

Roche Oy:n kommentti Fimean 27.2.2024 julkaisemaan arviointiraporttiin koskien glofitamabi-hoidon hoidollista ja taloudellista arviointia

Roche Oy kiittää Fimeaa glofitamabi-hoidon arvioinnista hoitoon reagoimattoman tai uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa, ja mahdollisuudesta kommentoida arviointiraporttia Palkon käsittelyä varten.

Yhteenveto Roche Oy:n kommentteista:

- Arvioimme Fimean hyväksymää arviota vastaavasti, että glofitamabi olisi hoitovaihtoehto erityisesti niille potilaille, jotka eivät sovellu CAR-T-hoitoon tai eivät taudin nopean etenemisen vuoksi ehdi saamaan sitä, tai potilaille, joiden tauti on uusiutunut toisen linjan CAR-T-soluhoidon jälkeen. Glofitamabi tulisi korvaamaan kliinisessä hoitokäytännössä todennäköisimmin polatutsumabi-vedotiini-bendamustiini-rituksimabi (Pola-BR) -hoidon ja platinapohjaisen immunokemoterapian käyttöä. Roche arvioi glofitamabin potilasmääräksi noin 15–20 potilasta vuosittain.
- Euroopan lääkevirasto (EMA) on arvioinut, että hyödyt glofitamabin välittömästä saatavuudesta potilaille ovat suuremmat kuin riskit, jotka otettaisiin odottamalla lisää tutkimusnäyttöä.
- Glofitamabin käyttöaiheessa (kolmannessa ja myöhemmissä hoitolinjoissa) ei ole moninaisen hoitokäytännön takia realistista, eikä eettisesti kestävää olettaa myyntiluvan perustuvan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimusnäyttöön, joka mahdollistaisi suhteellisen tehoeron arvioinnin tässä pienessä potilasjoukossa.
- Pyydämme aiempiin CAR-T-hoitojen myönteisiin käyttöönottosuosituksiin viitaten, että HTA-arvioinnin seuraavassa vaiheessa samaan käyttöaiheeseen kuuluvien valmisteiden arvioinnissa noudatettaisiin tutkimusnäytöstä yhtäläisiä päätöksentekokriteerejä ja annettaisiin mahdollisuus neuvotella hallitun käyttöönoton keinoista.
- Määräkestoisella 12 syklin (8,3 kk) glofitamabi-monoterapialla on mahdollista saavuttaa nopeita ja pitkäkestoisia täydellisiä vasteita, jotka säilyvät myös hoidon lopetuksen jälkeen. Vasteita saavutetaan myös raskaasti hoidetuilla ja aiemmille hoidoille (ml. CAR-T) refraktorista DLBCL:ää sairastavilla potilailla. Päivitetyt analyysin teho- ja turvallisuustulokset vastasivat aiemmissä aikapisteissä raportoituja tuloksia.
- Glofitamabi-hoito oli hyvin siedettyä, ja haittavaikutuksista johtuvat hoidon lopetukset olivat harvinaisia. Yleisin glofitamabiin liittyvä haittataapahtuma, sytokiinioireyhtymä, on hyvin hallittavissa. Glofitamabi-hoito ei vaikuta heikentävästi potilaiden elämänlaatuun.
- Fimean mukaan Rochen esittämiin epäsuoriin vertailuihin sisältyy merkittävää tilastollista epävarmuutta, ja esittää siksi oman naiivin vertailun. Rochen näkemyksen mukaan naiivi vertailu sisältää merkittävää epävarmuutta ja lisää epävarmuutta suhteessa kaltaistettuihin vertailuihin, koska tutkimusten välisiä potilasryhmien eroja ei ole huomioitu. Rochen epäsuorissa vertailuissa käytetyt tutkimukset ja menetelmät ovat perusteltuja, ja ne on hyväksytty glofitamabin HTA-arvioinnissa muualla (NICE 2023a).
- Glofitamabi on jo julkisella tukkuhinnalla kustannusvaikuttavaa hoitoa sekä Rochen että Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysien perusteella, mikäli maksuhalukkuuden raja-arvona käytetään 30 000 - 50 000 euroa/QALY. Rochen arvioiman hoidon kohdentumisen vuoksi CAR-T-hoidot,

joihin verrattuna glofitamabi näyttäytyy kustannuksia säästävänä, nähdään kustannusvaikuttavuustarkastelun kannalta toissijaisina vertailuhoitoina. Glofitamabi-hoidon ollessa määrärekestoinen, hoidon kustannukset ja budjettivaikutus ovat hyvin ennakoitavissa. Vaste hoidolle saadaan nopeasti, mikä mahdollistaa terveydenhuollon resurssien optimaalisen kohdentamisen potilaiden hoidossa.

- Roche Oy:llä on valmius keskustella kohtuullisesta hoitokustannuksesta ja mahdollisesta hallitun käyttöönoton sopimuksesta, jolla glofitamabihoito voitaisiin mahdollistaa käyttöaiheen mukaisilla potilailla Suomessa. Uusien innovatiivisten lääkehoitojen sulkeminen palveluvalikoman ulkopuolelle vedoten tutkimusnäytön epävarmuuteen ilman myyntiluvan haltijan mahdollisuutta neuvotella kohtuullisesta hoitokustannuksesta voi johtaa epärationaaliseen terveydenhuollon resurssien käyttöön ja merkittävään terveyshyötyjen menetykseen.

Tutkimusnäytön epävarmuus edenneen syövän hoidon myöhemmissä tutkimuslinjoissa, joissa standardihoitoa ei ole

Glofitamabi on pitkälle edenneen ja huonoennusteisen syöpätaudin myöhäisen linjan hoito, joka kohdistuu pieneen potilasryhmään, jossa tarve pysyviä vasteita tarjoaville uusille hoitovaihtoehdoille on suuri. Glofitamabin kliinistä tehoa ja turvallisuutta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoidossa aikuispotilailla, joita oli aiemmin hoidettu vähintään kahdella systeemisellä hoidolla, tutkittiin faasin I/II avoimessa ja yksihaaraisessa NP30179-tutkimuksessa. Euroopan komissio on myöntänyt valmistelle ehdollisen myyntiluvan. Fimea on kommentoinut arviointiraportissaan myyntiluvan perusteena olevan yksihaaraisen tutkimuksen toteutusta ja satunnaistetun vertailuasetelman puuttumista tutkimuksessa.

Euroopan lääkevirasto (EMA) voi myöntää ehdollisen myyntiluvan Columvin kaltaiselle hoidolle, joka vastaa olemassa olevaan lääketieteellisen tarpeeseen. Myöntäessään ehdollisen myyntiluvan EMA on arvioinut, että hyödyt glofitamabin välittömästä saatavuudesta potilaille ovat suuremmat kuin riskit, jotka otettaisiin odottamalla lisää tutkimusnäyttöä.

Fimea on viitannut arviointiraportissaan glofitamabin myyntiluvan ehtona olevaan faasin III tutkimukseen (GO41944), jossa glofitamabista kertyy tutkimusnäyttöä satunnaistetussa vertailuasetelmassa DLBCL:n toisen linjan yhdistelmähoitona (glofitamabi+GemOx vs. R+GemOx). Haluamme huomauttaa, että kyseessä on eri käyttöaihe kuin meneillään olevassa arvioinnissa.

Vähintään kahdella systeemisellä hoidolla aiemmin hoidetun uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n käyttöaiheessa ei ole realistista, eikä eettisesti kestävä, olettaa myyntiluvan perustuvan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimusnäyttöön, joka mahdollistaisi suhteellisen tehoeron arvioinnin. Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen uusiutuneeseen DLBCL:ään käytetään useita eri hoitovaihtoehtoja ja hoito määritetään potilaskohtaisesti (Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2024; Tilly et al. 2015). Rochen näkemyksen mukaan satunnaistettuun tutkimukseen voisi olla hyvin vaikeaa rekrytoida potilaita, koska potilaiden aiemmin saamat hoidot ohjaavat hoidon valintaa

myöhäisemmissä linjoissa. Platinapohjaisen immunokemoterapian määrääminen potilaalle vertailuhoidoksi myöhäisen linjan tutkimuksessa olisi potilaskohtaisen hoidon valinnan ja odotettavissa olevan heikon tehon vuoksi ongelmallista eettisestä näkökulmasta.

Fimea on kommentoinut EMA:n CHMP-komitean lausuntoon viitaten NP30179-tutkimuksen protokollaan tehtyjen muutosten määrää ja yhden pivotaalikohortin (D3, n = 108) valintaa usean eri kohortin joukosta. EMA on kuitenkin arvioinut pivotaalikohortin valinnan olevan hyväksyttävä avoimen, yksihaaraisen tutkimuksen tapauksessa (EPAR s. 95-96). Kohorttien suuri määrä ja tutkimussuunnitelman muutokset ovat tyypillisiä faasin I/II-tutkimuksille, joissa tutkimuksesta kertyvä tieto ohjaa tutkimuksen suuntaa, eikä näillä muutoksilla ole merkitystä tutkimuksen luotettavuuden kannalta. Fimean arviointia varten toimitettiin pivotaalikohortin lisäksi kaikki rekisteröintitutkimuksen/myyntiluvan mukaista tavoiteannosta saaneiden potilaskohorttien tulokset yhdistetystä potilaskohortista (D2s2, D3 and D5, n = 155). Tulokset olivat linjassa pivotaalikohortin (D3) tulosten kanssa.

Fimea on aiemmin arvioinut Yescarta- ja Kymriah-valmisteet kahden aiemman hoitolinjan jälkeen uusiutuneessa DLBCL:ssä (Fimea 2018a; Fimea 2018b), minkä jälkeen Palko on lopulta hyväksynyt hoidot Suomen palveluvalikoimaan vuonna 2019. Myös näiden valmisteiden tutkimusnäyttö on perustunut yksihaaraisiin tutkimuksiin. Fimea on todennut arvioinneissa, että tutkimusnäyttöön liittyy huomattavia epävarmuustekijöitä, ja käyttöönotto voisi olla perusteltua hallitun käyttöönoton sopimuksen puitteissa. On huomionarvoista, että glofitamabin osalta Fimea ei ole tehnyt vastaavaa päätelmää huomattavasta epävarmuudesta tai käyttöönoton edellytyksistä. Pyydämme silti aiempiin päätöksiin viitaten, että HTA-arvioinnin seuraavassa vaiheessa samaan käyttöaiheeseen kuuluvien valmisteiden arvioinnissa noudatettaisiin yhtäläisiä päätöksentekokriteerejä ja annettaisiin myyntiluvan haltijalle mahdollisuus neuvotella hallitun käyttöönoton keinoista.

Glofitamabin hyöty-riski profiili

NP30179-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli puolueettoman arviointiryhmän (IRC) arvioima täydellisen vasteen saaneiden osuus (CR), jonka sai primaarianalyysin ajankohtana D3-kohortissa 35,2 % potilaista ja yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 40,0 % potilaista. Vaste saavutettiin nopeasti, mediaaniajan ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen ollessa 42 päivää, eikä täydellisen vasteen keston mediaania saavutettu kummassakaan kohortissa. Vasteosuudet säilyivät päivitettyssä, pidemmän seuranta-ajan analyysissä (seuranta-ajan mediaani 25,8 kk), jossa täydellisen vasteen saaneiden osuus oli yhdistetyssä turvallisuuskohortissa 40 % (Hutchings et al. 2023). Täydellisen vasteen saavuttaneista potilaista suurin osa oli edelleen täydellisessä vasteessa 24 kuukauden seuranta-ajan kohdalla. Aiempaa CAR-T-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin samankaltaisia täydellisiä vasteita (37 %) kuin koko potilasjoukossa, ja vasteet olivat kestäviä. Uusia turvallisuuteen liittyviä havaintoja ei tehty ja turvallisuusprofiili säilyi samankaltaisena aiemmin raportoituun verrattuna. Koska glofitamabi-hoidon kesto on korkeintaan 12 sykliä eli noin 8,3 kuukautta, vasteen keston tulokset voivat siis Fimean ja EMA:n

mukaan viitata siihen, että glofitamabi-hoidon vaikutukset säilyvät myös hoidon lopettamisen jälkeen (EPAR).

Kuten Fimea raportissaan toteaa, täydellisen vasteen osuudet olivat samankaltaisia NP30179-tutkimuksen ennalta määritellyissä alaryhmissä, mukaan lukien vaikeasti hoidettavat potilasryhmät, kuten hoitoresistentit ja aikaisemman kantasolusiirron tai CAR-T-hoidon jälkeen relapoineet potilaat. Rochen näkemyksen mukaan eri alaryhmien yhteneväiset tehotulokset koko potilaskohortin tehotulosten kanssa osoittavat tutkimustulosten merkittävyyden ja lääkkeen hyödyn erityisesti näillä vaikeasti hoidettavilla ja hoitoon yleisesti huonosti vastaavilla potilailla.

Fimean mukaan glofitamabin terveyteen liittyvän elämänlaadun tulokset olivat epäjohdonmukaisia ja vastausprosentti mittareissa oli alhainen. Fimean kliininen asiantuntija on kommentoinut, että yksihaaraisen tutkimuksen elämänlaatukselyihin liittyy epävarmuutta. Rochen näkemyksen mukaan tyypillisessä elämänlaadun mittausasetelmassa tarkoitus on mitata ja kuvailla elämänlaadun absoluutista tasoa ja sen muutosta potilaalla eri aikapisteissä, eikä yksihaaraisuuteen siis sinänsä liity epävarmuustekijää. Epävarmuutta tulee toki siitä, jos halutaan tehdä kausaaliväittämiä, suhteellisen vaikuttavuuden väittämiä tai potilasmäärä jää hyvin pieneksi. Fimean raportista jää epäselväksi, mihin mainittu tulosten epäjohdonmukaisuus liittyy. Glofitamabi-hoidon aikana nähtiin vain pieniä muutoksia EORTC QLQ-C30- ja FACT-Lym (LymS)-mittareiden pisteissä lähtötilanteeseen verrattuna, eli elämänlaatu säilyi glofitamabi-hoidon aikana samankaltaisena lähtötilanteeseen verrattuna, eikä potilaiden elämänlaatu heikentynyt.

Glofitamabi-hoidon siedettävyys oli hyväksyttävä ja haittatapahtumat hallittavissa. Yleisin glofitamabiin liittyvä haittatapahtuma oli sytokiinioireyhtymä (64 %), joka oli pääosin lievää (haitta-aste 1-2) ja esiintyi ensimmäisen kahden hoitosyklin aikana. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan sytokiinioireyhtymää esiintyi usein, mutta valtaosassa tapauksia haitta-aste oli lievä ja haittatapahtumat esiintyivät hoidon alussa. Muita yleisimmin raportoituja haittatapahtumia olivat luuytimeen kohdistuvat haittatapahtumat, kuten anemia, neutropenia ja trombosytopenia, jotka olivat Fimean asiantuntijan mukaan tyypillisiä haittatapahtumia useita aiempia hoitoja saaneilla potilailla. Post hoc -analyysissa (Falchi et al. 2023), jossa verrattiin deksametasonia esilääkityksenä saaneita potilaita (n = 33) joihin muuta kortikosteroidia saaneisiin potilaisiin (n=112), deksametasonia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikana vähemmän sytokiinioireyhtymää verrattuna muuta kuin deksametasonia esilääkityksenä saaneisiin potilaisiin (48,5 % vs. 73,2 %). Vakavan sytokiinioireyhtymän sai 5 (15,2 %) deksametasonia saaneista ja 27 (24,1 %) muuta esilääkitystä saaneista potilaista. Tulokset antavat viitteitä siitä, että deksametasoni esilääkityksenä voi merkittävästi vähentää erityisesti vakavan sytokiinioireyhtymän ilmaantuvuutta.

Glofitamabi-monoterapian tehosta ja turvallisuudesta CAR-T-hoidon jälkeen on meneillään kaksi tutkimusta, NCT04703686 ja NCT04889716. Näistä ensimmäisestä, ranskalaisesta Bicar-tutkimuksesta, julkaistiin tuloksia ASH-kongressissa joulukuussa 2023, ja niiden mukaan glofitamabi-hoidolla saavutettiin

merkitsevää elossaolon paranemista muihin tässä asetelmassa käytettyihin hoitoihin verrattuna potilailla, joiden tauti ei vastannut CAR-T-hoitoon tai eteni sen jälkeen (Di Blasi et al. 2022; Sesques et al. 2023). Tutkimuksen haittavaikutusprofiili oli samankaltainen glofitamabin rekisteröintitutkimuksen haittavaikutusprofiilin kanssa. Sytokiinioireyhtymähaittatapahtumat olivat vaikeusastetta 1 (4,7 %) tai 2 (9,5 %), neurologisia haittatapahtumia raportoitiin kahdella potilaalla (vaikeusaste 2). Vaikeusasteen ≥ 3 neutropeniaa esiintyi 22 (33,3 %), trombosytopeniaa yhdeksällä (11,1 %) ja anemiaa seitsemällä (14,2 %) potilaalla. Vakavia haittatapahtumia (vaikeusaste ≥ 3) raportoitiin 18 (28,6 %) potilaalla, pääosin infektioita (n = 17, joista 9 COVID-19-infektioita). Hoitosykliden mediaanimäärä oli viisi.

Johtopäätöksenä NP30179-tutkimuksen tuloksista voidaan todeta, että määrärekoisella glofitamabi-monoterapialla on mahdollista saavuttaa nopeita ja pitkäkestoisia täydellisiä vasteita, jotka säilyvät myös hoidon lopetuksen jälkeen. Vasteita saavutetaan myös raskaasti hoidetuilla ja aiemmille hoidoille (ml. CAR-T) refraktorista DLBCL:ää sairastavilla potilailla. Päivitetyn analyysin teho- ja turvallisuustulokset vastasivat aiemmissä aikapisteissä raportoituja tuloksia. Glofitamabi-hoito oli hyvin siedettyä, ja haittavaikutuksista johtuvat hoidon lopetukset olivat harvinaisia. Glofitamabi-hoito ei vaikuttanut heikentävästi potilaiden elämänlaatuun.

Glofitamabi-hoidon kohdentaminen

Haluamme nostaa selkeämmin esille Fimean arviointiraportissa (s. 57) esitetyn ja Fimean hyväksymän arvion glofitamabin soveltuvasta potilasmäärästä ja hoidon kohdentumisesta. Vähintään kahdella systeemisellä hoidolla aiemmin hoidetun uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoito riippuu potilaan aiemmin saaduista hoidoista sekä soveltuvuudesta CAR-T-hoitoon (Diffuusien suurisoluisen B-solulymfooman hoitosuositus 2024). NP30179-tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat pääosin hoitoresistenttejä, vähintään kolme aiemman hoitolinjan (ml. CAR-T-hoito, kantasolusiirto) jälkeen relapoinneita potilaita, joiden tämän hetkiset hoitovaihtoehdot (immunokemoterapia) ovat hyvin rajallisia ja heikkotehoisia (Al-Mashhadi et al. 2023).

Rochen arvion mukaan glofitamabi olisi hoitovaihtoehto erityisesti niille potilaille, jotka eivät sovellu CAR-T-hoitoon tai eivät taudin nopean etenemisen vuoksi ehdi saamaan sitä, tai potilaille, joiden tauti on uusiutunut toisen linjan CAR-T-soluhoidon jälkeen. Glofitamabi tarjoaa näille potilaille kemoterapiavapaan, tehokkaan ja hyvin siedetyn hoitovaihtoehdon. Glofitamabin etuna CAR-T-soluhoidon nähden on sen helppo ja nopea käyttöönotto, sillä se ei vaadi erityistä valmistusprosessia, jonka aikana potilaan tauti on vaarassa edetä.

Huomioiden kohdepotilasjoukon hoitojen jakautumisen, Roche arvioi glofitamabin potilasmääräksi noin 15–20 potilasta vuosittain. Glofitamabi tulisi korvaamaan kliinisessä hoitokäytännössä todennäköisimmin Pola-BR-hoidon ja platinapohjaisen immunokemoterapian käyttöä.

Epäsuora vertailu muihin saatavilla oleviin hoitovaihtoehtoihin

Tilanteessa, jossa ei ole realistista toteuttaa sellaista vertailevaa tutkimusta, joka vastaisi suhteellisen tehoeron kysymykseen, tulee hyödyntää epäsuoran vertailun menetelmiä (Phillippo et al. 2016; Faria et al. 2015). Roche esitti Fimealle ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) solunsalpaajahoitoon yhdistettynä rituksimabiin (BR olettamana R-Gemox-hoidon teholle) sekä Kymriah- ja Yescarta-hoitoihin. Fimean raportissa s. 41 viitataan virheellisesti kaltaistamattomaan vertailuun, minkä pyydämme korjaamaan. Lisäksi glofitamabia verrattiin Pola-BR-hoitoon kaltaistamalla potilasryhmät propensiteettipistemenetelmällä (propensity score analysis, PSA). Fimea kommentoi arviointiraportissa Rohen epäsuoriin vertailuihin liittyvää epävarmuutta ja esitti oman naiivin epäsuoran vertailun, joihin esitämme kommenttimme alla.

Epäsuora vertailu BR (R-Gemox) -hoitoon

Fimean näkemyksen mukaan bendamustiini-rituksimabi (BR) -hoidon rinnastaminen R-Gemox-hoitoon ja lähdetietojen ottaminen eteläkorealaisesta tutkimuksesta vähentää epäsuoran vertailun luotettavuutta. Rochen arvioi suomalaisen kliinisen asiantuntijan tukemana, että käytetyin rituksimabiin yhdistetty solunsalpaajahoito on glofitamabi-tutkimusta ja todennäköistä kohdepotilasryhmää vastaavalle potilasjoukolle R-Gemox-hoito. Glofitamabin ja Gemox/R-Gemox-hoidon epäsuoraan vertailuun ei ollut saatavilla tutkimustietoa, jolla epäsuora vertailu olisi ollut toteutettavissa, ja siksi Roche käytti BR-hoidon tehoa olettamana R-Gemox-hoidolle. BR- ja R-Gemox-hoitojen kliininen samankaltaisuus on todennettu DLBCL:n toisessa ja kolmannessa hoitolinjassa propensiteettipistemenetelmällä tehdyssä rekisteritutkimuksessa (Castro et al. 2020), ja on hyväksytty NICE:n arvioinneissa RR DLBCL:ssä (NICE 2023a; NICE 2020) kliinisten asiantuntijoiden tukemana. Se, että BR-hoito ei ole yleinen suomalaisessa hoitokäytännössä, kuten Fimea mainitsee, ei Rochen mielestä itsessään vähennä tehdyn oletuksen sovellettavuutta Suomeen.

Lähteenä käytetyn tutkimuksen (Hong et al. 2018) todettiin olevan paras saatavilla oleva lähde glofitamabin ja R-Gemox-hoidon epäsuoraa vertailua varten. Roche esitti Fimealle myös epäsuoran vertailun tulokset hyödyntäen SCHOLAR-1-tutkimusta (Crump et al. 2017, n = 636), joka sisälsi erilaisia immunokemoterapioita. Tämän epäsuoran vertailun tulokset olivat hyvin linjassa Hong et al. (2018) -tutkimukseen perustuvan epäsuoran vertailun kanssa. Hong et al. (2018) -tutkimusta päädyttiin hyödyntämään terveystalousselvityksessä, koska kaltaistuksen jälkeinen efektiivinen otoskoko glofitamabille oli korkeampi, ja siten koettiin luotettavammaksi lähteeksi. SCHOLAR-1-tutkimuksessa olleet immunokemoterapiat eivät olisi myöskään olleet olennaisimpia vertailuhoitoja glofitamabin kohdepotilasjoukossa. Fimea ei ole esittänyt perusteltua vaihtoehtoista lähestymistapaa epäsuoraan vertailuun glofitamabin ja R-Gemox-hoidon välillä. Hong et al. (2018) -julkaisussa raportoitiin samankaltaisimmat potilasjoukon ominaispiirteet kaltaistusta varten, ja siten pystyttiin mahdollisimman hyvin minimoimaan analyysin jäännösvirheet (residual bias; esim. vain yhtä aiempaa hoitoa saaneiden ja

ECOG-toimintakykyluokaltaan > 2 olleiden potilaiden määrä). NICE:n arvioinnissa tutkimus hyväksyttiin epäsuoran vertailun lähteeksi (NICE 2023a).

Tunnistamme, että glofitamabin ja BR-hoidon epäsuoraan vertailuun liittyy epävarmuustekijöitä kuitenkin todeten tulosten olevan ennemminkin konservatiivisia. Aiempien hoitolinjojen määrä on tunnistettu tehokkaimmaksi riippumattomaksi etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselinajan ennustetekijäksi hiljattain tehdyn monimuuttuja-analyysin tuloksissa (Ip et al. 2022). NP30179-tutkimuksesta poiketen Hong et al. (2018) -tutkimuksessa oli noin 30 % toisen linjan potilaita. Kaltaistuksessa ei pystytty huomioimaan toisen linjan potilaita, mikä hyvin todennäköisesti aliarvioi glofitamabin suhteellisen tehon verrattuna BR (R-Gemox) -hoitoon epäsuoran vertailun tuloksissa.

Epäsuora vertailu Pola-BR-hoitoon

Fimea toteaa, että Pola-BR-hoitoon tehty propensiteettipisteanalyysi oli hyvin raportoitu ja analyysin tulokset sisältävät lähtökohtaisesti vähemmän harhan lähteitä kuin ankkuroimaton kaltaistettu vertailu. Tämän vertailun tulokset suosivat hieman glofitamabia, mutta luottamusvälit olivat Fimean mielestä laajat. Kuitenkin hoidon lopettaminen haittatapahtumien vuoksi oli selvästi vähäisempää glofitamabilla kuin Pola-BR-hoidolla ja Fimea piti luottamusväliä uskottavana. NICE on tehnyt samankaltaiset päätelmät kyseisestä vertailusta, ja on lisäksi todennut, että glofitamabin kokonaiselossaolutulokset ovat paremmat kuin Pola-BR-hoidolla (NICE 2023a).

Vaikka Fimea toteaa Pola-BR-vertailun luotettavuuden suhteellisen hyväksi, Fimea kommentoi kuten muidenkin vertailujen kohdalla, kaltaistettujen potilasryhmien pieniä efektiivisiä otoskokoja. Pola-BR potilaskohortista (n = 152) poistettiin ennen kaltaistusta potilaat, jotka olivat saaneet vain yhtä aiempaa hoitoa (n = 50) ja potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli yli 2 (n = 20, Sehn et al. 2022) sekä tautihistologialtaan erilaiset potilaat, päätyen lopulta 84 potilaaseen ennen kaltaistusta. Huomautamme, että pudotus kataistuksen jälkeisessä efektiivisessä otoskoossa on yleinen HTA-arvioinneissa käytetyissä kaltaistetuissa epäsuorissa vertailuissa (Philippo et al. 2019; ESS mediaani 74,2 % ja vaihteluväli 7,9 - 94,1 %). Efektiivisen otoskoon pudotus on odotettavissa, kun potilasjoukkojen välillä on tunnistettuja eroja ja kaltaistuksessa huomioitavia ennustetekijöitä on useita. Tämä nähdään myös CAR-T-hoidoista julkaistuissa epäsuorissa vertailuissa samassa DLBCL:n käyttöaiheessa (Oluwole et al. 2020; Schuster et al. 2021).

Fimean naiivi vertailu

Fimean mukaan Rochen esittämien epäsuorien vertailujen päätelmiin sisältyy lähtökohtaisesti merkittävää tilastollista epävarmuutta, jonka suuruutta ei voida sinänsä menetelmällisesti validista toteutuksesta huolimatta täysimääräisesti arvioida. Fimea toteutti vaihtoehtona Rochen esittämille epäsuorille vertailuille naiivin vertailun, jossa ei otettu huomioon tutkimusten potilasjoukkojen erilaisuutta. Fimean johtopäätös naiiveista vertailuista on, että suurimmalla osalla hoidoista OS- ja

PFS-tulokset ovat suhteellisen lähellä toisiaan. Hoidoista täydellisen vasteen osuus on suurin Yescarta-hoidolla ja pienin lonkastuksimabi-tesiriinillä. Arviointiraportin tiivistelmässä ja johtopäätöksissä vasteosuudet on jätetty kokonaan huomiotta, vaikka täydellisen vasteen osuus oli esim. glofitamabi-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Naiivin vertailun perusteella täydellisen ja osittaisen vasteen osuuksissa nähdään eroja eri hoitovaihtoehtojen välillä, mutta potilasjoukkojen eroavaisuuden takia näistä tai muistakaan päätetapahtumista ei voi Rochen mielestä tehdä luotettavia päätelmiä.

Rochen näkemyksen mukaan tutkimustulosten naiivia vertailu voidaan toki tehdä, ja näin tehdään usein kliinisiä tutkimustuloksia tarkasteltaessa naiivin vertailun rajoitteet huomioiden. Naiivi vertailu sisältää merkittävää epävarmuutta ja lisää sitä suhteessa kaltaistettuihin vertailuihin, koska tutkimusten välisiä potilasryhmien eroja ei ole huomioitu. HTA:ssa ei tulisi menetelmällisesti tukeutua tähän yksinkertaistettuun vertailumenetelmään, kun kaltaistettu epäsuora vertailu on saatavilla (Phillippo et al. 2016; Faria et al. 2015). Roche näkee Fimean tekemän naiivin vertailun äärimmäisenä skenaariona, sillä toteutetuissa kaltaistetuissakin epäsuorissa vertailuissa todettiin, etteivät tutkimusten potilasryhmät vastaa hyvin toisiaan, mikä osaltaan myös pienensi vertailujen efektiivistä otoskokoa.

Glofitamabin kustannusvaikuttavuus

Rochen kustannusvaikuttavuusanalyysi esitettiin verrattuna pola-BR-hoitoon ja BR-hoitoon, joka oli olettava R-Gemox-hoidon teholle tutkimustiedon puuttuessa. Perustuen Rochen näkemykseen glofitamabin asemoinnista kliinisessä hoitokäytännössä, CAR-T-hoitoja ei pidetty ensisijaisina vertailuhoitoina ja niistä esitettiin ainoastaan skenaarioanalyysi.

Glofitamabi osoittautui julkisella listahinnalla esitetystä Rochen kustannusvaikuttavuusanalyysissä kustannusvaikuttavaksi hoitovaihtoehdoksi kaikkiin vertailuhoitoihin nähden. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) glofitamabin listahinnalla BR (R-Gemox) -hoitoon verrattuna oli noin 24 000 euroa/QALY ja Pola-BR-hoitoon verrattuna 20 000 euroa/QALY. Skenaarioanalyysissä Columvi osoittautui kustannuksia säästäväksi hoitovaihtoehdoksi Yescarta- ja Kymriah-valmisteisiin verrattuna. Kymriah-hoitoon verrattuna glofitamabi oli kustannuksiltaan edullisempi ja vaikuttavuudeltaan parempi, jolloin glofitamabin ICER oli dominoiva. Yescarta-hoitoon verrattuna glofitamabi oli kustannuksiltaan edullisempi, mutta vaikuttavuudeltaan heikompi, jolloin analyysin tulosta 180 000 €/QALY luetaan säästönä menetettyä QALY:a kohden. Yescarta-hoidon näkökulmasta sen inkrementaalisesta QALY:sta maksettava kustannus asettuu yleisten kustannusvaikuttavuuden maksuhalukkuuden raja-arvojen yläpuolelle (NICE 2012).

Fimea muutti omaan kustannusvaikuttavuusanalyysiinsa mallin valintoja. Kommentoimme alla tarkemmin Fimean tekemiä muutoksia liittyen naiivin vertailun tulosten käyttöön analyysissä ja pitkäaikaisen remission oletukseen.

Naiivin vertailun tulosten käyttö kustannusvaikuttavuusanalyysissa

Rochen kustannusvaikuttavuusanalyysissa kustannusvaikuttavuustulokset perustuvat epäsuorien vertailujen painotettuihin populaatioihin ja näiden populaatioiden tuloksiin, mikä on yleinen käytäntö terveystaloudellisessa mallinnuksessa (Phillippo et al. 2016; Faria et al. 2015). Fimean mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta epäsuoran vertailun rajoitusten takia, minkä takia myös kustannusvaikuttavuuden tuloksiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean arviointiryhmä pitää usean vertailuvalmisteen osalta selkeämpänä tilannetta, jossa kaikkien kustannusvaikuttavuusanalyysien osalta käytetään glofitamabin yhdistetyn kohortin mukaista kaltaistamatonta populaatiota (ITT), eikä epäsuoran vertailun menettelyllä kaltaistettua populaatiota (ITC). Fimean mukaan valintaa puoltaa se, että kaikkien vertailuvalmisteiden käyttöaihe on sama kuin glofitamabilla, eikä käyttöaiheita ole rajoitettu ITC-populaatioita vastaavalla tavalla. Lisäksi lähestymistapa johdonmukaistaa tarkastelua, koska käytössä on yhden glofitamabin tulokset, joita vertaillaan vertailuhoitoihin neljien tulosten sijaan. Fimean tekemä oletus ei juuri muuta analyysin ICER-tulosta muiden kuin Kymriah-hoidon osalta.

Rochen näkemyksen mukaan Fimean naiivin vertailun lähestymistapa on epätavallinen menetelmä kustannusvaikuttavuusanalyysiin (Es-Skali & Spoons 2018). Menetelmä myös lisää kustannusvaikuttavuusanalyysin epävarmuutta, koska tutkimusten välisiä potilasryhmien eroja ei ole huomioitu. NICE on hyväksynyt glofitamabin arvioinnissa Rochen kaltaistetut epäsuorat vertailut (MAIC, PSA) parhaaksi epäsuoran vertailun menetelmäksi kustannusvaikuttavuusanalyysissa (NICE 2023a). Rochen mielestä se, että kaikkien vertailuvalmisteiden käyttöaihe on sama kuin glofitamabilla, eikä käyttöaiheita ole rajoitettu ITC-populaatioita vastaavalla tavalla, ei ole uskottava perustelu sille, miksi yleisestä kaltaistettujen epäsuorien vertailujen käytännöstä terveystaloudellisuuden toteutuksessa poikettaisiin. Pyydämme huomioimaan, että Pola-BR-hoidon käyttöaihe eroaa glofitamabin käyttöaiheesta (Polivy SPC; Columvi SPC). On kyseenalaista, että Fimea jättää tarkentamatta arviointiraportissa epävarmuustekijät, joita osaltaan heidän tekemäänsä menetelmälliseen valintaan liittyy. Roche on samaa mieltä siitä, että naiivi vertailu toki selkeyttää tulosten lukemista, kun käytössä on vain yhden glofitamabin tulokset. Tämän kustannuksella naiivissa vertailussa joudutaan kuitenkin tekemään hyvin karkea oletus potilasjoukkojen samankaltaisuudesta, kun potilasjoukoissa on eroja tutkimusten välillä.

Pitkäaikaisen remission oletus

Fimea ei käyttänyt omassa analyysissään oletusta potilaiden pitkäaikaisesta remissiosta, koska ei pitänyt Rochen oletusta uskottavana. Rochen perusanalyysissa oletettiin, että kaksi vuotta PFS-tilassa olleet potilaat siirtyvät pitkäaikaiseen remissioon, mikä tarkoitti mallinnuksessa, että näiden potilaiden tauti ei enää etene, eikä potilaista aiheudu lisäkustannuksia. Potilaiden elämänlaaturapainoihin oletettiin 10 %:n vähenemä (NICE 2023a). Remission saaneiden potilaiden kuolleisuus oli normaaliväestön kaltainen huomioiden 9 %:n (Maurer et al. 2014) lisärisikin, joka oli linjassa NICE:n tekemiin arviointeihin NICE

2023a; NICE 2023b). Pitkäaikaisen remission parametreihin liittyy myös Rochen mielestä jonkin verran epävarmuutta, mutta uskomme suomalaisen kliinisen asiantuntijan arvion tukemana, että noin 2-3 vuoden aikapiste paranemiselle on kliinisesti uskottava. Potilaat ovat suhteellisen vanhoja ja heillä saattaa olla liitännäissairauksia, mikä voi olla vaikuttava tekijä tautivapaan elossaoloajan pituuteen, ja siten tautivapaa elossaoloaika tietyn aikapisteen jälkeen ei enää ole välttämättä DLBCL-diagnoosista riippuvainen. Pitkäaikaista remissio-oletusta tukee myös hoitosuosituksessa suositeltu potilaan kokonaisseuranta-aika, joka on 3 vuotta (Nopeakasvuisten B-solulymfomien hoitosuositus 2024). NICE on hyväksynyt glofitamabille pitkäaikaisen remission 3 vuoden aikapisteessä (NICE 2023a). Vastaavaa oletusta remissiosta on käytetty myös aiemmin hoitoon reagoimattomassa tai uusiutuneessa DLBCL:ssä (esim. Fimea 2018a; NICE 2020; NICE 2023b). NICE:n arvioinneissa kuullut kliiniset asiantuntijat (Polivy r/r DLBCL TA649 ja glofitamabi in 3L+ DLBCL TA927), olivat yhtä mieltä siitä, että osalla potilaista eloonjääminen pitkällä aikavälillä saattaa olla parempi kuin mitä voisi pelkän tutkimustiedon perusteella olettaa, käytössä olevasta teknologiasta riippumatta.

Fimean mukaan remission oletus yliarvioi glofitamabin tuloksia verrattuna vertailuvalmisteisiin. Roche käytti kaikille vertailuvalmisteille vastaavaa oletusta varmistaakseen, ettei yliarviota synny. Olemme Fimean kanssa eri mieltä siitä, että pitkäaikaisen remission oletusta ei voisi soveltaa muille kuin CAR-T- tai geeniterapia-hoidoille. Tunnistamme, ettei kaikille kustannusvaikuttavuusmallin hoidoille ole havaittavissa vahvaa plateau-efektiä mahdollisesti epäsuoran vertailun pienistä otoskoista johtuen, mutta se ei tarkoita, etteikö näin voisi olla kliinisessä hoitokäytännössä. SCHOLAR-1-tutkimuksessa (Crump et al. 2017, n = 636) kokonaiselossaoloajan Kaplan Meier -käyrissä nähdään plateau-efekti 1-2 vuoden kohdalla yhtenevästi eri alaryhmissä, eikä tämä tutkimus sisältänyt CAR-T-hoitoja (Figure 3; Supplement Figure 2). CORAL-tutkimuksessa (Van de Neste et al. 2016; Maziarsz et al. 2022) nähdään samanlainen vaikutus kolmannen linjan potilailla, joiden tauti oli edennyt salvage-hoidon jälkeen. Toisen linjan DLBCL:n ZUMA-7-tutkimuksessa (Westin et al. 2023) plateau-efekti nähtiin kokonaiselossaoloajan Kaplan Meier -käyrissä kahden vuoden seuranta-ajan jälkeen platinapohjaista kemoterapiaa seuraavan korkea-annoksisen kemoterapian ja autologisen kantasolusiirron vertailuhaarassa (Westin et al. 2023: Figure 1). Vertailuhaarassa sallittiin tutkimuksen ulkopuolinen soluhoido, mutta plateau-efekti kokonaisuudessa säilyi pitkäkestoisesti myös, kun vertailuhaarasta poistettiin jatkohoidon vaikutus tulokseen (Westin et al. 2023: Supplementary Figure 2). Edellä esitetyn nojalla pitkäaikaisen remission oletus on perusteltu myös monelle DLBCL:n standardihoidolle, joten ei ole perusteita olettaa ettei pitkäaikaisen remission oletusta voisi tehdä glofitamabille tai Pola-BR-hoidolle. Edellä esitetyistä syistä Roche ei pidä perusteltuna Fimean perusanalyysia, josta pitkäaikaisen remission oletus on kokonaan poistettu. Oletuksen poistaminen johtaa äärimmäisen konservatiivisiin arvioihin kustannusvaikuttavuudesta.

Johtopäätökset Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysista

Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysissa glofitamabi-hoidon ICER on julkisin listahinnoin noin 46 000 €/QALY BR-hoitoon verrattuna ja 25 000 €/QALY Pola-BR-hoitoon verrattuna. CAR-T-hoitosten suhteen glofitamabin ICER, säästö menetettyä QALY:a kohden, on noin 111 000 €/QALY Yescarta-hoitoon verrattuna ja 200 000 €/QALY Kymriah-hoitoon verrattuna. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin konservatiivisista oletuksista ja listahinnoin esitetyistä tuloksista riippumatta, glofitamabi näyttää olevan kustannusvaikuttavana hoitona, mikäli maksuhalukkuuden raja-arvona käytetään 30 000 - 50 000 euroa/QALY. Rochen arvioiman hoidon kohdentumisen vuoksi CAR-T -hoidot nähdään kustannusvaikuttavuustarkastelun kannalta toissijaisina/skenaarioanalyysin vertailuhoitoina, ja siksi tulosten merkitys päätöksenteon kannalta on vähäisempi. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan glofitamabin ja CAR-T-hoitosten suhteellisiin tehotuloksiin liittyvien epävarmuustekijöiden takia on mahdotonta arvioida hoitosten välistä paremmuutta. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella glofitamabi on kuitenkin sekä Yescarta- että Kymriah-hoitoa edullisempi hoitovaihtoehto. Glofitamabi-hoito on 12 syklin määrääkestoisen hoito ja sen ansiosta kustannukset eivät ole myöskään riippuvaisia vasteen kestosta ja ovat siten hyvin ennakoitavissa. Vaikka glofitamabi näyttää olevan jo listahinnoin kustannusvaikuttavana hoitona, Roche on edelleen valmis neuvottelemaan kohtuullisesta glofitamabi-hoidon kustannuksesta, joka on budjettivaikutukseltaan kohtuullinen Suomen terveydenhoitojärjestelmälle.

Uusien hoitojen sulkeminen palveluvalikoiman ulkopuolelle ilman mahdollisuutta hintaneuvotteluun ei palvele terveydenhuoltojärjestelmää eikä suomalaisten potilaiden lääkehoidon kehittymistä

Kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen edennyt DLBCL on huonoennusteinen sairaus, jossa tehokkaammille hoitovaihtoehdoille on selkeä hoidollinen tarve. Myöntäessään ehdollisen myyntiluvan EMA on arvioinut, että hyödyt glofitamabin välittömästä saatavuudesta potilaille ovat suuremmat kuin riskit, jotka otettaisiin odottamalla lisää tutkimusnäyttöä.

Glofitamabin arviointiprosessin seuraavan vaiheen tulee mahdollistaa neuvottelu kohtuullisesta hoitokustannuksesta myyntiluvanhaltijan ja terveydenhuollon maksajan välillä. Fimean arviointiraportin taloudelliset laskelmat perustuvat valmisteen julkiseen hintaan. Roche Oy:llä on valmius keskustella kohtuullisesta hoitokustannuksesta ja mahdollisesta hallitun käyttöönoton sopimuksesta, jolla glofitamabihoito voitaisiin mahdollistaa käyttöaiheen mukaisilla potilailla Suomessa. Uusien innovatiivisten lääkehoitojen sulkeminen palveluvalikoman ulkopuolelle vedoten tutkimusnäytön epävarmuuteen ilman myyntiluvanhaltijan mahdollisuutta neuvotella kohtuullisesta hoitokustannuksesta voi johtaa epärationaaliseen terveydenhuollon resurssien käyttöön ja merkittävään terveyshyötyjen menetykseen.

Yhteistyöterveisin,

Lotta Koski

Health Economics and Outcome
Research (HEOR) Manager
Roche Oy

Tea Blom

Medical Manager
Roche Oy

Lähteet

AL-Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P et al. (2023). Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 204:839–848.

Castro F, Surinach A, Launonen A et al. (2020). Comparative effectiveness of bendamustine plus rituximab (BR) and rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 136 (Suppl 1):41-42.

Columvi EPAR 2023.

Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* (2017) 130 (16): 1800–1808. Saatavissa: <https://ashpublications.org/blood/article/130/16/1800/36474/Outcomes-in-refractory-diffuse-large-B-cell> (viitattu 19.3.2024)

Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E et al. (2022). Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. *Blood* 140(24):2584-2593.

Es-Skali IJ & Spoons J. (2018). Analysis of indirect treatment comparisons in national health technology assessments and requirements for industry submissions. *J Comp Eff Res* 7(4), 397–409.

Falchi L, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. (2023). Dexamethasone is Associated with a Lower Incidence and Severity of Cytokine Release Syndrome Compared with Other Corticosteroid Regimens When Given as Premedication for Glofitamab Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* 142; S1, 3130.

Faria R, M Hernandez Alava, Manca A et al. (2015). NICE DSU technical support document 17: the use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: methods for comparative individual patient data. Saatavissa: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD17-DSU-Observational-data-FINAL.pdf> (viitattu 19.3.2024)

Fimea (2018a). Aksikabtageenisiloleuseeli (Yescarta) suurisoluisten B-solulymfoomien hoidossa: Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. Saatavissa: <https://www.julkari.fi/handle/10024/137252> (viitattu 19.3.2024)

Fimea (2018b). Tisagenlecleuseeli (Kymriah) diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa: Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi. Saatavissa: <https://www.julkari.fi/handle/10024/137253> (viitattu 19.3.2024)

Hong JY, Yoon DH, Suh C et al. (2018). Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol* 97(8):1437-1443.

Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser, F et al. (2023). Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 433.

Ip A, Mutebi A, Wang T et al. Real-World Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care: A COTA Database Analysis. Presented at the 64th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10–13, 2022; New Orleans, LA, and virtual. Abstract: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/6693/487214> (viitattu 19.3.2024)

Leppä S, Kuittinen O, Kuitunen H et al. (2024). Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 2024. <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/> (viitattu 19.3.2024)

Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP et al. (2014). Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 32:1066–73.

Maziarz RT, Zhang J, Yang H et al. (2022). Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 26;6(8):2536-2547. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006280.

National Institute for Health and Care Excellence. TA927. (2023). Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927/resources/glofitamab-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-treatments-pdf-82615552642501> (viitattu 19.3.2024)

National Institute for Health and Care Excellence. TA872. (2023b) Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta872/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-diffuse-large-b-cell-lymphoma-and-primary-mediastinal-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82613669792965> (viitattu 19.3.2024)

National Institute for Health and Care Excellence. TA649. (2020). Single Technology Appraisal Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/documents/final-appraisal-determination-document> (viitattu 19.3.2024)

National Institute for Health and Care Excellence. NICE process and methods [PMG6] Published: 30 November 2012. Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-pdf-2007970804933> (viitattu 19.3.2024)

Oluwole O, Jansen J, Lin VW et al. (2020). Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 26;1581-1588.

Philippo DM, Dias S, ElSada A et al. (2019) Population Adjustment Methods for Indirect Comparisons: A Review of National Institute for Health and Care Excellence Technology Appraisals. International Journal of Technology Assessment in Health Care; 221-228.

Phillippo DM, Ades AE, Dias S. et al. (2016). NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Saatavissa: https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FIN_AL.pdf (viitattu 19.3.2024)

Schuster SJ, Zhang J, Yang H et al. (2021). Comparative efficacy of tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel among adults with relapsed/refractory large B-cell lymphomas: an indirect treatment comparison. LEUKEMIA & LYMPHOMA <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.2010069>.

Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al. (2022) Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/ refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Advances DOI 10.1182/bloodadvances.2021005794.

Sesques P, Houot R, Al Tabaa Y et al. (2023). Glofitamab Monotherapy in Patients with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma after Failing CAR T-Cell Infusion: Primary Analysis of the Bicar Study, a Phase II Lysa Study. ASH congress 2023, abstract #893.

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5:v116-25.

Van de Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. (2016). Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplantation 51; 51-57.

Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. (2023). Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J med;389:148-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665.