4915g (GATHER) and BO21005 (GOYA) Studies	Blood 2016 128:5389; Abstract	Outcome (testing shorter duration of infusion, not randomized)

Included study and abstracts			
Author	Year	Title	Journal
Marcus et al	2017	Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma.	N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598.
Hiddeman et al	2017	Abstract: 107 IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RANDOMISED PHASE III GALLIUM STUDY: ANALYSIS BY CHEMOTHERAPY REGIMEN	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_106/epdf Abstract EHAD 2017
J. Trotman et al	2017	PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_20/epdf Abstract EHAD 2017
Andrew Davies et al.	2017	HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE RESULTS FROM THE PHASE III GALLIUM STUDY OF OBINUTUZUMAB-BASED AND RITUXIMAB-BASED THERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA	Abstract EHAD 2017 https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181789/andrew.davies.health-related.quality.of.life.results.from.the.phase.iii.html



PRISMA 2009 Flow Diagram¹



¹¹ From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Results per study (Resultater pr. Studie)

Trial	<p>GALLIUM - A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM)</p> <p>Results published in :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) "Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma", by Marcus et al.; N Engl J Med. 2017 2) Abstract: 107 IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB INPREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RANDOMISED PHASEIII GALLIUM STUDY: ANALYSIS BY CHEMOTHERAPY REGIMEN; Hiddeman et al; http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_106/epdf 3) PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY; J. Trotman et al; http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_20/epdf <p>Please note that "Response By FLIPI score" is NOT published</p> <p>Tool for statistic calculations: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php</p>
--------------	--

NCT-number NCT01332968

Progression free survival (PFS)

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Estimated 3-years PFS - INV assessed (data cut-off 31.Jan. 2016)	G-Chemo	601	80.0 % (75.9-83.6)*	6.7	1.80-1.57	0.006	HR: 0,66	0.51-0.85	0.001	Kaplan-Meier estimates. Treatment arms were compared using log-rank tests, stratified by chemotherapy and FLIPI. Stratified Cox proportional-hazards models to estimate HR.
	R-Chemo	601	73.3 % (68.8-77.2)*							
Estimated 3 years PFS - IRC assessed (data cut-off 31.Jan. 2016)	G-Chemo	601	81.9 % (77.9-85.2)*	4.0	-0.65-8.63	0.084	HR: 0.71	0.54-0.93	0.014	Kaplan-Meier estimates. Treatment arms were compared using log-rank tests, stratified by chemotherapy and FLIPI. Stratified Cox proportional-hazards models to estimate HR.
	R-Chemo	601	77.9% (73.8-81.4)*							

Estimated 3 years PFS - INV assessed (data cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	601	81.5 % (77.9-84.6)*	6.5	1.72-11.5	0.006	HR: 0.68	0.54-0.87	0.002	Kaplan-Meier estimates. Treatment arms were compared using log-rank tests, stratified by chemotherapy and FLIPI. Stratified Cox proportional-hazards models to estimate HR.
	R-Chemo	601	75.0 % (71.0-78.5)*							
Estimated 3 years PFS - IRC assessed (data cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	601	83.4% (79.9-86.3)*	4.5	-0.04-9.02	0.046	HR: 0.72	0.56-0.93	0.012	Kaplan-Meier estimates. Treatment arms were compared using log-rank tests, stratified by chemotherapy and FLIPI. Stratified Cox proportional-hazards models to estimate HR.
	R-Chemo	601	78.9% (75.2-82.1)*							

* Percentages of patients being without progression and alive. INV; investigator , IRC; Independent Review Committee

Adverse events grade 3-5, Infections and Infusion related reactions

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Event of grade 3-5 AE (data cut-off 31.Jan. 2016)	G-Chemo	595	444 (74.6%)**	6.8	1.54 -12.02	0.010	RR: 1.10	1.02- 1.18	0.010	Only safety population (10 patients did not receive the study drug)
	R-Chemo	597	405 (67.8%)**							
Infections grade ≥3, (data cut-off 31.Jan. 2016)×	G-Chemo	595	119 (20.0%)**	4.4	-0.06-8.85	0.047	RR: 1.28	1.00 - 1.64	0.047	Only safety population (10 patients did not receive the study drug)
	R-Chemo	597	93 (15.6%)**							
Infusion related reaction (IRR) grade ≥3, (data cut-off 31.Jan. 2016)×	G-Chemo	595	74 (12.4%)**	5.7	2.27 - 9.17	0.001	RR: 1.86	1.29 - 2.68	0.001	Only safety population (10 patients did not receive the study drug)
	R-Chemo	597	40 (6.7%)**							

** number of patients with side-effects;

× Grade of infection and IRR were not pre-specified in the protocol. Correspondence with Jesper Skov Neergaard determined that it was grade ≥ 3.

Complete response by CT and PET CT at end of induction (EOI)										
	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
CR by CT (without PET) at EOI - IRC assessed (Cut off 31 Jan 2016)	G-Chemo	601	171 (28.5%)*	2.0	-3.1 - 7.1	0.50	RR: 1.18	0.98 - 1.43	0.089	Reference: EMA/CHMP/27619/2017 P-value for response proportion difference were calculated using Cochran-Mantel-Haenszel
	R-Chemo	601	159 (26.5%)*							
CR by PET-CT at EOI - IRC assessed	G-Chemo	297	212 (71.4%)*	11.7	3.84 - 19.41	0.003	RR: 1.20	1.06 - 1.34	0.003	Reference: EMA/CHMP/27619/2017 P-value for response proportion difference were calculated using Cochran-Mantel-Haenszel - IHP 2007 criteria (1) - Data presented by J. Trotman at EHA 2017
	R-Chemo	298	178 (59.7%)*							
CR by PET-CT at EOI - IRC assessed	G-Chemo	297	232 (78.1%)*	5.3	-1.85 - 12.40	0.134	RR: 1.07	0.98 - 1.18	0.134	- Lugano 2014 (2)(3) - Data presented by J. Trotman at EHA 2017
	R-Chemo	298	217 (72.8%)*							
<p>*** Numbers of patients with complete respons (CR)</p> <p>IRC (Independent Review Committee) – two radiologists with a third adjudicator; final response determined by a clinician IHP, International Harmonization Project; CR; complete respons ; EOI; End of induction, INV; investigator , IRC; independent review committee</p> <p>1. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2007;25:579–86 2. Barrington SF, et al. J Clin Oncol 2014;32:3048–58 3. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2014;32:3059–68</p>										
Response By FLIPI score: Progression free survival (PFS) and Complete response (CR) by CT with and without PET										
	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
PFS INV assessed FLIPI 1(cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	127	102 (80.3%)*	-2.9	-12.95 - 7.21	0.552	HR: 1.11	0.62 - 1.99	0.714	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; log-rank, Unstratified Analysis
	R-Chemo	125	104 (83.2%)*							

PFS INV assessed FLIPI 2 (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	225	188 (83.6%)*	8.7	0.89 - 16.43	0.023	HR:0.62	0.41 - 0.94	0.024	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; log-rank, Unstratified Analysis
	R-Chemo	223	167 (74.9%)*							
PFS INV assessed FLIPI ≥3- (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	249	191 (76.7%)*	9.9	1.75 - 17.91	0.014	HR: 0.64	0.46 - 0.89	0.008	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; log-rank, Unstratified Analysis
	R-Chemo	253	169 (66.8%)*							
PFS IRC assessed FLIPI 1(cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	127	108 (85.0%)*	-3.0	-12.02 - 6.05	0.487	HR: 1.17	0.60 - 2.31	0.647	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; log-rank, Unstratified Analysis
	R-Chemo	125	110 (88.0%)*							
PFS IRC assessed FLIPI 2 (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	225	195 (86.7%)*	7.3	0.048 - 14.52	0.040	HR: 0.60	0.38 - 0.95	0.027	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; log-rank, Unstratified Analysis
	R-Chemo	223	177 (79.4%)*							
PFS IRC assessed FLIPI ≥3- (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	249	190 (76.3%)*	7.9	-0.20 - 15.89	0.048	HR: 0.71	0.51 - 1.00	0.049	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; log-rank, Unstratified Analysis
	R-Chemo	253	173 (68.4%)*							
* number of patients being without progression and still alive.										
INV; investigator , IRC; independent review committee										
CR by CT (without PET) at EOI - IRC assessed FLIPI 1(cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	127	35 (27.6%)*	-3.6	-15.28 - 8.16	0.531	RR: 0.88	0.60 - 1.30	0.526	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; Unadjusted analysis
	R-Chemo	125	39 (31.2%)*							
CR by CT (without PET) at EOI - IRC assessed FLIPI 2 (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	225	72 (32.0%)*	5.5	-3.23 - 14.14	0.201	RR: 1.21	0.90 - 1.62	0.199	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; Unadjusted analysis
	R-Chemo	223	59 (26.5%)*							
CR by CT (without PET) at EOI - IRC assessed FLIPI)≥3 (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	249	64 (25.7%)*	0.8	-7.07 - 8.67	0.837	RR: 1.03	0.76-1.39	0.836	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; Unadjusted analysis
	R-Chemo	253	63 (24.9%)*							
PET CR at EOI - IRC assessed; FLIPI 1 (cut-off 10 Sep 2016)	G-Chemo	60	46 (76.7%)*	11.1	-5.99 - 27.41	0.175	RR: 1.17	0.93 - 1.46	0.177	POPULATION: Intent-to-Treat Patients; Unadjusted analysis IHP 2007 (1)
	R-Chemo	64	42 (65.6%)*							

PET CR at EOI - IRC assessed FLIPI 2 (cut-off 10.Sep 2016)	G-Chemo	120	89 (74.2%)* **	17.6	4.81 - 29.86	0.005	RR: 1.31	1.08 - 1.59	0.006	POPULATION: Intent- to-Treat Patients; Unadjusted analysis IHP 2007 (1)
	R-Chemo	113	64 (56.6%)* **							
PET CR at EOI IRC assessed FLIPI ≥3 (cut-off 10.Sep 2016)	G-Chemo	117	77 (65.8%)* **	6.3	-6.55 - 18.91	0.316	RR: 1.11	0.91 - 1.35	0.315	POPULATION: Intent- to-Treat Patients; Unadjusted analysis IHP 2007 (1)
	R-Chemo	121	72 (59.5%)* **							

*** Numbers of patients with complete responses (CR)

Inv; investigator , IRC; independent review committee

IRC (Independent Review Committee) – two radiologists with a third adjudicator; final response determined by a clinician IHP, International Harmonization Project; CR; complete responses ; EOI; End of induction, inv; investigator , IRC; independent review committee

1. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2007;25:579–86

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom

Handelsnavn	Gazyvaro
Generisk navn	Obinutuzumab
Firma	Roche A/S
ATC-kode	L01XC15
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod B-cellemarkøren CD20
Administration/dosis	1000 mg intravenøs infusion (fast dosis) <u>Induktionsfase</u> Serie 1: 1000 mg på dag 1, dag 8 og dag 15 Serie 2-8: 1000 mg på dag 1 (qw3) <i>eller</i> Serie 2-6: 1000 mg på dag 1 (qw4) afhængigt af kemoterapiregime <u>Vedligeholdelsesfase</u> Fuld dosis (1000 mg) en gang hver anden måned i op til 2 år
EMA-indikation	Indikationsudvidelse: Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag X)	13. december 2017 13. december 2017 11508 1.0

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom giver **ingen klinisk merværdi** for patienterne. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

CHOP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon
CR:	Complete Response (komplet respons)
CT:	Computertomografi
CVP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, vincristin og prednisolon
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
EQ-5D:	EuroQol five dimensions questionnaire, et værktøj til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet
ITT:	Intention-to-treat
FLIPI:	The Follicular Lymphoma International Prognostic Index
HR:	Hazard Ratio
MeSH:	Medical Subject Headings
MRD:	Minimal restsygdom
PET:	Positronemissionstomografi
PFS:	Progressionsfri overlevelse
qw3:	hver 3. uge
qw4:	hver 4. uge
RR:	Relativ Risiko

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder obinutuzumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling til patienter med tidligere ubehandlet, avanceret follikulært lymfom?	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering for obinutuzumab sammenlignet med standardbehandling af voksne patienter med follikulært lymfom	10
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
7	Andre overvejelser	17
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	18
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
10	Referencer	20
11	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	22
12	Bilag 2 GRADE-evidensprofiler	23
12.1	Cochrane Risk of Bias.....	23
12.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab	24

1 Baggrund

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-cellelymfom af typen non-Hodgkin-lymfom. Det opstår typisk nodalt (i lymfeknuder og milt), men forekommer også ekstranodalt (i andre væv som f.eks. knoglemarv, lever, lunge og slimhinder). Sygdommen udgør i Danmark ca. 14 % af alle nye tilfælde af non-Hodgkin-lymfom, svarende til ca. 200 tilfælde om året. Den mediane debutalder er ca. 60 år, og incidensen stiger med stigende alder [1].

Follikulært lymfom manifesterer sig oftest ved hævede lymfeknuder, og symptomer inkluderer almene symptomer som feber, nattesved, vægttab, træthed og hudkløe [1].

Diagnosen stilles, og sygdommen stadieinddeles på baggrund af anamnese, blodprøver, lymfeknudebiopsier og/eller knoglemarvsundersøgelser samt PET-/CT-scanninger [2].

Sygdommen stadieinddeles efter Ann Arbor-kriterierne, der inddeler i stadie I-IV, baseret på udbredelsen. De fleste patienter præsenterer sig på diagnosetidspunktet med avanceret sygdom (stadie III-IV), hvor sygdommen involverer begge sider af diafragma og evt. har spredt sig til ekstranodale organer [2]. Ikke-lokaliseret follikulært lymfom (stadie III-IV) opfattes som en inkurabel sygdom med et typisk progredierende forløb. Follikulært lymfom er karakteriseret ved et indolent forløb, og mange patienter er asymptomatiske selv på et avanceret sygdomsstadie [3].

Prognosen er forbedret efter introduktionen af kombinationsbehandling med kemoterapi og antistofbehandling [3]. Den mediane overlevelse for patienter med stadie III-IV er ca. 12 år [2]. Transformation til højmaligt lymfom ses med en årlig rate på ca. 3 % [4]. Transformation er en alvorlig komplikation med betydelig indflydelse på prognosen.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Obinutuzumab er et glycomanipuleret type II monoklonalt anti-CD20-antistof. Type II anti-CD20-antistoffer adskiller sig fra type I ved deres virkningsmekanisme. Type I har generelt god komplementafhængig cytotoxicitet og antistofafhængig cellemedierende cytotoxicitetsegenskaber, men er dårligere til at inducere direkte celledød. Type II-antistoffer har dårligere komplementafhængig cytotoxicitetsegenskaber, men er effektive til at inducere direkte celledød [5].

Obinutuzumab gives som fast dosis, 1000 mg intravenøs infusion, og administreres af sundhedspersonale på hospitalet. Induktionsbehandlingen forløber i 6-8 serier, afhængig af kemoterapien, under induktionsbehandlingen: Serie 1: dag 1, dag 8 og dag 15; serie 2-6: hver 3. uge (qw3) eller 2-8 hver 4. uge (qw4): dag 1.

Under vedligeholdelsesbehandlingen gives én infusion hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression.

Obinutuzumab er i forvejen godkendt af EMA til behandling af tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med komorbiditet, der udelukker fludarabinbehandling i fuld dosis og follikulært lymfom, hvor rituximab ikke har haft tilstrækkelig virkning. Her anvendes det i kombination med bendamustin.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af obinutuzumab sammenlignet med standardbehandling med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale obinutuzumab som standardbehandling til 1. linjebehandling af follikulært lymfom. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Roche Registration Limited (ansøger) og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol version 1.1., som blev godkendt af Medicinrådet den 9. oktober 2017. Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedr. follikulært lymfom.

Den endelige ansøgning fra ansøger blev modtaget den 20. november 2017.

Det skal bemærkes, at ansøgers ansøgning afviger fra den præspecificerede protokol på følgende punkter:

- Der er ikke leveret data på EQ-5D-spørgeskemaet til vurdering af livskvalitet, i stedet er livskvalitetsdata baseret på FACT-Lym. Dette værktøj er nævnt som et egnet alternativ i protokollen.
- Der er ikke leveret data for bivirkninger. Der er i stedet leveret data for uønskede hændelser.

Fagudvalget har vurderet, at de alternative data kan anvendes som substitut for de oprindeligt ønskede data.

4 Litteratursøgning

Ansøger har lavet en litteratursøgning som anvist efter følgende strategi:

Pubmed	CENTRAL
#1 "Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh]	#1 [mh "Lymphoma, Non-Hodgkin"]
#2 ((follicular*[tiab] OR nodular*[tiab] OR non-hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR indolent*[tiab] OR low-grade*[tiab] OR b-cell*[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR nhl*[tiab] OR inhl*[tiab] OR (brill-symmer*[tiab] AND disease*[tiab])	#2 (((follicular* or nodular* or non-hodgkin* or nonhodgkin* or indolent* or low-grade* or b-cell*) and lymphoma*) or nhl* or inhl* or (brill-symmer* and disease*)):ti,ab,kw
#3 #1 OR #2	#3 #1 or #2
#4 "obinutuzumab"[nm]	#4 (obinutuzumab* or gazyva* or ga101* or ga-101* or ro5072759*):ti,ab,kw
#5 obinutuzumab*[tiab] OR gazyva*[tiab] OR ga101*[tiab] OR ga-101*[tiab] OR ro5072759*[tiab]	#5 [mh Rituximab]
#6 #4 OR #5	#6 (rituximab* or idec-c2b8* or mabthera*):ti,ab,kw
#7 "Rituximab"[mh]	#7 #5 or #6
#8 rituximab*[tiab] OR idec-c2b8*[tiab] OR mabthera*[tiab]	#8 #3 and #4 and #7
	#9 [mh Animals] not [mh Humans]

<p>#9 #7 OR #8</p> <p>#10 #3 AND #6 AND #9</p> <p>#11 "Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]</p> <p>#12 #10 NOT #11</p> <p>Enkelt søgestreng (Direkte sammenligning): ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh] OR ((follicular*[tiab] OR nodular*[tiab] OR non- hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR indolent*[tiab] OR low-grade*[tiab] OR b-cell*[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR nhl*[tiab] OR inhl*[tiab] OR (brill-symmer*[tiab] AND disease*[tiab])) AND ("obinutuzumab"[nm] OR obinutuzumab*[tiab] OR gazyva*[tiab] OR ga101*[tiab] OR ga-101*[tiab] OR ro5072759*[tiab]) AND ("Rituximab"[mh] OR rituximab*[tiab] OR idec-c2b8*[tiab] OR mabthera*[tiab])) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])</p> <p>HITS: 76 Dato for søgning: 16 november 2017</p>	<p>#10 #8 not #9</p> <p>HITS: 70</p> <p>Dato for søgning: 15 november 2017</p>
---	---

Ansøger har derudover inkluderet 4 referencer ved håndsøgning. Ansøger har efter litteraturgennemgangen inkluderet 1 publiceret artikel og 3 konferenceabstracts. De tre konferenceabstracts er baseret på data, som stammer fra samme studie, som også hovedpublikationen er baseret på. De inkluderede studier og abstracts er præsenteret i tabel 1.

Tabel 1: Oversigt over inkluderede studier og abstracts

Forfatter	Titel	Publikationssted
R. Marcus et al 2017	Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma.	The New England Journal of Medicine [6]
W. Hiddemann et al 2017	IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RANDOMISED PHASE III GALLIUM STUDY: ANALYSIS BY CHEMOTHERAPY REGIMEN	Oral præsentation: 14th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano [7]
J. Trotman et al 2017	PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY	Oral præsentation: 14th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano [8]
A. Davies et al. 2017	HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE RESULTS FROM THE PHASE III GALLIUM STUDY OF OBINUTUZUMAB-BASED AND RITUXIMAB-BASED THERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA	Oral præsentation: The 22nd European Hematology Association Congress, Madrid [9]

Det fundne studie (GALLIUM-studiet) kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål for samtlige effektmål ved hjælp af en direkte sammenligning.

I ansøgningen indgår en række subgruppeanalyser, som ikke er publiceret. Ansøger er indforstået med, at disse resultater offentliggøres ved offentliggørelsen af denne rapport.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Ansøgers litteratursøgning fandt et publiceret studie, som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare de kliniske spørgsmål i protokollen ved hjælp af en direkte sammenligning mellem intervention og komparator.

6 Klinisk merværdi

6.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder obinutuzumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling til patienter med tidligere ubehandlet, avanceret follikulært lymfom?

Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab til patienter med follikulært lymfom giver en **ingen klinisk merværdi** (lav evidens kvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

GALLIUM-studiet er et open-label randomiseret internationalt multicenterstudie, der sammenligner obinutuzumab plus kemoterapi med rituximab plus kemoterapi. Patienterne er randomiseret 1:1 til henholdsvis obinutuzumab (1000 mg på dag 1, 8 og 15 i cyklus 1 og på dag 1 i de efterfølgende cykler) eller rituximab 375 mg/m² (på dag 1 i hver cyklus). I alt 1202 patienter indgik i studiet og alle modtog kemoterapi

i induktionsfasen. Før studiets opstart valgte hvert site enten CHOP, CVP eller bendamustin som underliggende kemoterapiregime, og alle patienter med follikulært lymfom på det pågældende forsøgscenter fik samme regime. Randomisering blev stratificeret på baggrund af kemoterapiregime, FLIPI score og geografisk region.

Dataanalyserne blev udført på intention-to-treat (ITT) populationen (N = 1202) med undtagelse af bivirkninger, som er udført på safety-populationen (N = 1192). Medianopfølgningstid i hovedpublikationen er 34,5 måneder (cut-off 31/1 2016). For effektmålene PFS og CR er den komparative analyse desuden også udført med en medianopfølgningstid på 41,1 måneder (cut off 10/9 2016).

Det primære effektmål i studiet var investigatorvurderet PFS, mens de sekundære effektmål var PFS-vurderet af en uafhængig komite, overall respons og komplet responsvurderet af en uafhængig komite efter induktionsbehandling ved brug af henholdsvis CT og PET-CT, overlevelse, eventfri overlevelse, sygdomsfri overlevelse, varighed af respons, livskvalitet og sikkerhed.

Population

Studiepopulationen bestod af voksne mellem 23-88 år. Medianalderen hos patienterne i ITT-population var 59 år, og 53,2% af patienterne var kvinder [6]. Baselinekarakteristika for de to behandlingsarme er vist i tabel 2. Baselinekarakteristika er generelt velbalanceret mellem de to behandlingsarme. Hovedparten af patienterne havde Ann Arbor stadie III-IV og en FLIPI-score på ≥ 2 .

Tabel 2: baselinekarakteristika i de to behandlingsarme.

Baselinekarakteristika		Rituximab	Obinutuzumab
		N = 601	N = 601
Demografi	Alder (år)		
	Gennemsnit	57,7 (12,2)	58,2 (11,5)
	Median	58,0	60,0
	Køn (mand/kvinde)	46,6/53,4 %	47,1/52,9 %
	Race (hvid/asiat/anden)	80,0/16,3/3,7 %	81,0/16,6/2,4 %
Sygdomskarakteristik	Tid fra diagnose til randomisering (måneder)	1,41 (0,0-168,1)	1,48 (0,1-121,6)
	ECOG 0-1/2	96,2/3,8 %	97,5/2,5 %
	Ann Arbor stage		
	I/II	8,7 %	8,5 %
	II/IV	91,3 %	91,5 %
	B-symptomer (≥ 1 symptom)	34,3 %	33,4 %
	Bulky Disease (≤ 7 cm)	45,2 %	42,5 %
	Positiv knoglemarvsinvolvering	49,3 %	53,7 %
	Extranodalinvolvering	65,9 %	65,2 %
FCGR3A	Fcγ-receptor IIIa polymorfisme		
	158 FF (low affinity)	44,8 %	38,9 %
	158 VF (intermediate affinity)	41,7 %	49,4 %
	158 VV (high affinity)	13,5 %	11,7 %
Stratifikationsfaktorer	FLIPI		
	Lav (0,1)	20,8 %	21,3 %
	Intermediær (2)	37,1 %	37,3 %
	Høj (≥ 3)	42,1 %	41,4 %
	Kemoterapiregime		
	Bendamustin	56,7 %	57,4 %
	CHOP	33,8 %	32,4 %
	CVP	9,5 %	10,1 %
	Geografisk region		

Vesteuropa	47,6 %	48,9 %
Østeuropa	13,1 %	13,0 %
Nordamerika	12,8 %	12,5 %
Asien	15,5 %	15,3 %
Anden	11,0 %	10,3 %

Studiepopulation vurderes at have god overensstemmelse med en dansk population.

6.1.2 Resultater og vurdering for obinutuzumab sammenlignet med standardbehandling af voksne patienter med follikulært lymfom

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, er præsenteret nedenfor.

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

Tabel 3: Vurdering af klinisk merværdi: 3-års progressionsfri overlevelse (vurderet af uafhængig komite). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering		
Absolutte forskelle	10 %-point		4,5 %-point [-0,04-9,02]		
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	HR: 0,72 [0,56-0,93]		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95			
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00			
Subgruppeanalyse			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5
Absolutte forskelle	10 %-point		-3,0 %-point [-12,02-6,05]	7,3 %-point [-0,05-14,52]	7,9 %-point [-0,20-15,89]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	HR: 0,60 [0,38-0,95]		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95			
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	HR: 0,71 [0,51-1,00]		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00			
Evidensens kvalitet	Lav				

Det relative effektestimat HR 0,72 [0,56-0,93] indplacerer lægemidlet i en foreløbig vigtig klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,95. Fagudvalget har i protokollen angivet 10 %-point som den mindste klinisk relevante forskel, og det bemærkes, at den absolutte forskel på 4,5 %-point ikke lever op til den forhåndsdefinerede grænse. Analysen er baseret på data med længst mulig opfølgningstid (medianopfølgningstid 41,1 måned, cut off den 10. september 2016).

Subgruppeanalysen viser en 'vigtig merværdi' for de relative effektestimater for patienter med FLIPI-score på 2 og en 'lille merværdi' for patienter med FLIPI-score ≥ 3 . Effektestimatet for gruppen af patienter med lav risiko FLIPI (0-1) indplacerer lægemidlet i 'ingen klinisk merværdi', omend estimatet er baseret på et relativt lille patientgrundlag og få events. Patienter med lav risiko baseret på FLIPI er prognostisk bedst stillet. Det er forventeligt, at effekten af behandlingen har størst gennemslagskraft i højrisikogrupperne. Med kort opfølgningstid vil det ikke kunne forventes at påvise en forskel i PFS på lavrisikopatienter.

Tabel 4: Vurdering af klinisk merværdi: 3-års progressionsfri overlevelse (Investigatorvurderet). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering		
	Absolutte forskelle	10 %-point		6,5 %-point [1,72-11,5]	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85			
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	HR: 0,68 [0,54-0,87]		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00			
Subgruppeanalyse			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5
Absolutte forskelle	10 %-point		-2,9 %-point [-12,95-7,21]	8,7 %-point [0,89-16,43]	9,9 %-point [1,75-17,91]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85			
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95		HR: 0,62[0,41-0,94]	HR: 0,64 [0,46-0,89]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00			
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	HR: 1,11[0,62-1,99]		
Evidensens kvalitet	Lav				

Effektestimaterne for den investigatorvurderede PFS underbygger resultatet fra den uafhængige vurdering. Det relative effektestimat HR 0,68 [0,54-0,87] indplacerer lægemidlet i en foreløbig 'vigtig klinisk merværdi', da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,95. Den absolutte forskel på 6,5 %-point ikke lever op til den forhåndsdefinerede grænse på 10 %-point. Analysen er baseret på data med længst mulig opfølgningstid (median opfølgningstid 41,1 måneder, cut off den 10. september 2016).

De relative effektestimater fra subgruppeanalysen underbygger ligeledes analysen baseret på den uafhængige vurdering. Her giver de relative effektestimater en indplacering på vigtig klinisk merværdi for patienter med intermediær-høj risiko for progression (FLIPI score ≥ 2).

Overensstemmelsen mellem investigatorvurderet og PFS-vurderet af en uafhængig komité var høj (92,1 %) og velbalanceret mellem de to behandlingsarme (91,0 % for rituximab mod 93,2 % for obinutuzumab). Uoverensstemmelser sås primært i tilfælde, hvor investigator havde registreret en patient med progression, mens den uafhængige komité ikke havde.

Fagudvalget vurderede ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel, at en forbedring på 10 %-point var nødvendigt for, at man på sigt kunne forvente en meningsfuld forskel i overlevelse mellem de to behandlinger. Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at merværdien for 3-års PFS nedjusteres fra en vigtig til en lille merværdi.

Livskvalitet (kritisk)

Tabel 5: Vurdering af klinisk merværdi: Helbredsrelateret livskvalitet ved endt induktionsbehandling vurderet ved brug af FACT-Lym. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Forskel på FACT-Lym ikke forhåndsdefineret*		Mean difference = 0,82 [-1,92-3,56]
Relative forskelle	Stor merværdi	Anvendes ikke	
	Vigtig merværdi	Anvendes ikke	
	Lille merværdi	Anvendes ikke	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

*Protokollen angiver ikke en forhåndsdefineret forskel, da protokollen angiver EQ-5D for det foretrukne værktøj til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet.

Tabel 6: Vurdering af klinisk merværdi: Helbredsrelateret livskvalitet ved endt vedligeholdelsesbehandling vurderet ved brug af FACT-Lym. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Forskel på FACT-Lym ikke forhåndsdefineret*		Mean difference = 0,48 [-2,54-3,50]
Relative forskelle	Stor merværdi	Anvendes ikke	
	Vigtig merværdi	Anvendes ikke	
	Lille merværdi	Anvendes ikke	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

***Protokollen angiver ikke en forhåndsdefineret forskel, da protokollen angiver EQ-5D for det foretrukne værktøj til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet.**

FACT-Lym er et internationalt anerkendt værktøj udviklet til at vurdere livskvalitet for patienter med non-Hodgkins-lymfom [10]. I dette tilfælde er tale om et open-label-studie, derfor kan den manglende blinding muligvis have påvirket patienternes vurdering af livskvalitet, hvorfor disse data bør tolkes med forbehold.

Samlet set havde patienterne i de to behandlingsarme ved baseline tilsvarende niveauer af livskvalitet. Ved tidspunktet for endt induktionsbehandling indikerer data, at behandling med obinutuzumab ikke adskiller sig fra behandling med rituximab, hvad angår patienternes livskvalitet. Det samme gør sig gældende efter vedligeholdelsesbehandlingen. Der ses således ikke en betydelig påvirkning af livskvaliteten i hverken positiv eller negativ retning ved behandling med obinutuzumab. Det bør bemærkes, at patienterne i begge behandlingsarme oplever klinisk meningsfulde forbedringer i livskvalitet set over hele behandlingsforløbet. Fagudvalget finder, at resultatet primært er et udtryk for bivirkningers indflydelse på patienternes livskvalitet, snarere end en potentiel bedre sygdomskontrol, som først må forventes at komme til udtryk efter en længere opfølgingsperiode. Fagudvalget vurderer samlet, at dette resulterer i ingen merværdi for dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk og vigtigt)

Tablet 7: Vurdering af klinisk merværdi: Adverse events grad ≥ 3 (kritisk). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point		6,8 %-point [1,54-12,0]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,10 [1,02-1,18]
Evidensens kvalitet	Lav		

Ansøger har leveret data på uønskede hændelser (adverse events) fremfor bivirkninger. Bivirkninger ved behandlingen udgør per definition en delmængde af de uønskede hændelser. I kraft af at de underliggende kemoterapiregimer er velbalanceret mellem de to grupper, må en eventuel forskel mellem de to behandlingsarme forventes at skyldes forskellen mellem obinutuzumab og rituximab. Fagudvalget har vurderet adverse events over hele behandlingsperioden (induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling). Den relative effektforskel falder i kategorien for negativ merværdi. Den absolutte forskel mellem grupperne, med et punkttestimat på 6,8 %-point, overskrider den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point og indikerer dermed en betydelig øget mængde af bivirkninger for obinutuzumab. Det bemærkes, at konfidensintervallet for den absolutte effektforskel indeholder den mindste klinisk relevante forskel.

Samlet set tyder data på, at der er en overhyppighed af bivirkninger i interventionsgruppen, og fagudvalget vurderer derfor, at dette effektmål falder i kategorien negativ merværdi.

Table 8: Vurdering af klinisk merværdi: Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (vigtigt). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		5,7 %-point [2,27-9,17]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,86 [1,29-2,68]
Evidensens kvalitet	Moderat		

Den relative effektforskel falder i kategorien for negativ merværdi. Den højere andel af IRR's overstiger ikke den forhåndsdefinerede grænse for den absolutte effektforskel og vurderes derfor håndterbare i omfang. Der er oftest tale om en forbigående reaktion, som kan behandles. Selvom IRR er håndterbare, vurderer fagudvalget, at de trods alt kan give anledning til en øget belastning for patienterne. Samlet giver dette anledning til en kategorisering som ingen merværdi for dette effektmål.

Samtidig nævner fagudvalget risikoen for et øget ressourceforbrug, da obinutuzumab gives flere gange per cyklus, og muligheden for subkutan administration ikke er til stede. Flere infusionsreaktioner vil alt andet lige give øget infusionstid.

Table 9: Vurdering af klinisk merværdi: Infektion som hændelse (vigtigt). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		4,4 %-point [-0,06-8,85]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,28 [1,00-1,64]
Evidensens kvalitet	Lav		

Fagudvalget bemærker en overhyppighed af infektioner hos patienter behandlet med obinutuzumab, da den relative effektforskel falder i kategorien for negativ merværdi. Den højere andel af infektioner overstiger ikke den forhåndsdefinerede grænse for den absolutte effektforskel og vurderes derfor ikke at

påvirke behandlingen. Det bemærkes desuden, at andelen af hændelser, der fører til behandlingsophør, er sammenlignelige i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at infektionerne (og IRR) kan håndteres, uden at det påvirker fastholdelsen til behandlingen. Selvom infektionerne er håndterbare, kan fagudvalget ikke udelukke at det giver en øget belastning for patienterne. Samlet resulterer dette i en kategorisering som ingen merværdi for dette effektmål.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

I EPAR'ens beskrivelse af bivirkninger fremgår IRR som den hyppigste bivirkning ved obinutuzumab. De forekom hovedsageligt under den første infusion og her oftere ved behandling med obinutuzumab end ved behandling med rituximab. I de efterfølgende cykler var forekomsten ikke forskellig for de to behandlinger. Generelt er de infusionsrelaterede reaktioner milde eller moderate og kan håndteres ved at nedsætte infusionshastigheden eller midlertidigt stoppe infusionen. Der er dog rapporteret alvorlige og livstruende infusionsrelaterede reaktioner.

Forekomsten af infektioner og neutropeni og akut trombocytopeni var ligeledes øget i obinutuzumabarmen i forhold til rituximabarmen med en højere risiko i induktionsperioden.

Generelt stemmer bivirkningsprofilen for henholdsvis obinutuzumab og rituximab godt overens. Patienterne behandlet med obinutuzumab oplever de samme bivirkninger, som kendes fra rituximab, men data indikerer, at patienterne oplever flere og kraftigere bivirkninger med obinutuzumab. Fagudvalget vurderer, at den øgede tyngde kan håndteres, men påpeger risikoen for, at det kan medføre et øget ressourceforbrug. Fagudvalget bemærker samtidig, at der ikke er noget, der tyder på en øgning i antallet af fatale bivirkninger.

Fagudvalget ønsker samtidig at påpege en mulig øget forekomst af sekundære malignitet hos patienter behandlet med obinutuzumab, der samtidig modtager bendamustin som underliggende kemoterapiregime. Bendamustin anvendes oftest i Danmark, mens der i mindre grad er tradition for anvendelse af CHOP. Nogle patienter får CVP som underliggende kemoregime. De langsigtede konsekvenser af kombinationen mellem obinutuzumab og bendamustin er på nuværende tidspunkt ikke kendt.

Komplet respons (CR) (vigtigt)

Tabel 10: Vurdering af klinisk merværdi: Komplet respons ved brug af PET-CT ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komité). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering		
Absolutte forskelle	10 %-point		5,3 %-point [-1,85-12,4]		
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00			
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 1,07 [0,98-1,18]		
Subgruppeanalyse*			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5

Absolutte forskelle	10 %-point		11,1 %-point [-5,99-27,41]	17,6 %-point [4,81-29,86]	6,3 %-point [-6,55-18,91]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		RR: 1,31 [1,08-1,59]	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 1,17 [0,93-1,46]		RR: 1,11 [0,91-1,35]
Evidensens kvalitet	Lav				

*Subgruppeanalysen er baseret på responsvurdering, jævnfør Cheson et al. 2007 [11], modsat den samlede analyse hvor Lugano klassifikationen er anvendt [12].

Tabel 11: Vurdering af klinisk merværdi: Komplet respons ved brug af CT ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komité). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering		
Absolutte forskelle	10 %-point		2,0 %-point [-3,1-7,1]		
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00			
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 1,18 [0,98-1,43]		
Subgruppeanalyse			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5
Absolutte forskelle	10 %-point		-3,6 %-point [-15,28-8,16]	5,5 %-point [-3,23-14,14]	0,8 %-point [-7,07-8,67]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00			
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 0,88 [0,60-1,30]	RR: 1,21 [0,90-1,62]	RR: 1,03 [0,76-1,39]
Evidensens kvalitet	Lav				

Det er generelt overensstemmelse mellem effektestimaterne for responsraterne (CR) vurderet ved henholdsvis PET-CT og CT. Fagudvalget har som udgangspunkt vurderet responsraterne baseret på PET-CT, da dette er den aktuelle internationale standard. Der ses ingen forskel i CR mellem de to behandlingsarme for de relative effektestimater, hvilket indplacerer obinutuzumab i ingen merværdi for effektmålet CR. Punktestimaterne for de absolutte forskelle er lavere end den forhåndsdefinerede grænse for både PET-CT og CT. Det bemærkes dog, at effektestimaterne for FLIPI-score 0-1 og FLIPI-score 2 ved brug af PET-CT overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Der er således nogen usikkerhed omkring data for CR i subgrupperne. Subgruppeanalysen viser ingen tydelig sammenhæng mellem det prognostiske indeks og behandlingseffekten. Fagudvalget vurderer, at dette resulterer i ingen merværdi for dette effektmål.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **lav**. Den systematiske gennemgang af evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Risiko for bias

Studiet er designet som et open-labelstudie, hvilket medfører en risiko for bias for visse effektmål. I de tilfælde, hvor der er benyttet en uafhængig blindet komité til vurderingen af effekt, vurderes designet ikke at påvirke udfaldet (PFS og CR vurderet af uafhængig komité). For de resterende effektmål: investigatorvurderet PFS, CR samt livskvalitet og bivirkninger kan det ikkeblindede design medføre risiko for bias. Dette har ført til nedgradering af evidensen specifikt for disse effektmål i GRADE-vurderingen.

Inkonsistens

Evidensen er baseret på data fra et enkelt studie, GALLIUM. Dette fører ifølge GRADE til nedgraderinger for samtlige effektmål for inkonsistens, idet det ikke er muligt at sammenholde effektestimater med estimer fra øvrige studier.

Indirekte evidens

Fagudvalget vurderer, at populationen i studiet generelt stemmer overens med den danske population af patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom. Der er derfor ikke fundet anledning til at nedgradere evidensens kvalitet på baggrund af indirekte evidens.

Unøjagtighed

Unøjagtigheden er vurderet ud fra de relative effektestimater for hvert effektmål. I denne vurdering er konfidensintervallet og dermed usikkerheden omkring effektestimaterne vurderet. Samtidig er kriteriet for 'optimal information size' taget i betragtning, og i tilfælde hvor dette kriterie ikke er opfyldt, er der nedgraderet et niveau for unøjagtighed.

Andre overvejelser

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere evidensen på baggrund af andre overvejelser.

7 Andre overvejelser

Forskel mellem investigatorvurderet og komitévurderet PFS

Fagudvalget efterspurgte i protokollen ansøgers forklaring på forskellen mellem investigatorvurderet og komitévurderet PFS. Fagudvalget finder, at ansøger har svaret tilstrækkeligt på dette i deres endelige ansøgning. Responsvurderingen er for det primære effektmål i studiet baseret på CT. Dette var på

tidspunktet for studiestart den internationalt anerkendte standard for responskriterier. Siden er guidelines ændret, og i de senest opdaterede guidelines fra 2014 (Luganoklassifikationen) er anbefalingen at responsevaluere ud fra metabolisk aktivitet med brug af den såkaldte Deauvilleskala [12]. Selv om der er præsenteret PET-data for en fraktion af studiepopulationen i GALLIUM studiet ville det være ønskeligt, at data kunne valideres i et studie med aktuelle standard for responsevaluering som en primært intenderet studieprocedure.

Behandlingseffekt ved PFS versus CR

Ansøger begrunder forskellen mellem PFS og CR med en begrænsning i den anvendte responsvurdering. Fagudvalget er enig i begrænsningen som omtalt ovenfor. I kraft af den forbedrede PFS havde fagudvalget fortsat forventet en højere CR-rate ved CT. Ansøger fremhæver desuden en højere andel af patienter, som opnår minimal restsygdom (MRD = Minimal Residual Disease)-negativitet ved behandling med obinutuzumab. En betragtning som fagudvalget er enig i, men samtidig mener fagudvalget ikke, at der aktuelt er entydig evidens for betydningen af MRD. Fagudvalget finder ansøgers svar tilstrækkeligt, men vurderer at de to uklarheder svækker evidensen i mindre omfang, da det rejser tvivl om den primære responsvurdering.

Sammenhæng mellem dosis og effekt

Obinutuzumab og rituximab er begge monoklonale antistoffer med B-cellemarkøren CD20 som target, hvorfor man til dels vil forvente samme effekt og bivirkningsprofil. Obinutuzumab gives hyppigere i starten og samtidig i en højere dosis. Fagudvalget kan ikke vurdere, om den bedre effekt og øgede toksicitet kan forklares af forskelle i eksponering/dosering.

Fagudvalget bemærker samtidig en større effekt hos kvinder end hos mænd. Hvorvidt dette kan forklares med forskelle på lægemidlets clearance er uklart, idet mænd, hvad angår rituximab, har vist en hurtigere clearance [13]. Et nyere studie har vist, at effekten hos mænd kan forbedres ved at forhøje dosis [14]. Der er i hovedpublikationen for GALLIUM-studiet ikke gjort rede for eventuel indflydelse på data betinget af forskelle i farmakokinetik og dosering af obinutuzumab i forhold til rituximab.

Effekt i induktions- versus vedligeholdelsesfase

På baggrund af det tilgængelige data er det ikke muligt at fastslå, om effekten af obinutuzumab primært ligger i induktionsfasen, vedligeholdelsesfasen eller en kombination heraf. For rituximab findes der data, der indikerer, at vedligeholdelsesbehandling er gavnlig [15]. Fagudvalget kan ikke ud fra det nuværende datagrundlag vurdere, om det samme gør sig gældende for obinutuzumab.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom giver **ingen klinisk merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes samlet som **lav**.

På det ene kritiske effektmål, PFS, er der med udgangspunkt i GALLIUM-studiet basis for kategorisering som vigtig merværdi baseret på den relative forskel. Den mindste klinisk relevante forskel blev imidlertid ikke opnået, hvorfor fagudvalget samlet set vurderer, at PFS kategoriseres med en lille merværdi. De tre mål for bivirkninger (samlet mængde adverse events, IRR og infektioner) viste samlet en moderat øget toksicitet, som gav anledning til en indplacering i kategorien for negativ merværdi for den samlede mængde af bivirkninger. Bivirkningerne IRR og infektioner synes håndterbare, og er typisk af kortere varighed og mulige at behandle. I den samlede kategorisering har fagudvalget lagt vægt på, at den øgede toksicitet kan

medføre en større belastning for patienten. Fagudvalget noterer sig dog, at den øgede toksicitet ikke gav anledning til en forringelse af patienternes livskvalitet og samtidig ikke gav anledning til flere frafald under studiet. Fagudvalget ønsker at påpege en højere andel af sekundære malignitet for patienter behandlet med obinutuzumab og bendamustin. Det er den samlede vægtning på tværs af de kritiske og vigtige effektmål, som giver anledning til den endelige kategorisering i ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget finder det desuden relevant at fremhæve en række forbehold, som ikke kan vurderes på baggrund af det nuværende datagrundlag. Obinutuzimab gives i en betydelig højere dosis og gives samtidig hyppigere i induktionsfasen. Det er ikke muligt at vurdere, om effektforskellen og den øgede toksicitet er relateret til denne forskel i dosering. Slutteligt dokumenterer data ikke klart, om effekten ligger under induktionen og/eller i vedligeholdelsesfasen.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom giver **ingen klinisk merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes samlet som **lav**.

10 Referencer

1. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL – National årsrapport 2016. København: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2016.
2. Bentzen H, Vissing K, Munksgaard L, Do T, Jensen P, Pedersen M, et al. Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom. 2015.
3. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(7):1388–95.
4. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5165–9.
5. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393–402.
6. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331–44.
7. Hiddemann W, Barbui AM, Canales Albendea MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RANDOMISED PHASE III GALLIUM STUDY: ANALYSIS BY CHEMOTHERAPY REGIMEN. *Hematol Oncol*. 2017;35:117–9.
8. Trotman J, Barrington S, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al. PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY. *Hematol Oncol*. 2017;35:38–40.
9. Davies A, Trask P, Demeter J, Florschütz A, Hänel M, Hong X, et al. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE RESULTS FROM THE PHASE III GALLIUM STUDY OF OBINUTUZUMAB-BASED AND RITUXIMAB-BASED THERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA. I: The 22nd European Hematology Association Congress. 2017.
10. Webster K, Cashy J CD. Measuring quality of life (QOL) in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL): The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym). I: 12th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research. San Francisco, CA: Springer; 2005.
11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579–86.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
13. Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ, Held G, Poeschel V, Zeynalova S, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012;119(14):3276–84.
14. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, Hänel M, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol*. 2017;179(3):410–20.

15. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2011;377(9759):42–51.

11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende follikulært lymfom

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Lars Møller Pedersen (Formand) Forskningsansvarlig overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Lars Møller Pedersen (dobbelmandat)	Region Hovedstaden
<i>Afventer udpegning</i>	Region Midtjylland
Paw Jensen Ledende overlæge	Region Nordjylland
<i>Afventer udpegning</i>	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup Afdelingslæge	Region Sjælland
Helle Knudsen Overlæge	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlig Jesper Skov Neergaard	Informationsspecialist Ole Nørgaard	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Projektgruppe Karen Kleberg Hansen	Biostatistisk chefkonsulent Jan Odgaard-Jensen	
Fagudvalgskordinator Anette Pultera Nielsen	Teamleder Annemette Anker Nielsen	

12 Bilag 2 GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

Marcus 2017	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	?
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Uafhængig komite (PFS and CR)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Investigator-vurderet (PFS)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Livskvalitet	Blinding of participants and personnel (performance bias): Bivirkninger	Blinding of outcome assessment (detection bias): Uafhængig komite (PFS and CR)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Investigator-vurderet (PFS)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Livskvalitet	Blinding of outcome assessment (detection bias): Bivirkninger	Incomplete outcome data (attrition bias): Uafhængig komite (PFS and CR)	Incomplete outcome data (attrition bias): Investigator-vurderet (PFS)	Incomplete outcome data (attrition bias): Livskvalitet	Incomplete outcome data (attrition bias): Bivirkninger	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	

Figur 1: Oversigt over risk of bias vurdering.

12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Obinutuzumab	rituximab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
3-års progressionsfri overlevelse (vurderet af uafhængig komite) (follow up: median 41,1 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	100/601 (16,6 %)	127/601 (21,1 %)	HR 0,72 (0,56 to 0,93)	54 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 87 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
3-års progressionsfri overlevelse (investigator-vurderet) (follow up: median 41,1 months)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	111/601 (18,5 %)	150/601 (25,0 %)	HR 0,68 (0,54 to 0,87)	72 fewer per 1.000 (from 29 fewer to 106 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet ved endt induktionsbehandling (assessed with: FACT-Lym; Scale from: 0 to 168)												
1	randomised trials	serious ^d	serious ^a	not serious	serious ^b	none			-	MD 0,82 point higher (1,92 lower to 3,56 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet ved endt vedligeholdelsesbehandling (assessed with: FACT-Lym; Scale from: 0 to 168)												
1	randomised trials	serious ^d	serious ^a	not serious	serious ^b	none			-	MD 0,48 point higher (2,54 lower to 3,5 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger grad ≥ 3 (follow up: 34,5 months)												
1	randomised trials	serious ^e	serious ^a	not serious	not serious	none	444/595 (74,6 %)	405/597 (67,8 %)	RR 1,10 (1,02 to 1,18)	68 more per 1.000 (from 14 more to 122 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (follow up: 34,5 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	74/595 (12,4 %)	40/597 (6,7 %)	RR 1,86 (1,29 to 2,68)	58 more per 1.000 (from 19 more to 113 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Infektion som bivirkning (follow up: 34,5 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	119/595 (20,0 %)	93/597 (15,6 %)	RR 1,28 (1,00 to 1,64)	44 more per 1.000 (from 0 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Komplet respons ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komite) (follow up: 34,5 months; assessed with: PET-CT)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^f	none	232/297 (78,1 %)	217/298 (72,8 %)	RR 1,07 (0,98 to 1,18)	51 more per 1.000 (from 15 fewer to 131 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Komplet respons ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komite) (follow up: 34,5 months; assessed with: CT)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	171/601 (28,5 %)	159/601 (26,5 %)	RR 1,18 (0,98 to 1,43)	48 more per 1.000 (from 5 fewer to 114 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Noter

- a. Da den estimerede effekt af obinutuzumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.
- b. Kriteriet for 'optimal information size' er ikke overholdt, hvorfor effektestimateret betragtes som unøjagtigt.
- c. Da investigator er vidende om, hvilken behandling patienten får, kan det have indflydelse på vurderingen af progression,
- d. Da patienterne er vidende om, hvilken behandling de får, kan det have indflydelse på vurderingen af livskvalitet,
- e. Da patient og investigator kender til behandlingen, kan det have haft indflydelse på rapporteringen af bivirkninger.
- f. Konfidensintervallet for den relative effektforskel overlapper med nuleffekten ($RR = 1$).