

Medicinrådets vurdering af tafasitamab (Minjuvi) i kombination med lenalidomid og rituximab (R²) til behandling af recidiverende eller refraktær follikulært lymfom

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 237830

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tafasitamab (Minjuvi)

Indikation Tafasitamab er indiceret i kombination med lenalidomide og rituximab til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær follikulært lymfom (FL) (Grad 1-3a) efter minimum én linje systemisk terapi

Lægemiddelfirma Incyte Biosciences Distribution B.V.

ATC-kode L01XC41

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 1. juli 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. januar 2026

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 12. maj 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 4 dage (109 arbejdsdage)

Fagudvalg Lymfekræft (lymfomer)



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tafasitamab i kombination med lenalidomid og rituximab (R²) til behandling af patienter med relaps-refraktært (R/R) follikulært lymfom efter mindst én tidligere behandlingslinje.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Incyte Biosciences Distribution B.V.

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom (FL) er en langsomtvoksende, kronisk lymfekræftsygdom med et flukturerende forløb, men typisk med gentagne relaps over tid. Medianalderen ved diagnose er 65 år, og de fleste patienter med FL har asymptomatiske, smertefrie hævede lymfeknuder, som kan vokse og skrumpe gennem flere år. Medicinsk behandling tilbydes ved symptomatisk sygdom. Fremskreden FL giver en bred vifte af symptomer, bl.a. træthed, som kan være stærkt invaliderende og påvirke dagligdagsfunktioner. FL kan i nogle tilfælde transformere til mere aggressive lymfekræftformer, hvilket er forbundet med en dårlig prognose.

Tafasitamab

Tafasitamab er et monoklonalt CD19-rettet antistof, som anvendes i kombination med lenalidomid og rituximab til FL grad 1-3a. Behandlingsregimet administreres som en kombination af intravenøs infusion (tafasitamab og rituximab) og oral behandling (lenalidomid) og kan gives op til 12 cyklusser á 28 dages varighed. Behandlingsregimet er forbundet med et væsentligt øget antal hospitalsbesøg i forbindelse med administration af behandlingen sammenlignet med den nuværende standardbehandling.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med R/R FL kan behandles med flere forskellige behandlingsregimer, herunder rituximab i kombination med kemoterapi eller lenalidomid (R²-regimet). Valg af behandling er patientspecifikt og afhænger bl.a. af tidligere behandling, responsvarighed, almentilstand og komorbiditet. I denne vurdering er R² anvendt som komparator.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for tafasitamab i kombination med R² er baseret på ét direkte sammenlignende randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie (inMIND), hvor tafasitamab + R² (tafasitamab-armen) blev sammenlignet med placebo + R² (kontrolarmen) hos voksne patienter med R/R FL grad 1-3a efter mindst én tidligere systemisk behandling.

Effektvurderingen baserer sig primært på progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL). Ved det seneste nuværende tilgængelige data cut d. 23. februar 2024 var median opfølgningstid ca. 14 måneder for PFS og ca. 15 måneder for OS. Resultaterne viste at median PFS ikke var opnået i



tafasitamabarmen, mens median PFS var 16,0 måneder i kontrolarmen. PFS-raten ved 1 år var hhv. 83 % i tafasitamabarmen og 60 % i kontrolarmen. For OS var medianen ikke opnået i nogen af behandlingsarmene. Den 1-årig OS-rate var hhv. 96 % i tafasitamabarmen og 94 % i kontrolarmen. Både PFS og OS-data vurderes at være umodne som følge af få hændelser med den nuværende opfølgningstid. Der var ingen forskel i HRQoL mellem tafasitamabarmen og kontrolarmen, hvilket kan skyldes den lange PFS i begge arme og en lille øget merforkomst af bivirkninger.

Behandling med tafasitamab + R² er forbundet med uønskede hændelser ligesom behandling med R² også er det; næsten alle (99 % i hver arm) i inMIND-studiet oplevede mindst én uønsket hændelse. Der var hhv. 36 % i tafasitamab-armen og 32 % i kontrolarmen, der oplevede alvorlige uønskede hændelser. Sikkerhedsprofilerne ved de to behandlinger adskiller sig ikke væsentligt vedr. type, hvor de hyppigste rapporterede uønskede hændelser i begge arme var neutropeni (49 % vs. 45 %), diarré (38 % vs. 28 %), COVID-19 (31 % vs. 24 %), forstoppelse (29 % vs. 25 %), udslæt (22 % vs. 21 %) og træthed (21 % vs. 16 %).

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten af tafasitamab + R² til behandling af patienter med R/R FL.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS samt data på behandlingsvarighed og helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) fra inMIND-studiet.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tafasitamab + R² og R² er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,24 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlig usikkerhed i forhold særligt til den estimerede overlevelsesgevinst, og sekundært i forhold til de anvendte nytteværdier. Generelt har usikkerhederne været mulige at belyse med følsomhedsanalyser, og på tværs af følsomhedsanalyserne estimeres en ICER fra ca. [REDACTED] til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, hvor det nedre estimat repræsenterer en følsomhedsanalyse med lidt større overlevelsesgevinst end i hovedanalysen (QALY-gevinst på 0,46) og det øvre estimat repræsenterer, at der ikke er en overlevelsesgevinst ved tillæg af tafasitamab (QALY-gevinst på 0,03). Følsomhedsanalyserne repræsenterer den usikkerhed, der er forbundet med, at OS-kurverne i studiet endnu ikke tydeligt adskiller sig, hvormed der potentielt ikke er en OS-gevinst af tillæg af tafasitamab, men samtidig er der en klinisk forventning om, at der kan være en sammenhæng mellem den observerede gevinst på PFS og OS, om end størrelsesordenen af denne sammenhæng er ukendt.



Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Tafasitamab + R ²	R ²	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	8,35	8,09	0,26
Totale QALY	7,03	6,79	0,24

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.642.292 DKK pr. leveår ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. leveår
	Beregnet med AIP: 2.884.678 DKK pr. QALY
	Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. QALY

Forkortelser: AIP: Apotekernes indkøbspris; R²: rituximab plus lenalidomid; QALY: Kvalitetsjusteret leveår.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af tafasitamab + R² resulterer i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 20 mio. DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 30 nye patienter hvert år i år 1 til 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Follikulært lymfom	11
1.3	Tafasitamab	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Sundhedsøkonomisk model	15
2.1	Analysetype	15
2.2	Grundantagelser	15
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	15
2.4	Modeltype og modelstruktur	15
3.	Effekt og sikkerhed	16
3.1	Litteratursøgning	16
3.1	Kliniske studier	17
3.1.1	inMIND	18
3.2	Population, intervention, komparator og effektmål	18
3.2.1	Population	19
3.2.2	Intervention	22
3.2.3	Komparator	22
3.2.4	Effektmål	23
3.3	Sammenligning af effekt	23
3.3.1	Analysemetode	23
3.3.2	Oversigt over effektestimater	24
3.3.3	Samlet overlevelse	24
3.3.4	Progressionsfri overlevelse (vurderet af IRC)	30
3.4	Sammenligning af sikkerhed	35
3.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	38
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	38
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	38
4.1.1	Fremskrivning af behandlingsvarighed	39
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	39
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	41
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	41
5.1.1	EQ-5D-5L	41
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	41
5.1.1.2	Dataindsamling	41
5.1.1.3	Resultater	42
5.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	43
5.2	Nytteværdier	44



5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	44
5.2.2	Beregning af nytteværdier	44
5.2.3	Resultater for nytteværdier	45
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	46
6.	Omkostninger.....	48
6.1	Lægemiddelomkostninger	48
6.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger	49
6.2	Hospitalsomkostninger	51
6.2.1	Administrationsomkostninger	51
6.2.2	Sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering.....	52
6.2.3	Uønskede hændelser	55
6.3	Patientomkostninger	56
6.1	Øvrige omkostninger	57
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	58
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	59
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	59
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	60
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	64
10.	Budgetkonsekvenser.....	65
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel	65
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	65
11.	Referencer.....	66
12.	Sammensætning af fagudvalg	67
13.	Versionslog.....	68
14.	Bilag	69
14.1	Ekstrapolation af samlet overlevelse (OS)	69
14.2	Ekstrapolation af progressionsfri overlevelse (PFS).....	70
14.3	Besvarelsesandele vedr. HRQoL.....	71
14.4	Varighed af uønskede hændelser	73
14.5	Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling	74
14.6	Besvarelsesandele vedr ED-5D-5L.....	75



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 67.



Begreber og forkortelser

AE:	Uønskede hændelser
AIC:	Akaike Information Criterion
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCT:	Autolog stamcelletransplantation
CI:	Konfidensinterval
DCO:	Data cut-off
DLBCL:	Diffust storcellet B-celle-lymfom
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur
EPAR:	European public assessment report
EQ-5D-5L:	European Quality of Life - 5 Dimensions - 5 Levels
EORTC QLQ-C30:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
FAS:	Fuld analysepopulation
FL:	Follikulært lymfom
FLIPI:	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
HDT:	Højdosisterapi
HR:	Hazard ratio
ICER:	Inkrementel omkostningseffektivitetsratio
IA:	Investigator assessment (Investigator vurderet)
IRC:	Independent review committee (Uafhængig bedømmelseskomité)
ITT:	Intention-to-treat-population
NHL:	Non-Hodgkins lymfom
NE:	Ikke etimerbar
NR:	Ikke rapportet
PD:	Progressed disease (Sygdomsprogression)
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PFS2:	Progressionsfri overlevelse efter efterfølgende behandling
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår



R:	Rituximab
R-CVP:	Rituximab, cyclofosfamid, vincristin og prednison
R-CHOP:	Rituximab, cyclofosfamid, doxorubicin, vincristin og prednison
R²:	Lenalidomid og rituximab i kombination
R/R:	Recividerende/refraktær
SAE:	Alvorlig bivirkning
TTD:	Time to treatment discontinuation (tid til behandlingsophør)
TTNT:	Tid til næste behandling



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tafasitamab i kombination med lenalidomid og rituximab (R²) til behandling af patienter med recidiverende eller refraktært (R/R) follikulært lymfom (FL) efter minimum én linje systemisk terapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Incyte Biosciences Distribution B.V.

Incyte Biosciences Distribution B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 13. november 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Follikulært lymfom

Follikulært lymfom (FL) er en undertype af den mest almindelige type lymfom kaldet Non-Hodgkins lymfom (NHL). Lymfomet er karakteriseret ved at være langsomt voksende (indolent), og fluktuerende (dvs. tumorer både kan vokse og skrumpne i størrelse). FL opstår i immunsystemets B-celler, og kaldes således et B-celle lymfom, som vokser sig til tumorer i lymfeknuderens follikler.

Sygdommen er tidligere graderet histologisk i grad 1, 2, 3a og 3b ud fra forekomst af kræftvæv (centroblaster), dog er denne gradering taget ud af WHO's klassificering i den nyeste opdatering fra 2024. WHO (HAEM5) opdeler nu follikulært lymfom i klassisk FL (cFL – tidligere 1, 2 og 3a), follikulært storcellet B-celle-lymfom (tidligere 3b) og FL med usædvanlige karakteristika [1].

Sygdomsforløbene kan være meget heterogene. Medianalderen ved diagnose er 65 år [2]. De fleste patienter med FL præsenterer med asymptomatiske, smertefrie hævede lymfeknuder som kan vokse og skrumpne gennem flere år. Lymfeknuder i armhuler, hals og lyske er ofte involveret. Asymptomatiske patienter med lav tumorbyrde indgår i et "watch and wait" forløb med regelmæssige blodprøver og scanninger ved behov. Medicinsk behandling tilbydes ved symptomatisk sygdom. Fremskreden FL giver en bred vifte af symptomer, bl.a. træthed som kan være stærkt invaliderende og påvirke dagligdagsfunktioner. Hvis knoglemarven er involveret, kan det reducere produktionen af blodceller og medføre cytopenier; anæmi som forværrer trætheden, trombocytopeni som øger risikoen for blå mærker og blødninger, og neutropeni som øger risikoen for bakterielle infektioner. Livet med FL kan beskrives som et kronisk forløb, hvor patienten kan være belastet af både fysiske og psykiske senfølger, herunder træthed og tilbagevendende infektioner som følge af tidligere behandling, samt en vedvarende bekymring for sygdommens tilbagevenden.



FL kan transformere til mere aggressive NHL-former over tid hvilket er forbundet med en dårlig prognose [3]. Det er svært at anslå en præcis transformationsrate, da evidensen på området spænder bredt og afhænger af flere risikofaktorer. Det anslås, at den årlige transformationsrate er på 2-3% [4,5].

I Danmark er der ca. 225 nye tilfælde af FL om året, med stigende incidensrate [3,6]. Den 10-årige overlevelse er ca. 80 % med lymfomprogression og især transformation som de primære dødsårsager [3]. Patienter der responderer på behandling og enten bliver kureret eller kommer i remission følges i 5 år, hvorefter de afsluttes, hvis der ikke har været tilbagefald.

1.3 Tafasitamab

Tafasitamab (Minjuvi) er et humaniseret og modificeret monoklonalt IgG-antistof rettet mod det transmembrane overfladeprotein CD19. CD19 er bredt udtrykt på både umodne og modne B-celle lymfocytter, og tafasitamab er designet til at binde til CD19 og inducere celledrab. Således er tafasitamab et B-celledeleterende lægemiddel.

Den relevante indikation i denne vurdering er: *Tafasitamab i kombination med lenalidomid og rituximab (R²) til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær follikulært lymfom (FL) (Grad 1-3a) efter minimum én linje systemisk terapi.*

Derudover er tafasitamab i kombination med lenalidomid også indiceret til patienter med R/R diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), der ikke er egnet til autolog stamcelletransplantation. Medicinrådet besluttede tilbage i 2022 ikke at anbefale tafasitamab til denne indikation [7]

Tafasitamab har en *conditional approval* (betinget markedsføringsgodkendelse) i EMA og har fået tildelt *orphan medicine* status. Den betingede markedsføringsgodkendelse blev givet i 2021 i forbindelse med DLBCL-indikationen og betyder, at markedsføringsindehaveren skal indsende opdaterede effekt- og sikkerhedsresultater for denne indikation senest i december 2026.

Tafasitamab administreres intravenøst, og den anbefalede dosis er 12 mg tafasitamab pr. kilo kropsvægt. Stoffet gives i cyklusser á 28 dages varighed i op til 12 serier. Tafasitamab er en tillægsbehandling til R², som er en allerede anvendt behandling til patientgruppen. Administrationsfrekvensen af kombinationsregimet fremgår af Tabel 1. Det forventes at 30 patienter pr. år vil være kandidere til behandling med tafasitamab + R².



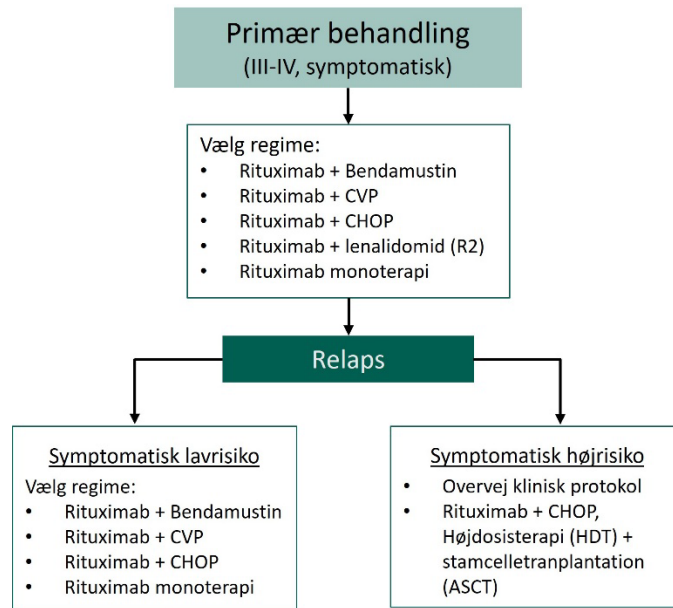
Tabel 1. Administrationsfrekvens af tafasitamab + R²

Lægemiddel	Cyklus	Doseringsdage
Tafasitamab (12 mg/kg, IV)	1-3	1, 8, 15 og 22
	4-12	1 og 15
Lenalidomid (20 mg, oralt)	Alle cykler (1-12)	1-21
Rituximab (375 mg/m ² , IV)	1	1, 8, 15 og 22
	2-5	1

Forkortelser: IV: intravenøs.

1.4 Nuværende behandling

Behandling af FL følger behandlingsvejledningen fra Dansk Lymfom Gruppe under DMCG (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper). For symptomatisk, ikke lokaliseret, R/R FL grad 1-3a er der flere mulige behandlinger, som inkluderer både R-kemoterapiregimer (R-bendamustine, R-CVP, R-CHOP) og kemofrie muligheder (rituximab monoterapi og lenalidomid i kombination med rituximab - R²-regimet). Typisk vil R-bendamustine, R² eller rituximab monoterapi foretrækkes i første linje, for fortsat at have mulighed for at give R-CHOP i fuld dosering ved evt. senere transformation. Ved lavrisiko relaps/tilbagefald baseres valget af behandling på en individuel vurdering af den enkelte patients samlede forløb, sygdomsbillede og evt. komorbiditeter [3], ved sen relaps kan evt. behandlingen fra førstelinje gentages, ellers vælges en behandling, som ikke krydsreagerer med tidligere behandlinger. Mulighederne for andenlinjebehandling kan være immunterapi med ét af følgende regimer: R-bendamustine, R², R-CVP eller R-CHOP for lavrisikopatienter, eller højdosiseterapi (HDT) efterfulgt af ASCT for højrisikopatienter (se Figur 1).



Figur 1. behandlingsalgoritme for FL i dansk klinisk praksis

R²-regimet er anvendt som komparator til tafasitamab + R². R²-regimet gives i op til 12 cykler á 28 dage. Den anbefalede dosis af lenalidomid er 20 mg (oral administration) og den anbefalede dosis af rituximab er 375 mg/m² (intravenøs administration) [3]. Dosering af R² ses af Tabel 2.

Tabel 2. Dosis af R²-regimet

Lægemiddel	Cyklus	Doseringsdage
Lenalidomid (20 mg, oralt)	Alle cykler (1-12)	1-21
Rituximab (375 mg/m ² IV)	1	1, 8, 15 og 22
	2-5	1

Forkortelser: R²: rituximab plus lenalidomid; IV: intravenøst.



2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tafasitamab + R² sammenlignet med R² alene.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analysen inkluderes lægemiddelomkostninger, omkostninger til administration, sygdomshåndtering og uønskede hændelser samt patientomkostninger. Ansøger inkluderer desuden omkostninger til palliativ behandling. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er [REDACTED], og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 40 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 7 dage og der anvendes ikke halvcyklus-korrektion jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har anvendt en diskonteringsrate på 3,5 % i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Nyttéværdierne er aldersjusteret (jf. afsnit 5.2), og der er foretaget justering for baggrunds dødelighed i henhold til Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet vurderer, at ansøgers grundantagelser kan danne grundlag for vurderingen, men ekskluderer omkostninger til palliativ behandling, se afsnit 6.1.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

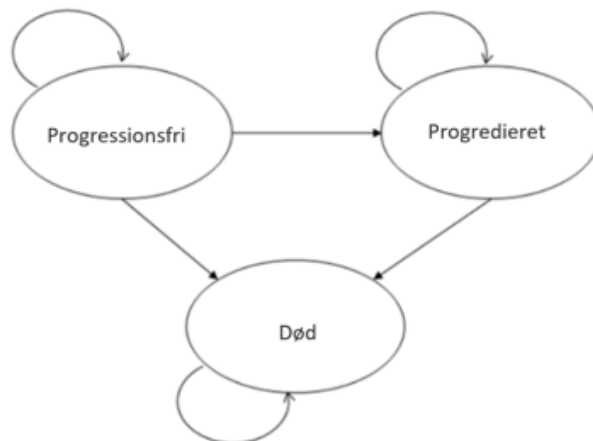
Analysen er baseret på patienter med R/R FL, som har modtaget minimum én linje systemisk terapi fra head-to-head-studiet inMIND. Fra studiet anvendes data for PFS og OS og behandlingsvarighed (TTD), hvilket er nærmere beskrevet i afsnit 3.2.4 og afsnit 4.1.1.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.3.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en partitioned survival model med gensidigt udelukkende helbredsstadier, progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 2.



Figur 2. Modelstruktur for den sundhedsøkonomiske model

Patienterne med R/R FL starter i det progressionsfri stadie, hvori de modtager behandling med tafasitamab + R² eller R² alene. For hver cyklus kan patienterne forblive i det progressionsfri stadie eller overgå til stadiet for progredieret sygdom eller død. Tid i hvert stadie estimeres ud fra fremskrevne PFS- og OS-data, idet opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. I modellen kan PFS ikke overstige OS og TTD kan hverken overstige OS eller PFS. Markov-traces og gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier fremgår af afsnit 4.

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer, at den anvendte modeltype og modelstruktur kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Der findes et direkte sammenlignende studie, inMIND, som danner grundlag for den kliniske vurdering af tafasitamab + R². Studiet fremgår af Tabel 3. Ansøger har dertil også udført en systematisk litteratursøgning for at udelukke, at der ikke fandtes andre relevante studier.



3.1 Kliniske studier

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

Tabel 3. Relevante studier for vurdering af den klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial (NCT04680052)	Voksne med recidiverende eller refraktær follikulært lymfom, som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling	Tafasitamab 12 mg/kg i kombination med lenalidomid og rituximab (R ²)	Lenalidomid og rituximab (R ²)	Primært effekt mål: PFS pr IA i FL-populationen Sekundære effekt mål: PFS (samlet FL+MZL), PET-CR in FDG-avid FL, OS in FL. Eksploratoriske effekt mål: patientrapporteret effekt mål (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, FACT-Lym), PFS2, tid til næste behandling (TTNT)	OS, behandlingsvarighed, EQ-5D-5L og PFS pr. IRC

Forkortelser: **IA**: investigato vurdering; **R²**: rituximab plus lenalidomid; **MZL**: marginal zone lymfom; **PFS**: progressionsfri overlevelse; **FL**: follikulært lymfom; **PET-CR**: komplet respons vurderet ved PET-scanning; **FDG**: fluorodeoxyglukose; **OS**: samlet overlevelse; **EQ-5D-5L**: EuroQol 5-dimension 5-niveau spørgeskema; **PFS2**: progressionsfri overlevelse efter efterfølgende behandling; **TTNT**: tid til næste behandling; **IRC**: uafhængig bedømmelseskomite; **EORTC QLQ-C30**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 ; **FACT-Lym**: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma



3.1.1 inMIND

inMIND-studiet er et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie [8]. Det har til formål at evaluere effekt og sikkerhed af tafasitamab i kombination med R² versus R² i voksne patienter med R/R FL grad 1-3a eller R/R marginal zone lymfom (MZL). Studiet omfatter patienter \geq 18 år med dokumenteret CD19+/CD20+ ekspression og mindst én tidligere systematisk behandling inklusiv anti-CD20 terapi.

Studiet inkluderer 654 patienter, heraf 548 patienter med FL og 106 patienter med MZL. De to populationer blev randomiseret separat. MZL-patienterne er dog ikke beskrevet yderligere, idet virksomhedens ansøgning, og dermed Medicinrådets vurdering, kun omfatter den relevante indikation vedr. FL.

Den primære analysepopulation (Full Analysis set (FAS)) bestod af 548 patienter med FL. Sikkerhedspopulationen består af 546 patienter, som er mindre end FAS, da to patienter i R2-armen udgik efter første rituximab-dosis pga. rituximab hypersensitivitet. Studiet er stadig igangværende, men har afsluttet rekrutteringen. Det forventes afsluttet og endelige data rapporteret i 2029 når den sidst rekrutterede patient har minimum fem års opfølgning. Der findes for nuværende et data-cut fra den 23. februar 2024.

Det primære effektmål var PFS vurderet af investigator (IA). Sekundære effektmål var bl.a. PFS i den samlede population (FL og MZL), PET-komplet respons (PET-CR) i FDG-avid FL-population, OS i FL-populationen, PFS vurderet af uvildig review komité (IRC), responsrate (ORR), tid til progression, relaps eller død (DoR), tid til næste behandling (TTNT) og helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, FACT-Lym).

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med R/R FL (grad 1-3a) som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling.	Overordnet som forventet i dansk klinisk praksis	Tilsvarende den population, der anvendes i den kliniske sammenligning
Intervention	Tafasitamab (12 mg/kg, IV) i kombination med R ² -regimet: lenalidomid (20 mg, oralt) og rituximab (375 mg/m ² , IV)	Som forventet i dansk klinisk praksis	Tilsvarende den intervention, der anvendes i den kliniske sammenligning



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	R ² -regime: Lenalidomid (20 mg) i kombination med rituximab (375 mg/m ²)	Der er flere behandlingsmuligheder fra 2. linje, bl.a. rituximab i kombination med enten bendamustin, CVP, CHOP eller lenalidomid, rituximab monoterapi, højdosiserapi HDT eller stamcellestøtte ASCT. I dansk klinisk praksis vil tafasitamab kun være en behandlingsmulighed til de patienter, som man ellers havde tilbudt R ² . Derfor accepterer Medicinerådet, at R ² er den eneste komparator i vurderingen.	Tilsvarende den komparator, der anvendes i den kliniske sammenligning
Effekt mål	PFS (pr IA og IRC), OS, responsrater, helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), sikkerhed	Effektmålene anses som relevante, men responsrater inddrages ikke. Af PFS-effektmålene inddrages kun PFS pr IRC	OS, PFS, behandlingsvarighed, sikkerhed og EQ-5D-5L.

Forkortelser: R²: rituximab plus lenalidomid; IV: intravenøst; OS: samlet overlevelse; PFS: progressionsfri overlevelse; EQ-5D-5L: EuroQol 5-dimension 5-niveau spørgeskema; IRC: uafhængig bedømmelseskomité.

3.2.1 Population

Populationen er baseret på patienter fra inMIND-studiet. inMIND inkluderede både patienter med FL og MZL med separat randomisering for hver af grupperne. Ansøger har kun indsendt data for FL-gruppen i tråd med indikationen.

Populationen er derfor patienter med R/R FL grad 1-3a (cFL) som har modtaget mindst én tidligere systemisk behandling. Baselinekarakteristik for populationen i inMIND-studiet er præsenteret i Tabel 5. I inMIND-studiet havde alle patienter modtaget tidligere anti-CD-20 behandling (f.eks. rituximab). Median antal tidligere behandlinger var 1 (interval 1-10), hvor 45 % havde modtaget ≥ 2 tidligere behandlinger. Størstedelen (hvh. 53.8 % i tafasitamab-armen og 57,1 % i R2-armen) var progredieret på deres tidligere behandling inden for 2 år op til randomiseringen til inMIND. Der var ca. 5 % i hver arm der havde modtaget tidligere HDT med stamcellestøtte (ASCT).



Tabel 5. Baselinekarakteristik inMIND FL FAS

	FAS (n=548)	
	Tafasitamab + R ² (N = 273)	Placebo + R ² (N = 275)
Region, n (%)		
Nordamerika	38 (13,9)	24 (8,7)
Europa	176 (64,5)	193 (70,2)
Resten af verden	59 (21,6)	58 (21,1)
Medianalder, år (interval)	64,0 (36-88)	64,0 (31-85)
Mandligt køn, n %	150 (54,9)	149 (54,2)
Etnicitet, n (%)		
Hvid	219 (80,2)	219 (79,6)
Sort eller afroamerikansk	1 (0,4)	0 (0,0)
Asiatisk	40 (14,7)	42 (15,3)
Anden	2 (0,7)	4 (1,5)
Ikke rapporteret	11 (4,0)	10 (3,6)
ECOG score ved screeningbesøg, n (%)		
0	181 (66,3)	192 (69,8)
1	85 (31,1)	75 (27,3)
2	7 (2,6)	8 (2,9)
Tid siden initial diagnose, år, median (interval)	5,2 (0-34)	5,5 (1-33)
FL grad ved inklusion i studiet, n (%)		
Grad 1	61 (22,3)	51 (18,5)
Grad 2	142 (52,0)	152 (55,3)
Grad 3a	67 (24,5)	71 (25,8)
Manglende data	3 (1,1)	1 (0,4)
Ann Arbor stadie ved inklusion i studie, n (%)		
Stadie I	10 (3,7)	13 (4,7)
Stadie II	42 (15,4)	37 (13,5)



FAS (n=548)		
Stadie III	72 (26,4)	63 (22,9)
Stadie IV	149 (54,6)	162 (58,9)
Knoglemarvsinvolvering ved inklusion i studiet, n (%)	66 (24,2)	65 (23,6)
POD24, n (%)	85 (31,1)	88 (32,0)
R/R status i forhold til seneste tidligere behandling, n (%)		
Recidiv	148 (54,2)	164 (59,6)
Refraktær	112 (41,0)	97 (35,3)
Ubestemt	13 (4,8)	14 (5,1)
Refraktær over for tidligere anti-CD20 behandling, n (%)	118 (43,2)	115 (41,8)
FLIPI score ved inklusion i studiet, n (%)		
Lav (0-1)	57 (20,9)	57 (20,7)
Intermediær (2)	79 (28,9)	67 (24,4)
Høj (≥ 3)	137 (50,2)	150 (54,5)
Manglende data	0 (0,0)	1 (0,4)
GELF-kriterier	222 (81,3)	232 (84,4)
B symptomer, n (%)	63 (23,1)	67 (24,4)

Forkortelser: R²: rituximab plus lenalidomid; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL FAS: follikulært lymfom, fuld analysepopulation; FLIPI: international prognostisk indeks for follikulært lymfom; R/R: recidiverende/refraktær; POD24: sygdomsprogression inden for 24 måneder efter initial diagnose.

Efterfølgende behandlinger

Blandt patienter hvis sygdom progredierede under studiet på enten tafasitamab+R² eller R², modtog nogle af dem efterfølgende behandling. Hhv. 36 (13 %) i tafasitamab-armen og 78 (28 %) i kontrolarmen modtog mindst én efterfølgende behandling. Forskellene i andelen afspejler bl.a. en større sandsynlighed for progression i kontrolarmen. Der blev givet mange forskellige typer efterfølgende behandlinger, alt fra kemoterapi-regimer til CAR-T og bispecifikke behandlinger, til mere eksperimentelle behandlinger.

Medicinerådets vurdering af population

Studiearmene i inMIND er balancerede og Medicinerådet vurderer, at den samlet set er sammenlignelig med en dansk patientpopulation, der vil kandidere til behandlingen. Det bemærkes dog, at en høj andel af patienterne har ECOG 0, hvilket indikerer en bedre almentilstand end i dansk klinisk praksis. I inMIND fik over halvdelen af populationen deres studiebehandling i andenlinje. I dansk klinisk praksis antages det at tafasitamab +



R² primært vil blive anvendt i andenlinje, såfremt behandlingen anbefales. Det vurderes at have minimal betydning for overførbareheden af studiets resultater, at ikke alle fik deres studiebehandling i andelinje.

Medicinrådet vurderer, at de mange typer efterfølgende behandlinger, der blev anvendt til progredierede patienter, er udtryk for, at mange af patienterne er i god helbredstilstand og nogle er muligvis gået videre i andre protokollerede forsøg. Mange af behandlinger vil ikke være tilgængelige i dansk klinisk praksis og anses som mere potente behandlinger end danske patienter tilbydes, hvilket kan overestimere overlevelsen i studiet i forhold til forventet i klinisk praksis.

3.2.2 Intervention

Interventionen er tafasitamab i tillæg til R².

Tafasitamab administreres intravenøst. Den anbefalede dosis af tafasitamab er 12 mg pr. kg legemsvægt, administreret i op til 12 cykler hver á 28 dages varighed i henhold til følgende skema:

- Cyklus 1-3: administreres på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 4-12: administreres på dag 1 og 15

Lenalidomid administreres oralt 20 mg/dag på dag 1-21 i alle cykler (1-12).

Rituximab administreres intravenøst, 375 mg/m² administreret efter følgende skema:

- Cyklus 1: administreres på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 2-5: administreres på dag 1

Dosis kan justeres i tilfælde af bivirkninger, så som infusionsrelaterede reaktioner.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse af interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis, hvor tafasitamab + R² introduceres som en kemofri behandlingsmulighed i den eksisterende R²-gren.

Der er væsentligt flere administrationer for patienten ift. R²-regimet alene. I alt vil der være 22 ekstra IV-administrationer for patienter, som modtager tillæg af tafasitamab ift. R² alene, såfremt patienten fuldfører et fuldt behandlingsforløb på ca. 11 måneder (12 cykler hver á 28 dage). Dette kan være en stor praktisk ulempe ift. logistik til hospitalet for den enkelte patient og dennes pårørende.

3.2.3 Komparator

Ansøger har valgt R²-regimet som komparator.

R²-regimet gives i op til 12 cykler hver á 28 dage.

Lenalidomid administreres oralt 20 mg/dag på dag 1-21 i alle cykler (1-12)



Rituximab administreres intravenøst, 375 mg/m² administreret efter følgende skema:

- Cyklus 1: administreres på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 2-5: administreres på dag 1

Medicinerådets vurdering af komparator

Til andenlinjebehandling af cFL anvendes der flere forskellige behandlingsmuligheder. Både R-kemoterapiregimer (R-bendamustine, R-CVP, R-CHOP) og kemofrie muligheder (rituximab monoterapi og R²-regimet) er anbefalede og vælges ud fra et skræddersyet forløb til den enkelte patient baseret på sygdomsbilledet, tidligere behandlinger og komorbiditeter.

Medicinerådet accepterer ansøgers valg af komparator, da R² er en hyppigt anvendt behandling i andenlinje. Dertil vurderer fagudvalget, at det hovedsageligt vil være patienter, der ellers havde blevet tilbudt R²-behandling, som vil kunne kandidere til tillægsbehandling med tafasitamab.

3.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for PFS vurderet af investigator (IA), PFS vurderet af uvildig review komité (IRC), OS, PET-bekræftet komplet respons (PET-CR), objektiv responsrate (ORR), helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), tid til næste behandling (TTNT) og sikkerhedsdata fra inMIND.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at PFS, OS og HRQoL er relevante effektmål.

Ansøger har to effektmål for PFS; PFS vurderet af investigator (PFS IA) og PFS vurderet af uvildig review komité (PFS IRC). I vurderingen tages der kun udgangspunkt i PFS IRC, som følge af forventet størst objektivitet. Begge PFS-effektmål er defineret ens (tid fra randomisering til dokumenteret sygdomsprogression baseret på Lugano kriterier 2014, eller død af enhver årsag, hvad end der kom først), det er kun metoden, hvorpå vurdering af progression blev undersøgt, der var forskellig.

Der er ikke inkluderet data vedr. respons m.m. i denne vurdering, da OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet anses for dækkende for evalueringen af effekt.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøger anvender data fra det direkte sammenlignende studie inMIND til sammenligning af effekt og sikkerhed, hvor tafasitamab + R² sammenlignes direkte med placebo + R² hos patienter med R/R FL. Analyserne vedr. OS og PFS baserer sig på FL FAS-populationen i inMIND, dvs. patienter med FL der enten blev randomiseret til enten interventionsarmen eller R2-armen i inMIND. Analyserne vedr. sikkerhed baserer sig på



sikkerhedspopulationen SAS, dvs. alle patienter der fik mindst en dosis af den tildelte behandling.

Data cut-off (DCO) for vurderingen var prædefineret og var den 23. februar 2024. Ved dette DCO var median opfølgningstid for PFS 14,3 mdr. (95 % CI 11,8; 15,0) for tafasitamab-armen og 14,1 mdr. for R2-armen. For OS var median opfølgningstid 15,3 mdr. Der er ikke planlagt yderligere DCO's før den sidste studiedeltager har afsluttet minimum 5 års opfølgning efter endt behandling. Dette forventes i 2029.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer at analysemetoden er relevant.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Oversigt over effektestimater for PFS og OS ses i Tabel 6.

Tabel 6. Oversigt over effektestimater

Effekt mål	Tafasitamab + R ² , N=273	Placebo + R ² , N=275	Resultat
PFS	Median ikke opnået (95 % CI 19,3; NE)	Median: 16,0 mdr. (95 % CI 13,9; 21,1)	Forskel i medianer: kan ikke beregnes
	12-mdr PFS-rate: 83 %	12-mdr PFS-rate: 60 %	Forskel i 12-mdr PFS-rate: -23 %-point
OS	Median: ikke opnået (95 % CI 27,9; NE)	Median: ikke opnået (95 % CI NE; NE)	Forskel i medianer: kan ikke beregnes
	12 mdr OS-rate: 96 %	12 mdr OS-rate: 94 %	Forskel i 12-mdr OS-rate: -2 %-point

Forkortelser: OS: overall survival; NE: not evaluable; R²: rituximab plus lenalidomid; PFS: progressionsfri overlevelse.

3.3.3 Samlet overlevelse

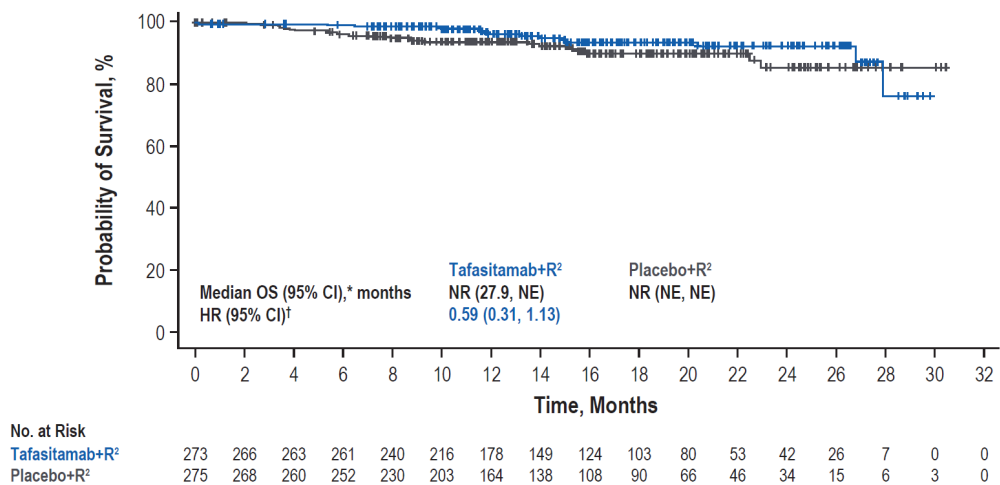
OS blev defineret som tid fra randomisering til død af enhver årsag. Af Tabel 7 og Figur 3 fremgår det, at median OS fortsat ikke er opnået i hverken interventionsarmen eller kontrol-armen efter en median opfølgningstid på 15,3 måneder. Af Tabel 7 ses det, at OS-raterne er numerisk højere i interventionsarmen, dvs. at flere er i live ved hhv. 12 og 24 måneder.

Tabel 7. OS resultater af inMIND, FL FAS

	Tafasitamab + R ² , N=273	Placebo + R ² , N=275
Antal patienter der er døde, n (%)	15 (5,5)	23 (8,4)
Censurerede patienter, n (%), heraf:	258 (94,5)	252 (91,6)
- Levende	244 (89,5)	229 (83,3)
- Studieophør	14 (5,1)	23 (8,4)



	Tafasitamab + R ² , N=273	Placebo + R ² , N=275
Median OS, måneder (95 % CI)	NE (27,93; NE)	NE (NE; NE)
KM-estimer af OS-rate (95 % CI)		
12 mdr.	96,4 (92,8; 98,2)	93,7 (90,0; 96,1)
24 mdr.	92,5 (87,0; 95,8)	85,5 (76,2; 91,4)



Figur 3. Kaplan-Meier plot af OS, inMIND FL FAS

Medicinerådets vurdering af OS data

Medicinerådet vurderer baseret på nuværende datagrundlag, at der ikke kan dokumenteres en overlevelsesgevinst ved behandling med tafasitamab + R² vs. R². De tilgængelige OS-data er imidlertid meget umodne, hvilket skyldes et fortsat lavt antal observerede dødsfald, som er forventeligt med en kort median opfølgningstid på bare 15,3 måneder. Den manglende forskel i OS kan ses i sammenhæng med lang progressionsfri periode (se afsnit 3.3.4) i begge arme. Det er dog forventningen, at den forlængede PFS i tafasitamab-armen på sigt, med en længere opfølgningstid, sandsynligvis vil medføre en OS-gevinst for tafasitamab-armen.

Dødeligheden kan derudover være reduceret i begge arme sammenlignet med forventet dansk klinisk praksis som følge af mere potente efterfølgende behandlinger som beskrevet i afsnit 0.

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tafasitamab + R² sammenlignet med R² alene er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for OS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der er proportionale hazards, se



Figur 15 og Figur 16 i bilag 14.1. Ansøger fremskriver derfor OS-data med én samlet model.

Ansøger vurderer, at selv om den log-logistiske og den eksponentielle fordeling har det bedste statistiske fit, medfører disse fremskrivninger en langtidsoverlevelse og et hazard-forløb, som ikke vurderes klinisk plausible for patienter med R/R FL. Ansøger vælger derfor at fremskrive OS i den samlede model ved anvendelse af gamma-fordelingen, idet denne vurderes at have det bedste statistiske fit blandt de resterende klinisk plausible fordelinger. Overlevelseshastighederne for de to behandlingsarme justeret for baggrunds dødeligheden, som ansøger har baseret sit valg af fremskrivning på, for hhv. 1, 2, 3, 5, 10, 20 og 30 år er præsenteret i Tabel 8 og Tabel 9.

Tabel 8. Overlevelseshastigheder for tafasitamab + R² justeret for baggrunds dødeligheden, ansøgers model

År	Ekstrapoleringer						
	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■

Tabel 9. Overlevelseshastigheder for R², justeret for baggrunds dødeligheden, ansøgers model

År	Ekstrapoleringer						
	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■



Medicinerådets vurdering af fremskrivning af data for OS

Medicinerådet vurderer, jf. afsnit 3.3.3, at der på baggrund af det aktuelle datagrundlag ikke kan dokumenteres en statistisk sikker overlevelsesgevinst ved behandling med tafasitamab + R² sammenlignet med R² alene. Medicinerådet er opmærksom på, at opfølgningstiden i det kliniske studie er relativt kort, median OS er ikke nået, og at der forekommer en betydelig grad af censurering, hvilket samlet bidrager til usikkerhed omkring det observerede forløb af OS-kurverne, og deraf valg af fremskrivning for OS i den sundhedsøkonomiske model. Medicinerådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at den forlængede PFS observeret i inMIND-studiet kan betyde en længere overlevelse for patienter behandlet med tafasitamab + R², se afsnit 3.3.4.

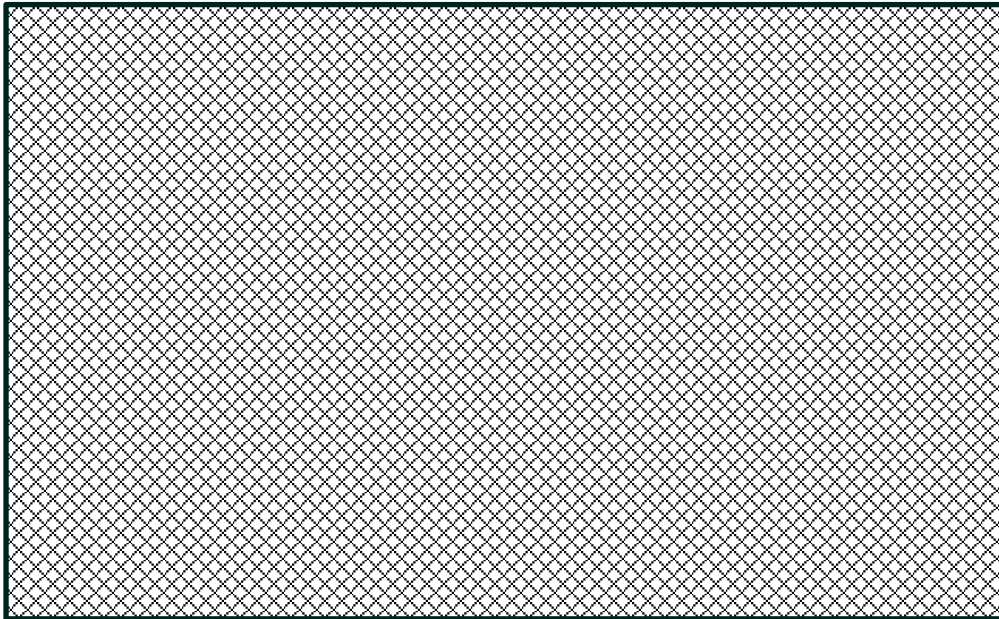
Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ikke er rimelig, idet hazards plot (se Figur 16 bilag 14.1) viser, at kurverne krydser, og der er tydelige afvigelser fra parallelitet. Tilsvarende er der store afvigelser fra en vandret linje i plottet af Schoenfeld-residualer (se Figur 15 bilag 14.1). Det er derfor tvivlsomt, om den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorizont, hvorfor Medicinerådet anvender separate (uafhængige) modeller til fremskrivning. De forskellige mulige fremskrivninger for OS baseret på separate modeller er præsenteret i Figur 4 og Figur 5.

Medicinerådet vælger en gamma-fordeling til fremskrivning af OS for tafasitamab + R² og en Gompertz-fordeling til fremskrivning af OS for R², da de vurderes som de kliniske mest plausible på det nuværende datagrundlag. Valget af disse fremskrivninger resulterer i et OS-forløb, hvor de fremskrevne kurver ligger meget tæt og tidligt konvergerer mod hinanden med det resultat, at der samlet set estimeres en lille overlevelsesgevinst. Fremskrivningen indebærer imidlertid, at OS for komparatorarmen overstiger OS for interventionsarmen omkring år 10. Da dette ikke vurderes klinisk plausibelt, har Medicinerådet justeret fremskrivningerne således, at OS for komparatorarmen ikke på noget tidspunkt i tidshorizonten overstiger OS for interventionsarmen. Medicinerådet vurderer, at denne tilgang bedst afspejler den kliniske forventning om, at en forskel i PFS forventes at kunne medføre en forskel i OS, samtidig med at den undgår at estimere en overlevelsesgevinst, der vurderes overestimeret set i lyset af, at der på det nuværende kliniske datagrundlag ikke kan dokumenteres en statistisk sikker overlevelsesgevinst. Dertil vurderer Medicinerådet, at anvendelsen af de anvendte fordelinger medfører, at de fremskrevne kurver overordnet følger den tendens i kurvernes forløb, der observeres i Kaplan-Meier-data, se Figur 6.

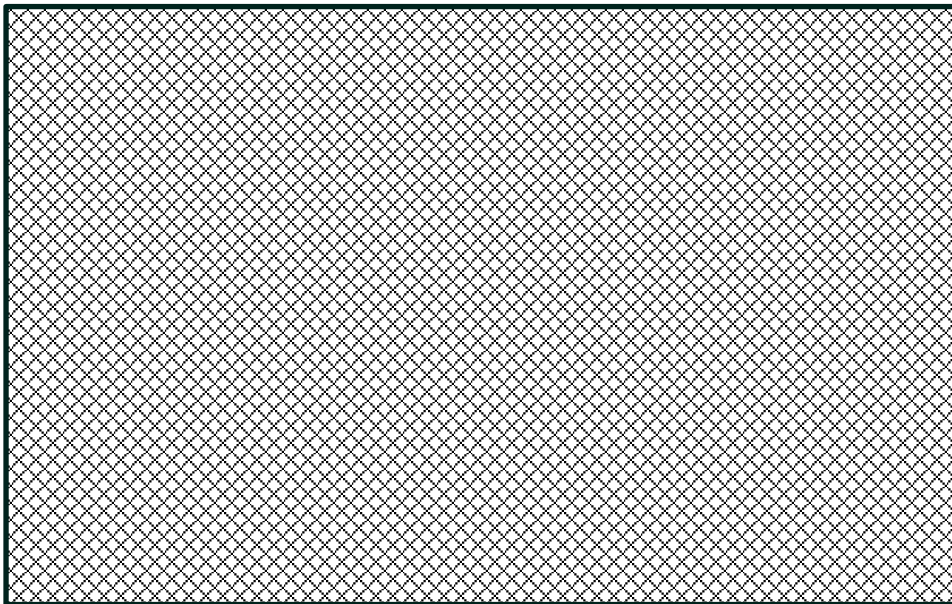
Medicinerådet er opmærksom på, at der er betydelig usikkerhed forbundet med fremskrivningen af OS som følge af et umodent datagrundlag. For at belyse betydningen af denne usikkerhed gennemfører Medicinerådet to følsomhedsanalyser. Da Medicinerådet på baggrund af de nuværende data fra det kliniske studie vurderer, at der ikke kan dokumenteres en statistisk sikker OS-effekt ved tillæg af tafasitamab til R²-behandlingen, testes betydningen af, at modellen afspejler dette ved at sætte de to overlevelseskurver lig hinanden. Den anden følsomhedsanalyse undersøger betydningen af valg af fremskrivning ved at anvende gamma-fordelingen til fremskrivning af OS for begge



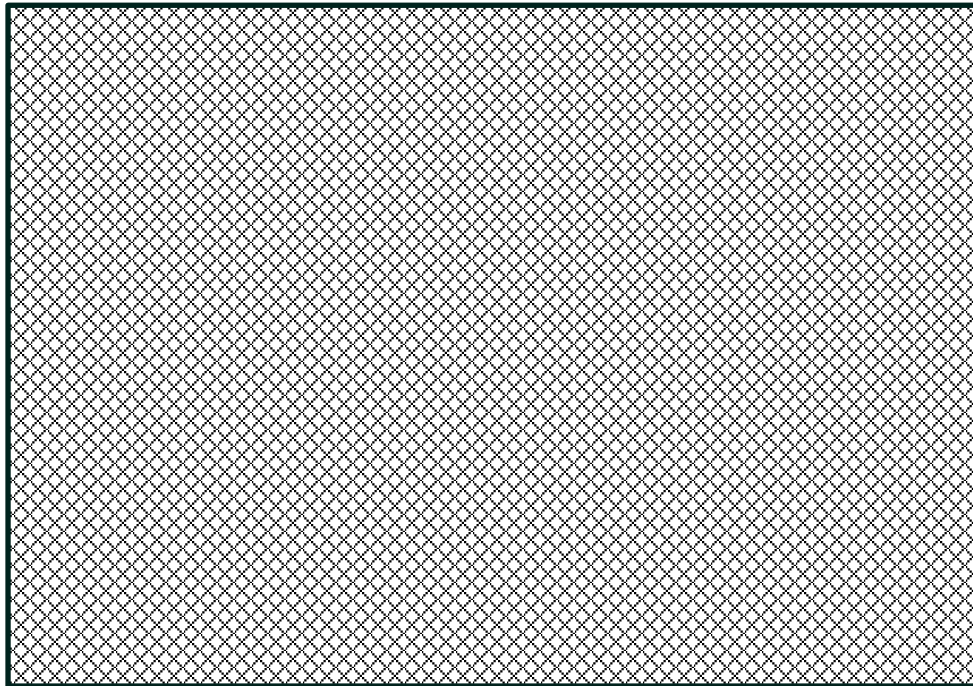
behandlingsarme, hvilket resulterer i en overlevelsesgevinst på ca. 0,5 år. Resultaterne er præsenteret i afsnit 8.2.



Figur 4. Fremskrevne kurver for overlevelse OS for tafasitamab + R² justeret for baggrundsødeligheden, Medicinrådets model



Figur 5. Fremskrevne kurver for overlevelse OS for R² justeret for baggrundsødeligheden, Medicinrådets model.



Figur 6. Medicinrådet valg af fremskrivninger for OS for tafasitamab + R² og R²

Tabel 10. Estimeret andel af patienter der er i live ved forskellige tidspunkter. Medicinrådets modeller for tafasitamab + R². Justeret for baggrunds dødeligheden, Medicinrådets model

År	Ekstrapoleringer						
	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■



Tabel 11. Estimeret andel af patienter der er i live ved forskellige tidspunkter. Medicinrådets modeller for R². Justeret for baggrunds dødeligheden, Medicinrådets model

År	Ekstrapoleringer						
	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■

3.3.4 Progressionsfri overlevelse (vurderet af IRC)

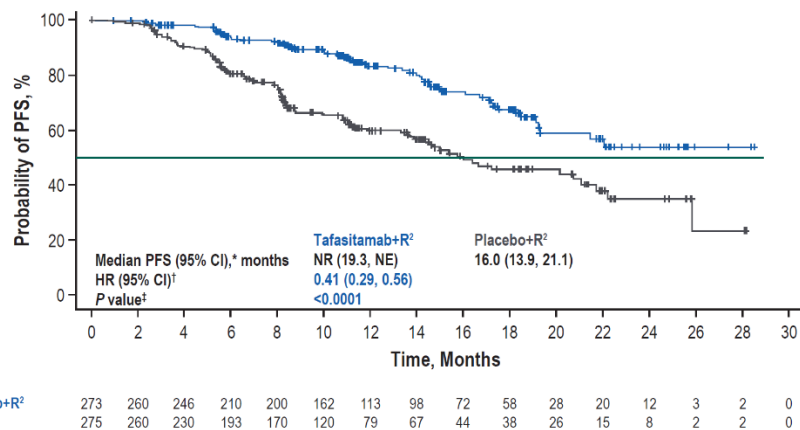
I inMIND er PFS defineret som tiden fra randomisering til den tidligste dato for dokumenteret sygdomsprogression (Lugano kriterier) eller død uanset årsag.

Som det ses Tabel 12 og Figur 7 var median PFS ikke opnået efter en median opfølgningstid på ca. 14 måneder for patienter behandlet med tafasitamab + R² (95 % CI, 19,3-NE). For R²-armen var median PFS på 16,0 mdr. (95 % CI: 13,9; 21,1). Estimeret PFS rate ved 12 mdr. var 83,1 % (95 % CI 77,1; 87,7) for tafasitamab + R² og 59,8 % (95 % CI 52,9; 66,1) for placebo + R².

Tabel 12. PFS-resultater af inMIND, FL FAS

	Tafasitamab+R ² , N=273	Placebo+R ² , N=275
Antal patienter med et event, n (%)	59 (21,6)	111 (40,4)
Sygdomsprogression	51 (18,7)	103 (37,5)
Død	8 (2,9)	8 (2,9)
Censurerede patienter, n (%)	214 (78,4)	164 (59,6)
Median PFS, måneder (95 % CI)	NE (19,29; NE)	16,0 (13,86; 21,06)
KM-estimer af PFS-rate (95 % CI)		
12 mdr.	83,1 (77,1; 87,7)	59,8 (52,9; 66,1)
24 mdr.	53,9 (41,9; 64,4)	35,0 (24,7; 45,6)

Forkortelser: PFS: Progressionsfri overlevelse; R²: rituximab plus lenalidomid.



Figur 7. Kaplan-Meier plot af PFS IRC, inMIND FL FAS

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Der observeres en tydelig adskillelse af kurverne i Kaplan-Meier plottet, hvilket indikerer en længere progressionsfri overlevelse ved tafasitamab + R² vs. R². Data er dog umodne og median PFS ikke er opnået i tafasitamab + R²-armen, hvilket bidrager til usikkerhed om fortolkning af resultaterne.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tafasitamab + R² sammenlignet med R² er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for PFS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender PFS IRC som datagrundlag.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der ikke er proportionale hazards (se Figur 17 og Figur 18 i bilag, afsnit 14.2). Ansøger fremskriver på trods af denne konklusion PFS-data med én samlet model (joint fit).

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive PFS-data med en log-logistisk fordeling. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at den log-logistiske-fordeling viser bedst visuelt fit, samt generede rater for progressionsfri overlevelse, som ansøger vurderer som klinisk plausible. Ansøger har sammenlignet den log-logistiske-fordeling med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-normal, Weibull og Gompertz), og der er generelt kun mindre forskelle i raterne for PFS ved de mulige fremskrivninger, se Tabel 13 og Tabel 14.

Tabel 13. Rater for progressionsfri overlevelse for tafasitamab + R², justeret for baggrunds dødeligheden. Ansøgers model.

År	Ekstrapoleringer						
	Eksponentiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■



Ekstrapoleringer							
År	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■

Tabel 14. Rater for progressionsfri overlevelse for R^2 , justeret for baggrunds dødeligheden. Ansøgers model.

Ekstrapoleringer							
År	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■

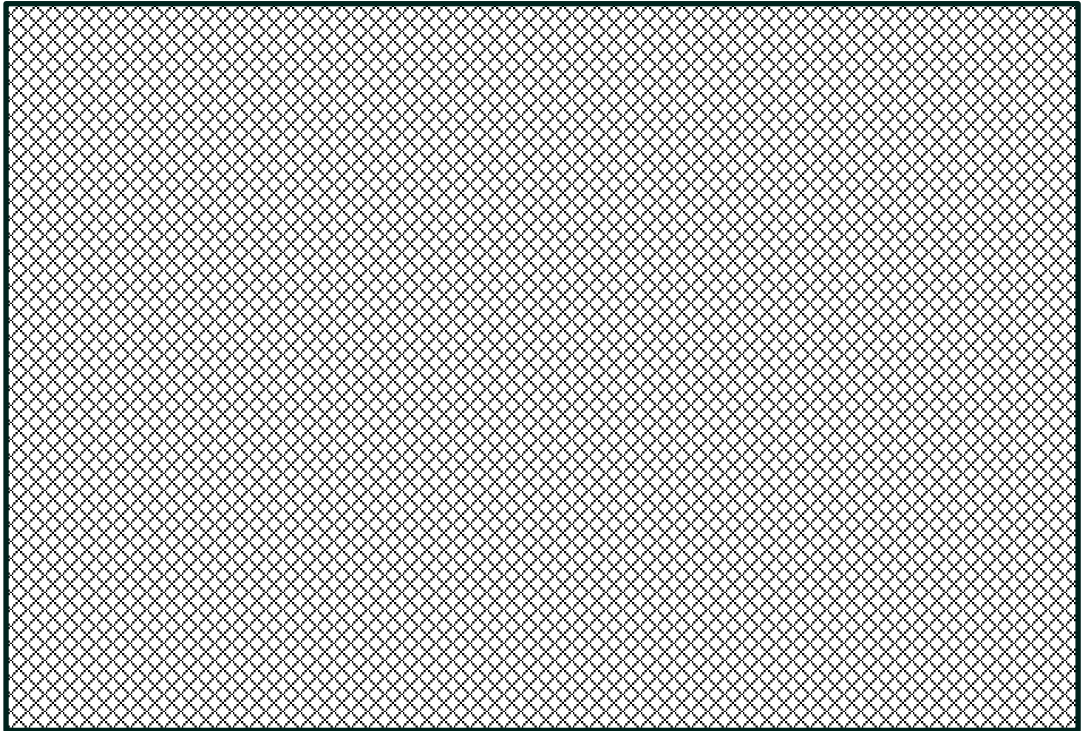
Medicinerådets vurdering af fremskrivning af data for PFS

Medicinerådet anvender ansøgers data baseret på PFS IRC, som grundlag for fremskrivningerne. Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ikke er rimelig, idet hazards plot (se bilag 14.2 og Figur 18) viser, at kurverne krydser, og der er tydelige afvigelser fra parallelitet. Tilsvarende er der store afvigelser fra en vandret linje i plottet af Schoenfeld-residualer (se bilag 14.2 og Figur 17). Det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont, hvorfor Medicinerådet anvender separate (uafhængige) PFS-modeller justeret for de fremskrevne separate OS-modeller.

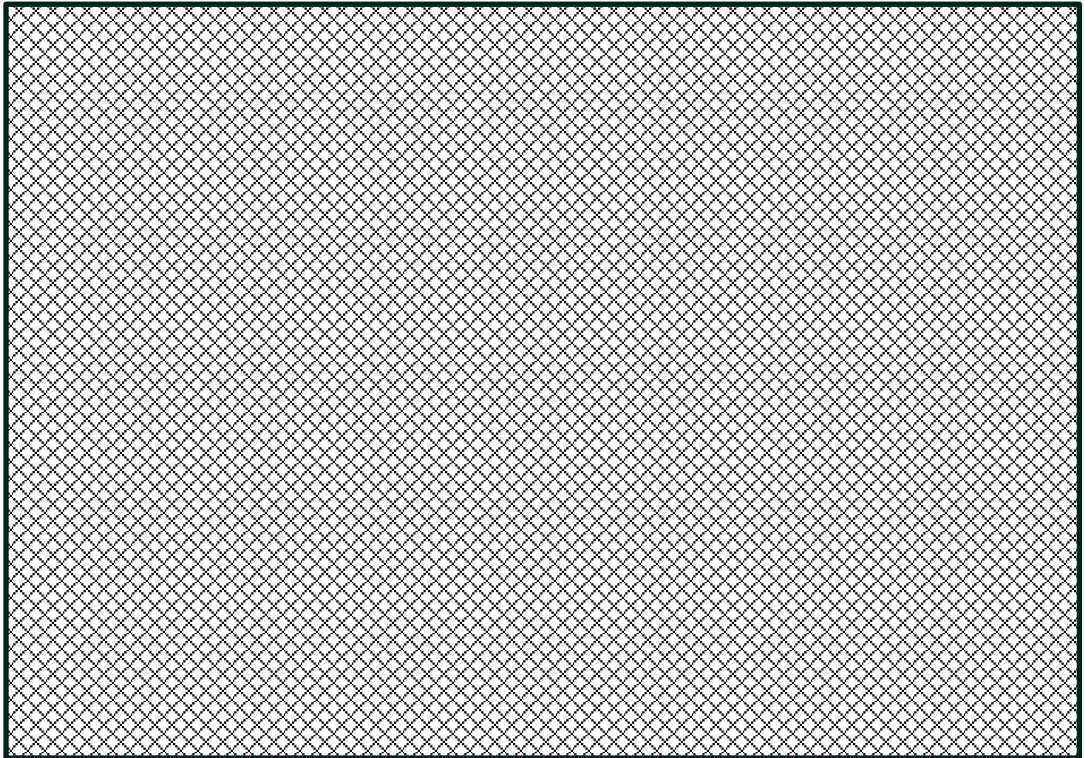
Medicinerådet anvender en generaliseret gamma- og Gompertz-fordeling til fremskrivning af PFS for hhv. tafasitamab + R^2 og R^2 alene, men estimeret med separate modeller. Valget af Gompertz-fordelingen til fremskrivning af PFS i komparatorarmen er baseret på en vurdering af, at denne fordeling resulterer i et PFS-forløb, som stemmer overens med



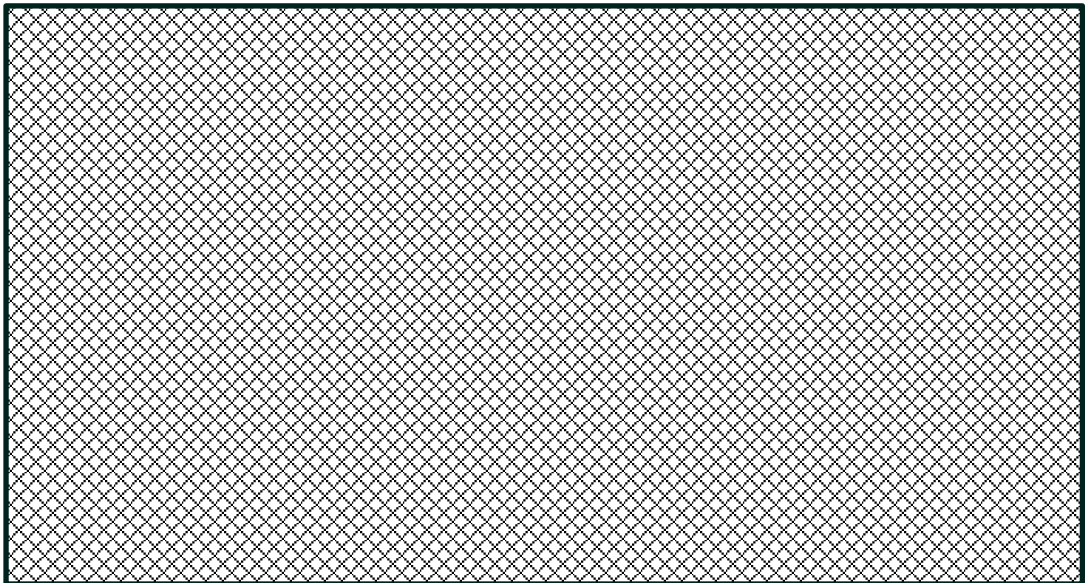
Medicinrådets forventning til den progression-frie overlevelse i dansk klinisk praksis med nuværende behandling. Samtidig vurderer Medicinrådet, at anvendelsen af de anvendte fordelinger for både intervention og komparator medfører, at de fremskrevne kurver overordnet følger den tendens i kurvernes forløb, der observeres i Kaplan-Meier-data, se Figur 10. Medicinrådet er opmærksom på, at der er betydelig usikkerhed forbundet med fremskrivningen af PFS som følge af et umodent datagrundlag. For at belyse betydningen af denne usikkerhed gennemfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, se afsnit 8.2.



Figur 8. Fremskrevne kurver for progressionsfri overlevelse for tafasitamab+R². Medicinrådets modelleringer.



Figur 9. Fremskrevne kurver for progressions fri overlevelse for R². Medicinrådets modelleringer.



Figur 10. Medicinrådet valg af fremskrivninger progressions fri overlevelse for tafasitamab + R² og R².



Tabel 15. Rater for progressionsfri overlevelse for tafasitamab + R², justeret for baggrundsødeligheden. Medicinrådets model.

År	Ekstrapoleringer						
	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■

Tabel 16. Rater for progressionsfri overlevelse for R², justeret for baggrundsødeligheden. Medicinrådets model

År	Ekstrapoleringer						
	Ekspontiel	Gamma	Gen. Gamma	Gompertz	Log-logistisk	Log-normal	Weibull
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sammenligning af sikkerhed er baseret på sikkerhedspopulationen fra inMIND studiet. Sikkerhedspopulationen er defineret som alle randomiserede deltagere, der modtog mindst én dosis af et af studiebehandlingerne (tafasitamab + R² eller placebo + R²). Sikkerhedspopulationen udgør i alt 546 patienter med FL; 274 patienter i tafasitamab + R²-armen og 272 patienter i R²-armen. Det er to færre patienter end i FAS-populationen (N=548).



Den mediane behandlingsvarighed med tafasitamab var [redacted] dage i tafasitamab + R²-armen, og den mediane behandlingsvarighed med placebo var [redacted] dage i R²-armen.

Data vedrørende uønskede hændelser er kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Gradering af uønskede hændelser blev foretaget af investigator i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.

Næsten alle patienter i SAS-populationen oplevede mindst én uønsket hændelse af en hver grad (99,3 % i hver arm). [redacted] Der var lidt flere der oplevede en alvorlig uønsket hændelse (SAE) i interventionsarmen (36,1 % vs. 31,6 %)

Der blev rapporteret 6 dødsfald som følge af uønskede hændelser i hver arm (2,2 % for tafasitamab + R² og 2,2 % for R²). Ingen af dødsfaldene blev vurderet at relatere sig til behandlingen, men primært som konsekvens af infektion.

I Tabel 17 fremgår andelen med uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser, dosisreduktioner og behandlingsophør.

Tabel 17. Oversigt over uønskede hændelser

	Tafasitamab + R ² (N = 274)	Placebo + R ² (N =272)	Forskel, %-point (95 % CI)
Patienter med uønskede hændelser (AE), n (%)	272 (99,3)	270 (99,3)	0,0 (-2,4; 2,4)
Alvorlige AE (SAE), n (%)	99 (36,1)	86 (31,6)	4,5 (-6,7; 15,6)
AE grad ≥ 3 , n (%)	195 (71,2)	189 (69,5)	1,7 (-9,1; 12,4)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	NR	NR	NR
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	30 (10,9)	18 (6,6)	4,3 (-2,4; 11,0)

Forkortelser: AE: uønskede hændelser; NR: ikke rapporteret; SAE: alvorlige uønskede hændelser.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med tafasitamab + R² var neutropeni (49 %), diarré (38 %), COVID-19 (31 %), forstoppelse (29 %), udslæt (22 %) og træthed (21 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 45 %, 28 %, 24 %, 25 %, 21 % og 16 % af patienterne behandlet med placebo + R². De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med placebo + R² var af samme type som ovennævnte for interventionen. Se Tabel 18.



Tabel 18. Liste over de hyppigste uønskede hændelser som forekom i $\geq 5\%$ af patienterne (FL SAS)

	Tafasitamab + R ² (N=274)		R ² (N=272)	
	Antal patienter med bivirkninger, n (%)	Antal hændelser	Antal patienter med bivirkninger, n (%)	Antal hændelser
Neutropeni	133 (48,5)	NR	123 (45,2)	NR
Diarré	103 (37,6)	NR	77 (28,3)	NR
COVID-19	86 (31,4)	NR	64 (23,5)	NR
Forstoppelse	80 (29,2)	NR	67 (24,6)	NR
Udslæt	60 (21,9)	NR	58 (21,3)	NR
Træthed	58 (21,2)	NR	43 (15,8)	NR

Forkortelser: NR: ikke rapporteret.

De hyppigste typer SAEs i hhv. tafasitamab + R²-armen og placebo + R²-armen var pneumoni (8 % vs. 3 %), COVID-19 (7 % vs. 3 %), COVID-19 pneumoni (5 % vs. 2 %), akut nyreskade (3 % vs. 1 %), febril neutropeni (3 % vs. 2 %) og feber (1 % vs. 3 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne ikke er væsentligt forskellige til trods for, at tafasitamab er en tillægsbehandling til R². Der er en lidt flere patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser grad ≥ 3 , og behandlingsophør som følge af uønskede hændelser med tafasitamab + R², men forskellen er beskednen. Blandt de hyppigste uønskede hændelser, der forekom oftere i tafasitamab + R²-armen, var diarré og infektioner (bl.a. COVID-19 og pneumoni), hvilket kan afspejle den forventede immunsuppressive effekt af tafasitamab.

Selvom forskellene mellem uønskede hændelser vurderes at være minimale, kan de øgede forekomster af fx diarré, infektioner, træthed og infektioner være belastende for den enkelte patient og have betydning for patienternes hverdag og funktionsevne. Men med en forventning til en mulig forlænget PFS, vurderes det dog, at den lille øgede merforekomst af uønskede hændelser kan opvejes i tafasitamab-armen.

Generelt stemmer sikkerhedsprofilen godt overens med, hvad man allerede kender fra R² i dansk klinisk praksis.



3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set vurderes det, at der er usikkerhed forbundet med fortolkning af den relative effekt, da data fortsat er umodne som følge af den korte opfølgningstid i inMIND-studiet. Medianerne for OS er endnu ikke nået i begge af studiets arme, og kun median PFS er nået i R²-armen. Det betyder, at mere end halvdelen af patienterne fortsat er i live og/eller uden progression på analysetidspunktet. Dette begrænser mulighederne for at kvantificere behandlingseffekten og dermed en sikker fortolkning af effekten. Særligt vurderingen af OS er vanskelig, da der ved analysetidspunktet stadig var få dødsfald. Usikkerheden som følge af umodne data overføres til fremskrivningen af OS og PFS i den sundhedsøkonomiske analyse.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

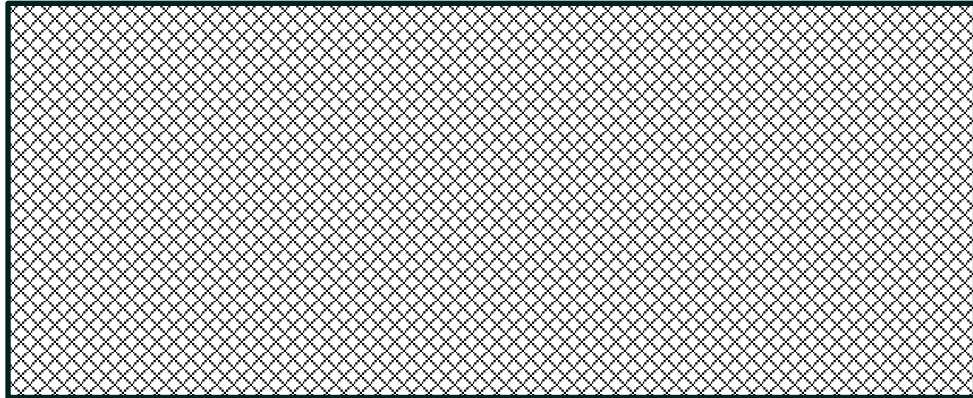
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

PFS og OS for tafasitamab + R² og R² er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.3.3 og 3.3.4. I dette afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden for de to behandlingsarme, samt patienternes tid i de forskellige stadier i modellen.



4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Ansøger fremskrives ikke behandlingsvarigheden, da samtlige patienter i inMIND-studiet stoppede på behandling inden for studieperioden, se Figur 11. Kaplan-Meier-estimer anvendes derfor direkte i den sundhedsøkonomiske model.



Figur 11. Observeret Kaplan-Meier kurver for behandlings stop med tafasitamab+R² og R²

Patienter kan modtage behandling med enten tafasitamab + R² eller R² alene i op til 12 cyklusser á 28 dages varighed. I den sundhedsøkonomiske model modtager patienter i gennemsnit behandling med tafasitamab + R² i ■■■ måneder, mens behandling med R² alene i gennemsnit gives i ■■■ måneder. Se Tabel 19 for ansøgers behandlingsvarigheder.

Tabel 19. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimer

	Varighed i mdr.	Varighed i år
Intervention: tafasitamab+ R ²	■■■	■■■
Komparator: R ²	■■■	■■■

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at bruge KM-data for TTD fra inMIND-studiet, til at modellere behandlingsvarighed i den sundhedsøkonomiske model.

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Ansøger anvender fremskrevet OS- og PFS-data til at estimere tiden i de tre helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. Tiden i de enkelte helbredsstadier er angivet i Tabel 20. Heraf fremgår det, at baseret på modellen opnår patienter i behandling med tafasitamab både en overlevelsesgevinst før progression (præ-progressionsoverlevelsesgevinst på ■■■ år) og efter progression (post-progressionsoverlevelsesgevinst på ■■■ år) relativt til R² alene.



Tabel 20. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater (korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Tafasitamab + R ²	R ²	Forskel
Tid i PF	■	■	■
Tid i PD	■	■	■
Totale leveår	■	■	■

Medicinerådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinerådet vurderer, at ansøgers fremskrivning, som medfører en estimeret overlevelsesgevinst på ■ år, ikke er klinisk plausibel, idet det underliggende kliniske studie endnu ikke har dokumenteret en overlevelsesgevinst, jf. afsnit 3.3.3. Som beskrevet i samme afsnit vurderer Medicinerådet, at den forlængede PFS observeret i inMIND-studiet gør det klinisk plausibelt, at en overlevelsesgevinst ved tillæg af tafasitamab til R²-behandlingen ikke kan udelukkes. På denne baggrund har Medicinerådet fremskrevet OS ved anvendelse af parametriske fordelinger, der resulterer i en begrænset overlevelsesgevinst på ca. ■ måneder ved tillæg af tafasitamab til R²-behandlingen, se Tabel 21. Da der er betydelig usikkerhed forbundet med fremskrivningen af OS, undersøger Medicinerådet i følsomhedsanalyser beskrevet i afsnit 8.2 betydningen af hhv. ingen overlevelsesgevinst og en lidt højere overlevelsesgevinst.

Tabel 21. Medicinerådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, korrigeret for baggrunds dødelighed

	Tafasitamab + R ²	R ²	Forskel
År i progressions fri stadie	■	■	■
År i progredieret stadie	■	■	■
Totale leveår	■	■	■



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har indsendt helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for to instrumenter anvendt i inMIND studiet; det generiske instrument EQ-5D-5L og det kræftspecifikke instrument EORTC-QLQ-C30, se tabel 20. Indsendte data for HRQoL bygger på DCO 23. februar 2024.

Dataindsamlingen og resultaterne for EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 er sammenlignelige, og derfor afrapporteres alene resultater for EQ-5D-5L. Der henvises til ansøgers ansøgning for EORTC-resultater.

Tabel 22. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Data-cut 23. februar 2024	Nytteværdier og klinisk effekt	inMIND	Afsnit 5.1.1
EORTC QLQ-C30	Data-cut 23. februar 2024	Klinisk effekt	inMIND	Ansøgers ansøgning

5.1.1 EQ-5D-5L

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et valideret og bredt anvendt generisk instrument til måling af HRQoL og består af fem dimensioner (mobilitet, egenomsorg, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag samt angst/depression), hver med fem sværhedsgrader.

Ansøger angiver, at den kliniske forventning var, at behandlingen med tafasitamab + R² ville medføre en bedre HRQoL sammenlignet med R². Denne forventning begrundes med en bedre PFS i inMIND og dermed længere tid i progressionsfri tilstand.

5.1.1.2 Dataindsamling

Målinger blev foretaget i FL FAS populationen ved:

- baseline (dag 1 af behandlingsserie 1)
- Under behandlingen: dag 1 af hver behandlingsserie, ± 2 dage
- Efter endt behandling (post-treatment): ved endt behandling ± 2 dage og ved opfølgning af ophørte patienter af grunde urelateret til sygdomsprogression, opstart af ny anticancer terapi, lost to follow-up, tilbagetrukket samtykke eller død.



Der er ingen specifik argumentation for, at indsamlingen udføres på disse tidspunkter, og derudover er det heller ikke angivet om spørgeskemaerne er udleveret forud eller efter den tildelte behandling, hverken i ansøgningen eller i studieprotokollen.

Ansøger har ikke angivet median opfølgningstid eller information om håndtering af manglende data i deres ansøgning. Ligeledes er der ikke præsenteret analyser, der belyser eventuelle forskelle i karakteristika mellem patienter, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet på udvalgte tidspunkter.

Ansøger har rapporteret udviklingen i besvarelsesandele for EQ-5D-5L over tid opdelt på behandlingsarme (se bilag, afsnit 14.3). Besvarelsesandelene siden randomisering falder over tid i begge behandlingsarme, hvilket er forventeligt eftersom patienter falder fra. Besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat er en del af studiet, er sammenlignelige på tværs af intervention og komparator, og ligger mellem ca. 94-80 % for både tafasitamab + R² og placebo + R² i perioden under behandling.

En oversigt over antal besvarelser fordelt på helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model er præsenteret i Tabel 23. Det ses at der er langt flere besvarelser for patienter som ikke er progredieret.

Tabel 23. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier (samlet for både intervention og komparator)

Kilde	Progressionsfri		Progredieret	
	Antal patienter	Antal observationer	Antal patienter	Antal observationer
inMIND	■	■	■	■

5.1.1.3 Resultater

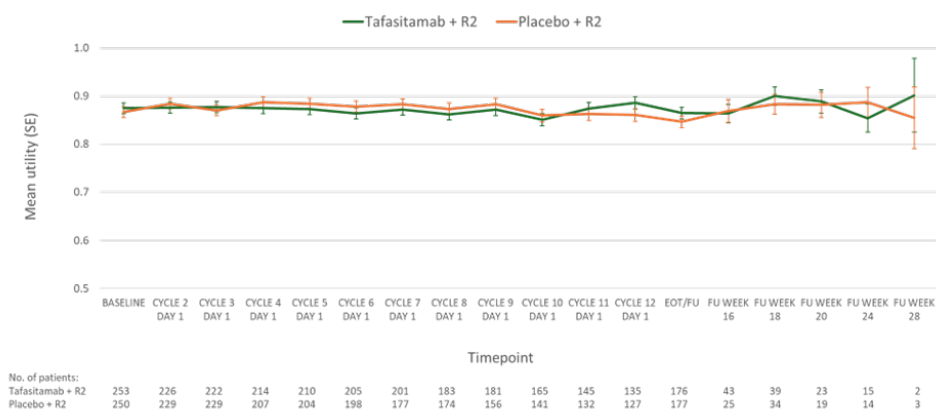
Af Tabel 24 og Figur 12 ses gennemsnitlig udvikling i EQ-5D-5L over tid.

Tabel 24. Resultater for EQ-5D-5L, inMIND FL FAS

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	■	■	■
Cyklus 2 Dag 1	■	■	■
Cyklus 3 Dag 1	■	■	■
Cyklus 4 Dag 1	■	■	■
Cyklus 5 Dag 1	■	■	■
Cyklus 6 Dag 1	■	■	■



Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
Cyklus 7 Dag 1	■	■	■
Cyklus 8 Dag 1	■	■	■
Cyklus 9 Dag 1	■	■	■
Cyklus 10 Dag 1	■	■	■
Cyklus 11 Dag 1	■	■	■
Cyklus 12 Dag 1	■	■	■
Behandlingsafslutning/Sikkerheds follow-up	■	■	■
Follow-up (måned 16)	■	■	■
Follow-up (måned 18)	■	■	■
Follow-up (måned 20)	■	■	■
Follow-up (måned 24)	■	■	■
Follow-up (måned 28)	■	■	■



Figur 12. gennemsnitlige EQ-5D-5L scores, inMIND FL FAS

5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Der ses ingen klinisk betydende forskelle i HRQoL mellem tafasitamab-armen og R²-armen i inMIND-studiet. R²-armen har en lidt højere rapporteret HRQoL fra cyklus 4 til 10, men forskellene er små og ikke statistisk signifikante. Resultaterne er forventelige, da de primært baserer sig på patienter uden sygdomsprogression, og IV-administrationer



påvirkede ikke HRQoL, da placebo blev givet i R²-armen hvor antallet af administrationer var de samme. Lidt flere bivirkninger i tafasitamab-armen kan forklare den lille forskel der ses til R²-armens fordel. I klinisk praksis, vil det forventes at den øgede administrationsfrekvens ville kunne have en større negativ betydning for HRQoL i tafasitamab-armen, end det blev observeret i studiet. Efter endt behandlingsforløb er Medicinrådets forventning, at HRQoL vil være til tafasitamabs fordel pga. længere progressionsfri overlevelse, men det nuværende datagrundlag er for sparsomt til at kunne konkludere dette.

Resultaterne for både tafasitamab-armen og R²-armen viser relativt stabile resultater gennem alle opfølgingspunkter, hvilket indikerer, at livskvaliteten i hver af armene ikke ændrer sig betydeligt ift. baselinemålingen.

De rapporterede besvarelsesandele fremstår overordnet sammenlignelige mellem behandlingsarmene, men det kan ikke udelukkes at manglende besvarelser kan medføre selektionsbias, f.eks. hvis patienter med dårligere helbredstilstand i mindre grad besvarer spørgeskemaerne. Studiedesignet af inMIND med randomisering og dobbeltblinding reducerer risikoen for systematisk bias i indsamlingen af HRQoL-data.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier for stadierne progressionsfri- og progredieret sygdom anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i inMIND-studiet. Nyttéværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt vil være forbundet med en stigende levealder.

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne progressionsfri og progredieret sygdom. Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet "progression" inkluderes som forklarende variabel sammen med en række andre forklarende variable, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt. Ansøger antager, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige.

Ansøger antager, at manglende data er missing-at-random (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements (MMRM)*, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger vurderer, at data er missing at random (MAR) grundet datakompletheden.

Til udvælgelse af relevante forklarende kovariater, som påvirker patienternes nytte, sammenligner ansøger fem forskellige regressionsmodeller med AIC (se modeller og tilhørende AICs nedenfor), se Tabel 25. En lavere AIC-værdi indikerer bedre statistisk modeltilpasning. På baggrund af denne sammenligning vælger ansøger model 4, som



inkluderer progressionsstatus, baseline-nyttværdi, antal tidligere anti-lymfom- og anti-CD20-behandlinger, tid siden seneste kemoterapi, B-symptomer ved studiestart, alder samt Ann Arbor-stadie.

Tabel 25. Ansøgers regressionsmodeller til estimering af nyttværdier

	Model	AIC
Model 1	Nyttværdi ~ Progressionsstatus + Baseline-nyttværdi	-7523,84
Model 2	Nyttværdi ~ Progressionsstatus + Baseline-nyttværdi + Behandling + Alder + Køn + Race + BMI + Region + ECOG-status ved screening + Antal tidligere anti-lymfom-behandlinger + Antal tidligere anti-CD20-behandlinger + Tid siden seneste kemoterapi + B-symptomer ved studiestart + Ann Arbor-stadie ved studiestart	-7534,17
Model 3	Nyttværdi ~ Progressionsstatus + Baseline-nyttværdi + Behandling	-7523,34
Model 4 (anvendt model)	Nyttværdi ~ Progressionsstatus + Baseline-nyttværdi + Antal tidligere anti-lymfom-behandlinger + Antal tidligere anti-CD20-behandlinger + Ann Arbor-stadie ved studiestart + Alder + Tid siden seneste kemoterapi + B-symptomer ved studiestart + Region	-7538,13
Model 5	Nyttværdi ~ Progressionsstatus + Baseline-nyttværdi + Antal tidligere anti-lymfom-behandlinger + Antal tidligere anti-CD20-behandlinger + Ann Arbor-stadie ved studiestart + Alder + Tid siden seneste kemoterapi + B-symptomer ved studiestart + Region + Behandling	-7537,70

Ansøger inkluderer desuden fald i HRQoL som følge af uønskede hændelser baseret på værdier for fald i nytte fra ekstern litteratur, som er præsenteret i Tabel 26. Ansøger beregner faldet i nytte som produktet af forekomsten for den uønskede hændelse, faldet i nytte og varigheden af den uønskede hændelse. De beregnede fald i HRQoL er efterfølgende summeret på tværs af alle bivirkninger og anvendt som et samlet éngangsfald i modellens første cyklus svarende til et fald på -0,0040. Dette baserer ansøger på antagelsen om, at uønskede hændelser opstår umiddelbart efter behandlingsstart og udelukkende medfører et behov for akut håndtering.

5.2.3 Resultater for nyttværdier

De nyttværdier, samt fald i helbredsrelateret livskvalitet, som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 26.

Tabel 26. Anvendte nyttværdier

	Nyttværdi [95 % CI]	Kilde og henvisning
Progressionsfri	■	inMIND
Progression	■	inMIND



	Nytteværdi [95 % CI]	Kilde og henvisning
Fald i helbredsrelateret livskvalitet		
Akut nyreskade	-0,27	TA306
Anæmi	-0,119	Swinburn 2010, TA306
Febril neutropeni	-0,15	Lloyd 2006
Neutropeni	-0,09	Nafees 2008
Nedsat neutrofil tal	-0,1	Stein 2018
Lungebetændelse	-0,19	TA171, TA897, TA974
Feber	-0,11	TA559, TA559
Trombocytopeni	-0,31	TA897

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er fyldestgørende.

Medicinrådet bemærker, at ansøgers regressionsmodeller til estimering af nytteværdier ikke muliggør en vurdering af, om effekten af behandling varierer mellem sygdomsstadier, idet modellerne forudsætter, at behandlingens effekt på nytteværdien er uafhængig af progressionsstatus. Medicinrådet har efterspurgt regressionsmodeller med et interaktionsled mellem behandling og progressionsstatus for at belyse, om nytteværdien i det progressionsfrie stadie varierer afhængigt af behandling. Disse analyser er ikke fremsendt af ansøger. På den baggrund kan en eventuel behandlingsspecifik påvirkning af nytteværdien i det progressionsfrie stadie ikke afklares på baggrund af det foreliggende materiale. Da administration af tafasitamab er forbundet med et øget antal hospitalsbesøg sammenlignet med R2 alene, vurderer Medicinrådet, at det er relevant at belyse konsekvensen af en potentiel lavere nytteværdi i det progressionsfrie stadie. Medicinrådet gennemfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien i det progressionsfrie stadie nedjusteres med 5 % i den periode, hvor patienterne er i behandling med tafasitamab + R2, se afsnit 8.2.



Medicinrådet vurderer, at de estimerede nytteværdier, særligt i det progressionsfri stadie, fremstår høje taget patienternes prognose og de kliniske erfaringer på området i betragtning. Niveauet for nytteværdierne vurderes derfor ikke som klinisk plausibelt.

På trods af de førnævnte usikkerheder anvender Medicinrådet ansøgers nytteværdier, da det vurderes at være det bedst tilgængelige data. Medicinrådet er opmærksom på, at de potentielt overestimerede nytteværdier, særlig i PF-stadiet, favoriserer tafasitamab-armen, idet patienter i denne behandlingsarm opholder sig længere tid i PF-stadiet sammenlignet med patienterne i komparatorarmen. Medicinrådet vurderer på baggrund heraf, at ICER-estimatet potentielt kan være underestimeret i hovedanalysen. For at belyse, hvor følsom den estimerede QALY-gevinst er overfor ændringer i nytteværdierne, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse hvor hhv. niveau og forskel mellem nytteværdierne ændres.

Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at afspejle forskellen i forekomsten af uønskede hændelsers påvirkning på patienternes livskvalitet.



6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt den indicerede dosis for tafasitamab + R² og R² fra InMIND-studiet som beskrevet i hhv. afsnit 3.2.2 og 3.2.3. Ansøger har ligeledes anvendt relativ dosisintensitet (RDI) for tafasitamab+R² og R² fra inMIND-studiet. Ansøger beregner derfor lægemiddelomkostningerne, som en funktion af dosis, enhedsomkostningen og RDI.

Ved IV administration (rituximab og tafasitamab) antager ansøger, at der vil være lægemiddelspild. Det betyder, at det ikke vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem patienterne. Da lenalidomid 20 mg bliver doseret med én tablet dagligt i 21 dage, beregner ansøger ikke spild for dette lægemiddel, da pakningsstørrelsen svarer til 21 tabletter pr. pakke. Studiedata viser, at patienterne ikke tog lenalidomid som ordineret og derfor beregnes RDI til ca. 80%.

For rituximab og tafasitamab der doseres efter BSA eller vægt blev det gennemsnitlige dosis- og hætteglasforbrug pr. administration estimeret ved at tage højde for variation i patienternes BSA eller kropsvægt. Beregningen afspejler et forventet gennemsnitligt forbrug og danner grundlag for valg af den billigste kombination af tilgængelige pakningsstørrelser, under antagelse af afrunding til hele hætteglas.

I modellen antager ansøger, at alle patienter modtager allopurinol 100 mg én gang dagligt som profylakse mod tumorlysesyndrom i den første uge af hver behandlingscyklus, i overensstemmelse med produktresuméet (SmPC) for lenalidomid.

Ansøger beregner RDI ved at dividere gennemsnitlig dosis med planlagt dosis og gange dette med leveret volumen divideret med startvolumen.

Behandlingsafbrydelser blev indregnet i RDI-beregningen, hvis de medførte, at den planlagte dosis ikke blev fuldt leveret, mens afbrydelser, der efterfølgende blev indhentet, ikke påvirkede RDI. Det har ikke været muligt for ansøger at opdele en eventuel reduktion i RDI på manglende doser (udeblivelse) versus dosisreduktioner. Ifølge protokollen til inMIND-studiet var dosisreduktion imidlertid ikke tilladt for tafasitamab eller rituximab, hvorfor reduktioner i RDI for intervention og komparator kan tilskrives udeblivelse fra planlagt dosis eller ufuldstændig levering af den planlagte dosis. RDI for behandlingerne kan ses af Tabel 27.



Tabel 27. Lægemidler, der indgår i den sundhedsøkonomiske model

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Deling af hætteglas
Intervention - Tafasitamab + R²				
Tafasitamab	12 mg/kg	Cyklus 1-3: ■■■ % Cyklus 4-12: ■■■ %	Cyklus 1-3: Dag 1, 8, 15 og 22 Cyklus 4-12: Dag 1 og 15	Nej
Lenalidomid	20 mg	■■■ %	Cyklus 1-12: dagligt på dag 1 til 21	Nej
Rituximab	375 mg/m ²	■■■ %	Cyklus 1: Dag 1, 8, 15 og 22 Cyklus 2-5: dag 1	Nej
Komparator - R²				
Lenalidomid	20 mg	■■■ %	Cyklus 1-12: dagligt på dag 1 til 21	Nej
Rituximab	375 mg/m ²	■■■ %	Cyklus 1: Dag 1, 8, 15 og 22 Cyklus 2-5: dag 1	Nej

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger, men opdaterer priser til SAIP.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Ansøger antager ved modellens opstart, at patienter kun kan opstarte deres studiebehandling i andenlinje og tredjelinje med en fordeling svarende til hhv. ■■■ % i andenlinje og ■■■ % i tredjelinje.

Efter progression får en andel af patienterne en efterfølgende behandlingslinje, se ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling i Tabel 28.

Ansøger modellerer omkostninger til efterfølgende behandlinger, som en éngangsomkostning i første cyklus baseret på andelen af patienter, der modtog efterfølgende behandlinger i interventions- og komparatorarmen i inMIND (hhv. ■■■ (ca. ■■■ %) og ■■■ (ca. ■■■ %)).



For fordelingen af efterfølgende behandling anvender ansøger et RWE-studie fra UK [9]. Ansøger antager, at fordelingen af efterfølgende behandlinger er uafhængig af forudgående behandling. Varigheden af de efterfølgende behandlinger blev estimeret ud fra median PFS blandt patienter, der modtog den pågældende behandling, baseret på data fra RWE-studiet, hvor sådanne data var tilgængelige, og alternativt fra de respektive pivotalstudier (se Tabel 28). Ansøger antager i sin model, at patienter, som starter enten tafasitamab eller R² i tredje linje ikke kan modtage en efterfølgende behandling.

Ansøger baserer dosis for de inkluderede efterfølgende behandlinger på de tilhørende SmPC'er. For lægemidler, hvor dosis enten er BSA- eller vægtbaseret benytter ansøger en tilsvarende metode, som beskrevet i afsnit 6.1. Ved manglende data for RDI, antager ansøger en RDI på 100 % for de pågældende efterfølgende behandlinger.

Tabel 28. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. fordeling af efterfølgende behandling samt behandlingsvarighed af efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Andelen af patienter, der modtager 3. linjebehandling	Gennemsnitlig behandlingsvarighed (uger)	Kilde
O-Benda	█ %	110,0	RWE-studie
R-Benda	█ %	77,2	RWE-studie
R-CHOP	█ %	█	RWE-studie
ASCT	█ %	NA	RWE-studie
Strålebehandling	█ %	NA	RWE-studie
R ²	█ %	63,1	RWE-studie

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinerådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis ved en eventuel anbefaling af kombinationen tafasitamab + R² vil tilbyde tafasitamab som tillæg i andenlinje. Medicinerådet antager derfor, at 100 % af patienterne befinder sig i andenlinje ved modellens start og derfor vil modtage efterfølgende behandling svarende til tredje linje. Medicinerådet vurderer, at ansøgers anvendte fordelinger af efterfølgende behandlinger ikke afspejler dansk klinisk praksis. Medicinerådet har derfor tilpasset fordelingen af efterfølgende behandlinger til dansk klinisk praksis, jf. Tabel 29 og Tabel 30. Medicinerådet anvender tilsvarende gennemsnitlige behandlingsvarigheder som ansøger, idet disse vurderes at være i overensstemmelse med, hvad der kan forventes i dansk klinisk praksis. Endvidere anvender Medicinerådet en tilgang, hvor omkostninger til efterfølgende behandlinger implementeres løbende pr. cyklus når patienterne forlader PFS-stadiet fremfor som en engangsomkostning ved modellens start, idet denne tilgang



bedre afspejler behandlingsforløbene over tid, når relevante forløbsdata er tilgængelige. Da 92,7 % af PFS-hændelser i inMIND er progressioner bruger Medicinrådet denne andel til at bestemme andelen af patienter, som modtog efterfølgende behandling i begge arme. Medicinrådet ændrer desuden lægemiddelomkostninger til SAIP fremfor AIP.

Tabel 29. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling. Fordelingen af efterfølgende behandlinger blandt patienter, som modtager en efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Andelen af patienter, der modtager 3. linjebehandling	Gennemsnitlig behandlingsvarighed (uger)
R-CHOP	54,81 %	■
ASCT	28,57 %	NA
Strålebehandling	7,5 %	NA
R ²	9,04 %	63,1

Tabel 30. Anvendte DRG-takster for efterfølgende behandlinger i Medicinrådets analyse

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
ASCT	103.174	DRG 2025: 26MP24
Strålebehandling	6.455	DRG 2025: 27MP10

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af tafasitamab og rituximab, da lægemidlerne administreres intravenøst på hospitalet. Derudover inkluderer ansøger administrationsomkostninger for efterfølgende behandlinger som bliver administreret intravenøst på hospitalet. Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 31.

Tabel 31. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
i.v. administration	MDC17	17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	2.136



Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

6.2.2 Sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. årlige omkostninger til sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering for de progressionsfri og progredieret sygdomsstadier fremgår af Tabel 32. Ansøger anvender frekvensdata fra et engelsk real world studie og har fået det valideret af dansk klinisk ekspert [9].

Tabel 32. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering

Forløb	Årlig frekvens		DRG-gruppe	Enheds-omkostning (DKK)
	Progressionsfri	Progredieret		
Indlæggelse	■	■	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat, mindst 18 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	4.700
Indlæggelse (1 dag)	■	■	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	2.136
Indlæggelse på akut afdeling	■	■	21MP04 Traumemodtagelse	11.660
Indlæggelse på intensiv	■	■	21MP04 Traumemodtagelse	11.660
Ambulante besøg: hæmatologi eller onkologi	■	■	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	2.136
Ambulante besøg: Ikke specialist	■	■	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	2.136
Besøg på akutmodtagelsen	■	■	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat, mindst	2.136



Forløb	Årlig frekvens		DRG-gruppe	Enheds-omkostning (DKK)
	Progressionsfri	Progredieret		
			7 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	
PET- eller CT-scanninger	■	■	30PR05 CT-scanning af hjertet med angiografi (Radiologiske procedurer)	3.331
Røntgen	■	■	30PR18, Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret (Radiologiske procedurer)	1.731
Biopsi	■	■	05PR02, Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem (Sygdomme i kredsløbsorganerne)	6.027
Uspecificeret røntgen	■	■	30PR18, Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret (Radiologiske procedurer)	1.731
Strålebehandling	■	■	30PR18, Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret (Radiologiske procedurer)	1.731
Blodtransfusioner: transfusion af blodprodukter/uspecificeret blodtransfusion	■	■	16PR01, Transfusion af plasma og/eller behandlet blod (Sygdomme i blod og bloddannende organer)	6.876
Blodtransfusioner: blodpladeinfusion	■	■	16PR01, Transfusion af plasma og/eller behandlet blod (Sygdomme i blod og bloddannende organer)	6.876



Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering

Medicinrådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering for at tilpasse omkostningerne til dansk klinisk praksis, se Medicinrådets antagelser i Tabel 33.

Tabel 33. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering

Forløb	Årlig frekvens		DRG-gruppe	Enhedsomkostning (DKK)
	Progressionsfri	Progradedieret		
Indlæggelse	0,37	2	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling eller observation, pat. mindst 18 år	52.716
Ambulante besøg: hæmatologi eller onkologi	2,22	0,53	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år (Svulster i lymfatisk og bloddannende væv)	2.136
PET- eller CT-scanninger	0,60	0,11	30PR05 CT-scanning af hjertet med angiografi (Radiologiske procedurer)	3.331
Røntgen	0,08	0,10	30PR18, Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret (Radiologiske procedurer)	1.731
Biopsi	0,11	0,15	05PR02, Nålebiopsi på kar el. Lymfesystem	6.027



Forløb	Årlig frekvens		DRG-gruppe	Enhedsomkostning (DKK)
	Progressionsfri	Progredieret		
			(Sygdomme i kredsløbsorganerne)	
Blodtransfusioner: transfusion af blodprodukter/uspecificeret blodtransfusion	0,10	1,01	16PR01, Transfusion af plasma og/eller behandlet blod (Sygdomme i blod og bloddannende organer)	6.876

6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 34. Forekomsten af de uønskede hændelser er baseret på sikkerhedsdata fra inMIND-studiet. I den sundhedsøkonomiske model medtager ansøger uønskede hændelser af grad ≥ 3 , som forekom hos mindst 2 % af patienterne.

Tabel 34. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Tafasitamab + R ²	R ²		
Akut nyreskade	■	■	11MA01, Akutte medicinske nyresygdomme uden dialyse og uden plasmaferese	51.134
Anæmi	■	■	17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år (assumed to be 2 hematologist visit)	4.272
Febril neutropeni	■	■	16MA10, Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer	28.342



Uønsket hændelse	Forekomst		DRG-gruppe	Enhedsomkostning
	Tafasitamab + R ²	R ²		
Neutropeni	■	■	16MA10, Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer	28.342
Nedsat neutrofil tal	■	■	17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	28.342
Lungebetændelse	■	■	04MA26, Observation for sygdom i åndedrætsorganerne	29.561
Feber	■	■	17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	2.136
Trombocytopeni	■	■	16MA03, Granulo- og trombocytopeni	34.842

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 35. Ansøger anvender 2025 en enhedsomkostning for patienttid på 190,92 DKK pr. time og transportomkostninger på 142,80 DKK pr. besøg.

Tabel 35. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens omkostning	Note
Lægemiddeladministration – første infusion (progressionsfri tilstand)	Se Tabel 1	Tafasitamab: 2,50 timer Rituximab: 5 5 timer	142,80	Tafasitamab antages at have samme infusionstid som for DLBCL-indikationen



Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens omkostning	Note
Lægemiddeladministration – efterfølgende infusioner (progressionsfri tilstand)	Se Tabel 1	Intervention: Tafasitamab: 1,5 timer Komparator: Rituximab: 3,25 timer	142,80	Tafasitamab antages at have samme infusionstid som for DLBCL-indikationen
Ambulant monitorering		3 timer	142,80	
Indlæggelsesbaseret monitorering (indlæggelse)		24 timer	142,80	

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet ændrer ansøgers beregning af patientomkostninger. Medicinerådet ændrer patientens tidsforbrug ved indlæggelse til 16 timer, da patient forventes at sove 8 timer jf. Medicinerådets metodevejledning. Ansøger har ikke indlagt 90 minutters transport til patientomkostningerne udover de 150 DKK til transportomkostningen. Medicinerådet tilføjer derfor 1,5 time til tidsforbruget ved alle besøg på hospitalet. Medicinerådet ændrer dertil enhedsomkostningerne, så de afspejler Medicinerådets vejledende dokument for omkostninger [10]. Medicinerådet tillægger patient besøgstid, transport tid og -omkostninger til alle monitoreringsbesøg og sygdomsbehandling, beskrevet i afsnit 6.2.2, for det progressionsfri og det progredierede stadie.

6.1 Øvrige omkostninger

Ansøger medtager en engangsomkostning til palliation. Omkostningen er baseret på 2025 DRG-taksten 26MP47 (Specialiseret Palliativ indsats, Øvrig), svarende til en omkostning på 89.879 DKK.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til palliativ behandling

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til palliativ behandling i hovedanalysen, da ansøger ikke har redegjort for, hvad den palliative indsats indebærer, og om det er dansk praksis, at alle danske patienter vil modtage denne indsats, ligesom effekten af denne indsats på livskvalitet ikke er medregnet i analysen.



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Tabel 36. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Parametriske ekstrapolationsmodel for OS	Joint fit Gamma	Separat fit Intervention: Gamma Komparator: Gompertz	Afsnit 3.3.3
Parametriske ekstrapolationsmodel for PFS	Joint fit log-logistisk	Separat fit Intervention: Generaliseret gamma Komparator: Gompertz	Afsnit 3.3.4
Fordeling af efterfølgende behandling	RWE-studie fra UK	Tilpasset dansk klinisk praksis jf. Tabel 29	Afsnit 6.1.1
Metode for beregning af omkostninger til efterfølgende behandlinger	Engangsomkostning	Omkostning pr. cyklus	Afsnit 6.1.1
Omkostninger til sygdomshåndtering	Tabel 32	Tabel 33	6.2.2
Omkostninger til palliativ pleje	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.1
Transportomkostninger	Ekskluderet	Inkluderet	Afsnit 6.3
Patienttid ved indlæggelse	24 timer	16 timer	Afsnit 6.3
Omkostninger til transport	142,80 DKK	150 DKK	Afsnit 6.3
Omkostninger til patienttid	190,92 DKK	200 DKK	Afsnit 6.3



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,24 QALY (0,26 leveår), mens de inkrementelle omkostninger estimeres til ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 680.000 DKK, hvilket med en QALY-gevinst på 0,24 resulterer i en ICER på ca. 2,9 mio. DKK pr. QALY. Resultater er præsenteret i Tabel 37.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af de øgede lægemiddelomkostningerne, der er forbundet med tillæg af tafasitamab. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved tillæg af tafasitamab til R^2 , samtidig med at patienternes HRQoL er højere præ-progression end post-progression. Dertil estimeres der i modellen en effekt på patienternes samlet overlevelse ved tillæg af tafasitamab.

Tabel 37. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, SAIP-priser, korrigeret for baggrunds dødelighed

	Tafasitamab + R^2	R^2	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	135.910	98.875	37.035
Håndtering af uønskede hændelser	19.181	17.125	2.056
Sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering	769.824	803.733	-33.909
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patienttid	93.451	73.011	20.439
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i progressionsfri stadie	2,20	1,50	0,70



	Tafasitamab + R ²	R ²	Forskel
Leveår i progredieret stadie	6,14	6,61	-0,47
Totale leveår	8,35	8,09	0,26
QALY i progressionsfri stadie	1,94	1,30	0,64
QALY i progredieret stadie	5,09	5,50	-0,41
Totale QALYs	7,03	6,79	0,24

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.642.292 DKK pr. vundet leveår
	Beregnet med SAIP: ■■■ DKK pr. vundet leveår
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	
	Beregnet med AIP: 2.884.678 DKK pr. QALY
	Beregnet med SAIP: ■■■ DKK pr. QALY

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af ændrede nytteværdier, samt alternative fremskrivninger af OS og PFS. Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet er meget følsomt overfor ændringer i OS-fremskrivning, hvor ICER'en svinger mellem ca. ■■■ og ■■■ pr. QALY, når der estimeres hhv. lidt større overlevelsesgevinst end i hovedanalysen og ingen overlevelsesgevinst. Resultatet er desuden følsomt over for nytteværdiernes niveau, forskellen mellem PF- og PD-nytteværdier samt, hvorvidt nytteværdien i PF antages at være behandlingsafhængig. Resultatet er relativt robust overfor ændringer i PFS-fremskrivning.

Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 38.

Tabel 38. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK pr. QALY) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK pr. QALY))
Resultatet af hovedanalysen			0,24	■■■	■■■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK pr. QALY) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK pr. QALY))
Antagelse om ingen effekt på OS	OS sættes til at være ens i begge behandlings- arme.	Teste betydningen af, at PFS-gevinsten ikke vil afspejle sig i en OS-gevinst (ens overlevelse i de to behandlingsarme)	0,03	■	(■)
Valg af fremskrivning for OS	Komparator: Fra Gompertz til Gamma	Potentielt flere langtidsoverlevende i interventions- armen i forhold til komparator- armen (2 %-point flere i år 3 og 4 %-point flere i år 10 relativt til forskellen i hovedanalysen)	0,46	■	(■)
Valg af fremskrivning for PFS	Intervention: fra generaliseret gamma til weibull Komparator: fra gompertz til weibull	Tester betydningen af potentielt flere progressionsfrie patienter i begge behandlingsarme	0,24	■	(■)
Valg af fremskrivning for PFS	Intervention: fra generaliseret gamma til gompertz Komparator: Ingen ændring, da gompertz i forvejen er den lavest placerede kurve	Tester betydningen af potentielt færre progressionsfrie patienter i interventions- armen	0,23	■	(■)
Nytteværdier i PF og PD	Nytteværdierne nedjusteres med 10 % i begge helbredsstadier PF: Fra ■ til ■ PD: Fra ■ til ■	Teste betydningen af, at nytteværdierne potentielt er overestimerede jf. afsnit 5.2.4	0,21	■	(■)



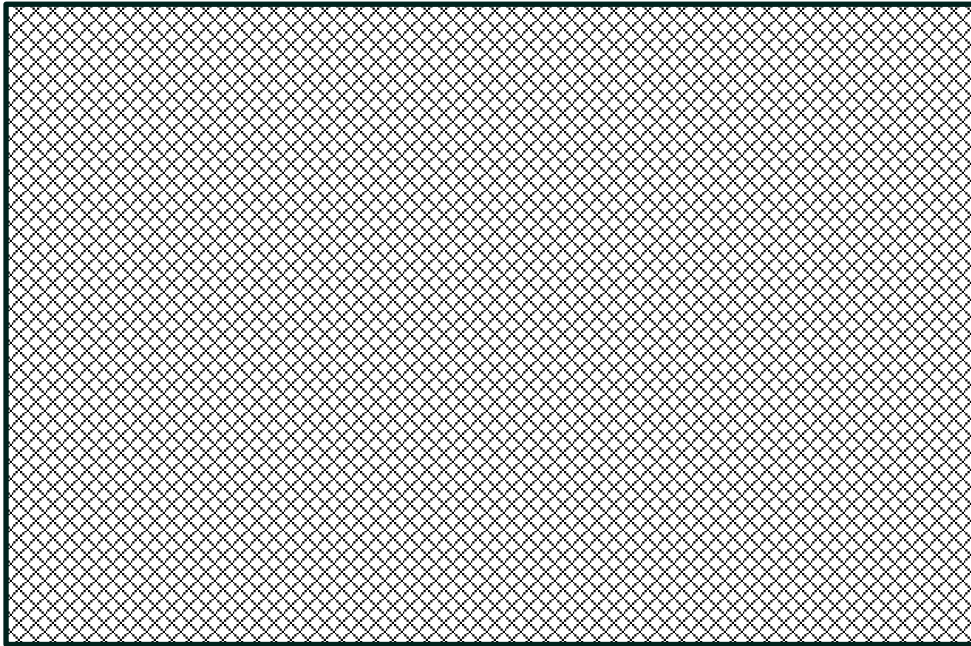
Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK pr. QALY) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK pr. QALY))
Nytteværdi i PD	Nytteværdier nedjusteres med 10 % i PD-stadiet PD: Fra [redacted] til [redacted]	Teste betydningen af forskellen mellem nytteværdierne i stadierne jf. afsnit 5.2.4	0,28	[redacted]	[redacted] ([redacted])
Nytteværdi i PF-stadiet for tafasitamab + R ² under behandling	Nytteværdier nedjusteres med 5 % i PF-stadiet i interventionsarmen under behandling. PF under behandling med tafasitamab + R ² : Fra [redacted] til [redacted]	Teste betydningen af af behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet 5.2.4	0,20	[redacted]	[redacted] ([redacted])

Forkortelser: OS: samlet overlevelse; PFS: progressionsfri overlevelse ; PD: progressed disease.

Probabilistisk følsomhedsanalyse

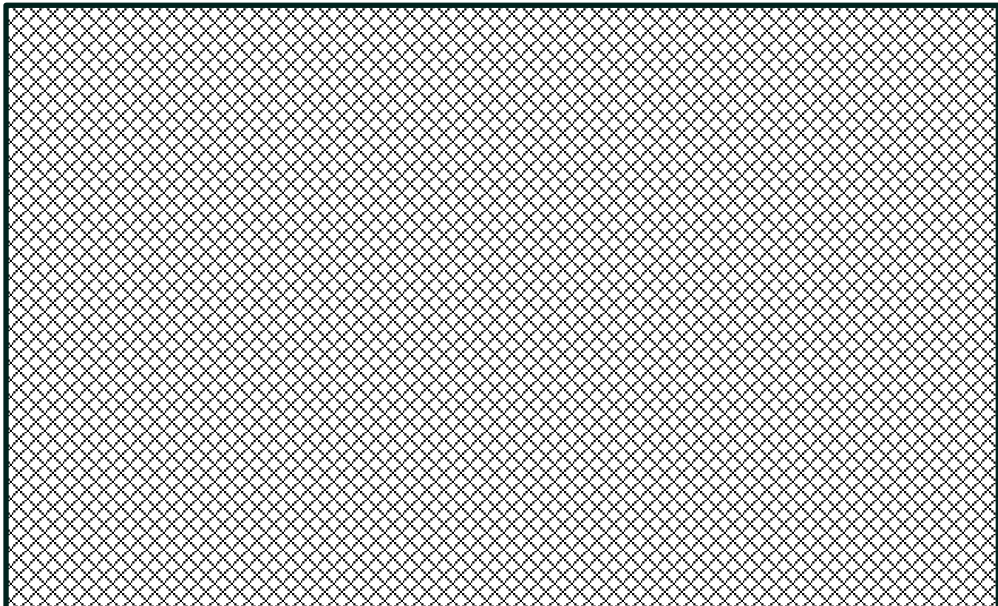
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrene fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

Resultaterne af PSA'en, baseret på Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 13. Resultatet viser, at usikkerheden forbundet med estimaterne for de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinster mellem -9,9 og 8,3) og de inkrementelle omkostninger (inkrementelle omkostninger mellem [redacted] DKK og [redacted] DKK). Medicinrådets analyser viser, at den betydelige usikkerhed forbundet med den estimerede QALY-gevinst i overvejende grad kan tilskrives usikkerhed i ekstrapoleringen af OS.



Figur 13. PSA scatter plot for Medicinrådets analyse

Figur 14 præsenterer sandsynligheden for, at tafasitamab + R² vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



Figur 14. Sandsynligheden for, at tafasitamab+R² vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed Medicinrådets hovedanalyse



9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 39 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 39. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt på OS	Den modellerede overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på umodne OS-data med få events, hvor KM-data for de to behandlingsarme ikke adskiller sig indenfor observationsperioden. I hovedanalysen vælges fremskrivninger, hvor der modelleres en lille overlevelsesgevinst, da der er en klinisk forventning om, at den dokumenterede PFS-gevinst kan afspejle sig i en OS-gevinst. Størrelsesordenen af sammenhængen mellem PFS og OS kan dog ikke kvantificeres på baggrund af det eksisterende datagrundlag, se afsnit 3.3.3.	Medicinerrådet har udført følsomhedsanalyser med henholdsvis ingen overlevelsesgevinst og en lidt større overlevelsesgevinst ved tillæg af tafasitamab. Uden overlevelsesgevinst estimeres en ICER på ca. ■■■ (QALY-gevinst på 0,03) og med en lidt større overlevelsesgevinst estimeres en ICER på ■■■ DKK (QALY-gevinst på 0,46).
Helbredsrelateret livskvalitet	Niveauet for nytteværdierne og faldet i nytteværdierne mellem PF og PD er behæftet med betydelig usikkerhed.	Følsomhedsanalyser viser, at 10 % lavere nytteværdier øger ICER'en med ca. ■■■ DKK/QALY, mens en 10 % større forskel mellem nytteværdierne i PF og PD resulterer i en ICER, der er ca. ■■■ DKK/QALY lavere end i hovedanalysen. Følsomhedsanalysen som tester betydningen af behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet resulterede i en stigning af ICER'eren på ca. ■■■ DKK pr. QALY.
Parameter		
Fremskrivning af OS	Der er betydelig usikkerhed forbundet med fremskrivningen af OS	Parameterusikkerheden er forsøgt afspejlet i PSA'en, se afsnit 8.2.



10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 103 prævalent patienter med R/R FL ved år 1 og derefter to nye tilfælde om året. Af disse forventes [REDACTED] at få tilbudt behandlingen, så der samlet behandles [REDACTED] patienter med tafasitamab+R² over 5 år ud af det samlede forventede antal på 111 patienter. Antallet af patienter ses i Tabel 40.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 30 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med tafasitamab + R² til den pågældende indikation. Medicinerådet vurderer, at der ikke vil være et gradvist patientoptag, idet alle patienter, der er kandidater til R²-behandling, vil modtage tillæg af tafasitamab, såfremt lægemidlet anbefales. Derfor ændrer Medicinerådet patientoptaget til 100 %.

Tabel 40. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tafasitamab + R ²	30	30	30	30	30
R ²	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Tafasitamab + R ²	0	0	0	0	0
R ²	30	30	30	30	30

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af tafasitamab + R² vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 41.

Tabel 41. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



11. Referencer

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
2. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *European J of Haematology*. 2019;103(3):152–63.
3. Dansk Lymfomgruppe DLG. Follikulært lymfom - Klinisk Retningslinje [internet]. version 3. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lymfom/dlg_follikulart-lymfom_v.3.0_admgodk100125.pdf
4. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3272–8.
5. 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.
6. Dansk Lymfom Database/Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database. Malignt Lymfom og CLL. National Årsrapport 2023 [internet]. Tilgængelig fra: https://lymphoma.dk/wp-content/uploads/2024/12/4689_lyfo-cll-aarsrapport-2023.pdf
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af diffust storcellet B-celle lymfom [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [medicinraadets-anbefaling-vedr-tafasitamab-i-komb-med-lenalidomid-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-vers-1-0-x.pdf](https://medicinraadet.dk/media/k5smkobj/medicinraadets-anbefaling-vedr-tafasitamab-i-komb-med-lenalidomid-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-vers-1-0-x.pdf)
8. Sehn LH, Hübel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A, Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2026;407(10524):133–46.
9. Zaffalon A, Keapoletswe K, Paparrodopoulos S, Lambova A, Oikonomou S, Sackmann L, et al. 581 | THE BURDEN OF RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA IN ENGLAND: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REAL-WORD TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES. *Hematological Oncology*. 2025;43(S3):e581_70096.
10. Medicinrådet. Costs - guidance document - vers 1.0 [internet]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/k5smkobj/costs-guidance-document-vers-1-0.pdf>



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

Forperson	Indstillet af
Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Laura Mors Haunstrup* <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Peter Brændstrup (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Rasmus Bo Dahl-Sørensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Anne Gang <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Pernille Sindal Blohm <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller* <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kenneth Thomsen* Læge	Dansk Dermatologisk Selskab
Marianne Ifversen* <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Jørn Søllingvraa <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



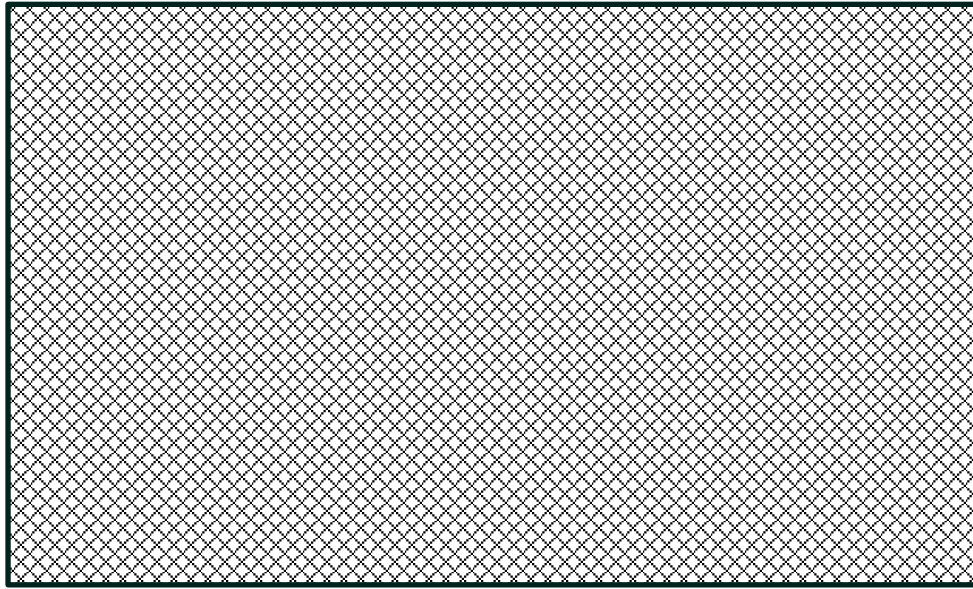
13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. juni 2026	Godkendt af Medicinrådet.

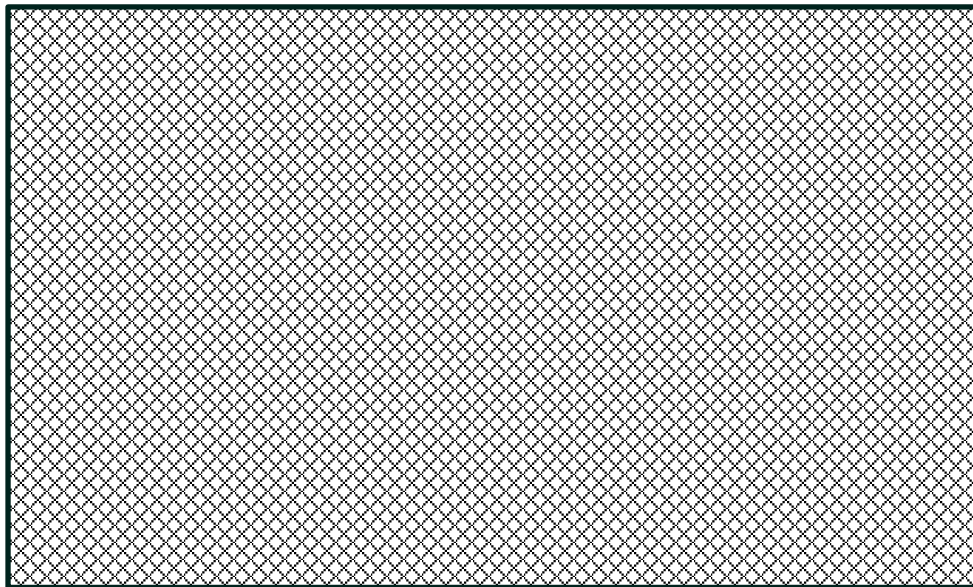


14. Bilag

14.1 Ekstrapolation af samlet overlevelse (OS)



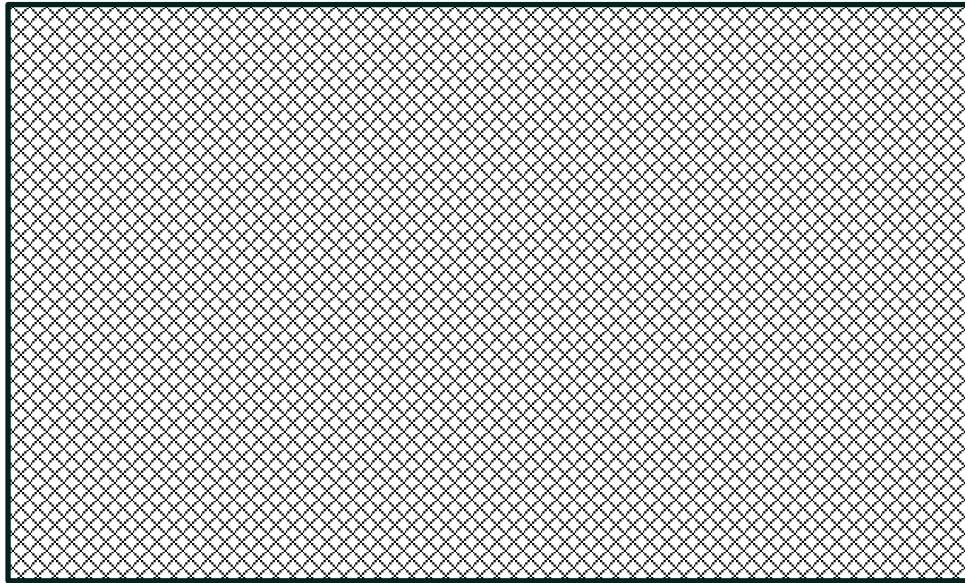
Figur 15. Schoenfeld plot for OS



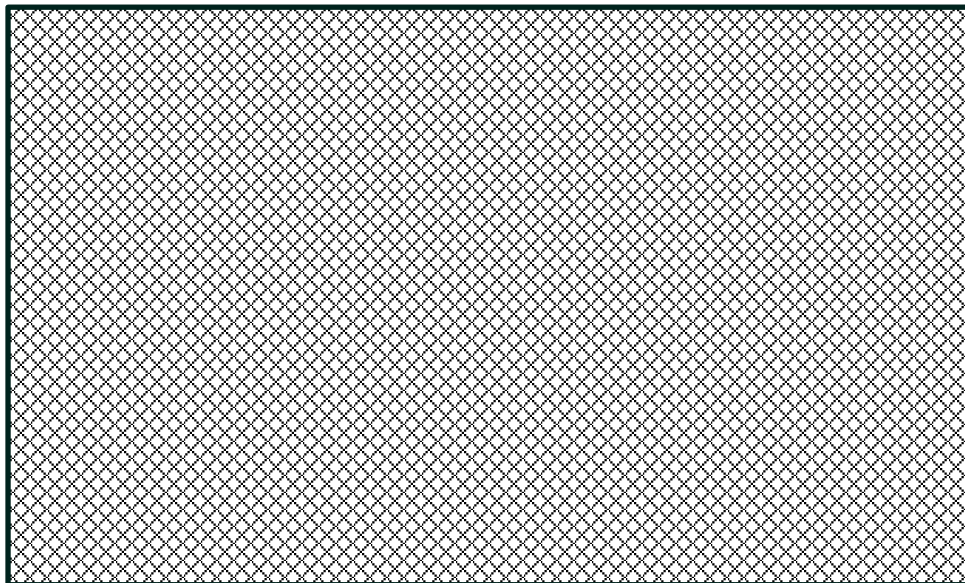
Figur 16. Log-cumulative hazard plots for OS



14.2 Ekstrapolation af progressionsfri overlevelse (PFS)



Figur 17. Schoenfeld plot for PFS



Figur 18. Log-cumulative hazard plots for PFS



14.3 Besvarelsesandele vedr. HRQoL

Table 42. Overview of responses for tafasitamab + R², EQ-5D-5L

Tidspunkt****	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser)	Antal besvarelser på tidspunkt t	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t**	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering***
	N	N	%	%
BASELINE	273	253	93 %	92,7 %
CYKLUS 2 DAG 1	258	226	88 %	82,8 %
CYKLUS 3 DAG 1	259	222	86 %	81,3 %
CYKLUS 4 DAG 1	246	214	87 %	78,4 %
CYKLUS 5 DAG 1	244	210	86 %	76,9 %
CYKLUS 6 DAG 1	236	205	87 %	75,1 %
CYKLUS 7 DAG 1	232	201	87 %	73,6 %
CYKLUS 8 DAG 1	218	183	84 %	67,0 %
CYKLUS 9 DAG 1	207	181	87 %	66,3 %
CYKLUS 10 DAG 1	187	165	88 %	60,4 %
CYKLUS 11 DAG 1	170	145	85 %	53,1 %
CYKLUS 12 DAG 1	157	135	86 %	49,5 %
END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP	212	176	83 %	64,5 %
FOLLOW-UP (Måned 16)	102	43	42 %	15,8 %
FOLLOW-UP (Måned 18)	43	39	91 %	14,3 %
FOLLOW-UP (Måned 20)	56	23	41 %	8,4 %
FOLLOW-UP (Måned 24)	29	15	52 %	5,5 %
FOLLOW-UP (Måned 28)	6	2	33 %	0,7 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

****For timepoints:

- baseline to CYCLE 12 DAY 1, the n refers to participants with at least one dose of any drug on that cycle.

- END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP and FOLLOW-UP (MONTH XX), the n refers to participants with at least one visit in the considered timepoint.



Tabel 43. Overblik over besvarelser for placebo + R², EQ-5D-5L

Tidspunkt****	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser)	Antal besvarelser på tidspunkt t	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
	N	N		
BASELINE	273	250	92 %	89,8 %
CYKLUS 2 DAG 1	264	229	87 %	83,3 %
CYKLUS 3 DAG 1	258	229	89 %	83,3 %
CYKLUS 4 DAG 1	239	207	87 %	75,3 %
CYKLUS 5 DAG 1	235	204	87 %	74,2 %
CYKLUS 6 DAG 1	222	198	89 %	72,0 %
CYKLUS 7 DAG 1	205	177	86 %	64,4 %
CYKLUS 8 DAG 1	298	174	58 %	63,3 %
CYKLUS 9 DAG 1	183	156	85 %	56,7 %
CYKLUS 10 DAG 1	160	141	88 %	51,3 %
CYKLUS 11 DAG 1	142	132	93 %	48,0 %
CYKLUS 12 DAG 1	135	127	94 %	46,2 %
END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP	222	177	80 %	64,4 %
FOLLOW-UP (Måned 16)	72	25	35 %	9,1 %
FOLLOW-UP (Måned 18)	31	34	110 %	12,4 %
FOLLOW-UP (Måned 20)	42	19	45 %	6,9 %
FOLLOW-UP (Måned 24)	22	14	64 %	5,1 %



Tidspunkt****	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser)	Antal besvarelser på tidspunkt t	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
	N	N		
FOLLOW-UP (Måned 28)	6	3	50 %	1,1 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

****For timepoints:

- baseline to CYCLE 12 DAY 1, the n refers to participants with at least one dose of any drug on that cycle.

- END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP and FOLLOW-UP (MONTH XX), the n refers to participants with at least one visit in the considered timepoint

Note that at FOLLOW-UP (Month 18), number of patients "at risk" is higher than the number of responses.

Following an exchange with the company's Biostatistics team, they confirmed that this is correct and that the trial's database shows that 31 participants completed the follow-up visit, among which:

- 27 participants had a QoL and a visit completed
- 4 participants had a visit but no QoL questionnaire completed

There are 34 participants that had also completed a QoL questionnaire independently of the case reported form (CRF) visit.

27 participants had a QoL and a visit completed

- 3 participants had a QoL questionnaire and no visit completed
- 4 participants had a QoL questionnaire completed and there is no information on whether the visit was completed or not.

14.4 Varighed af uønskede hændelser

Tabel 44. Varighed uønskede hændelser

	Median varighed (dage)	Kilde
Akut nyreskade	■	TA306
Anæmi	■	TA306
Febril neutropeni	■	inMIND
Neutropeni	■	inMIND
Nedsat neutrofil tal	■	Antaget lig med neutropeni
Lungebetændelse	■	Antaget lig med neutropeni
Feber	■	TA872
Trombocytopeni	■	inMIND



14.5 Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling

Tabel 45. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Dosis	RDI	Dosering (Dosis og administrationsform)	
R²	Lenalidomide	20 mg	■	Dagligt dag 1-21
	Rituximab	375 mg/m ²	■	Cyklus 1: 1 gang ugentlig Cyklus 2-5: Dag 1
O-Benda	Obinutuzumab	1,000 mg	■	Induktion Cyklus 1 (28 dage): Dag 1, 8 & 15 Induktion Cyklus 2-6 (28 dage): Dag 1 Vedligeholdelse (28 dage): Dag 1 i 2 år efter induktionsbehandling
	Bendamustine	120 mg/m ²	■	Induktion Cyklus 1 (28 dage): Dag 1 & 2 Induktion Cyklus 2-6 (28 dage): Dag 1 & 2
R-Benda	Rituximab	375 mg/m ²	■	Induktion cyklus 1-6 (28 dage): Dag 1 Vedligeholdelsesbehandling (28 dage): Dag 1 i 2 år efter induktionsbehandling
	Bendamustine	90 mg/m ²	■	Induktion cyklus 1-6 (28 dag): Dag 1 & 2
R-CHOP	Rituximab	375 mg/m ² på dag 1	■	Induktion cyklus 1-8 (21 dag): Dag 1 Vedligeholdelsesbehandling (21 dage): Dag 1 i 2 år efter induktionsbehandling
	Doxorubicin	50 mg/m ² på dag 1	■	
	Vincristine	1 mg/m ² på dag 1	■	Induktion cyklus 1-8 (21 dag): Dag 1
	Cyclophosphamide (IV)	750 mg/m ² på dag 1	■	



Efterfølgende behandling	Dosis	RDI	Dosering (Dosis og administrationsform)
Prednisolone	40 mg/m ² på dag 1 til 5	■	Induktion cyklus 1-8 (21 dage): Dag 1-5
BEAM* Carmustine	300 mg/m ²	■	Dag 1
Etoposide	200 mg/m ²	■	Dag 2 til 5
Cytarabine	200 mg/m ²	■	Dag 2 til 5
Melphalan	140 mg/m ²	■	Dag 6

Forkortelser: **BEAM***: højdosis konditioneringsregime (ofte før stamcelletransplantation); **R-CHOP**: standard kombinationsbehandling ved lymfom; **R-Benda**: kombination af kemo + antistof (også kaldet bendamustin-rituximab); **RDI**: mål for hvor meget af planlagt dosis patienten faktisk får over tid
 *Antaget at være lig med ASCT procedure, på linje med TA104 og TA895

14.6 Besvarelsesandele vedr ED-5D-5L

Tabel 46. overblik over besvarelsesandele for tafasitamab-armen, EQ-5D-5L

Tidspunkt****	Antal patienter "I risiko"* på tidspunkt t (forventet antal svar), N	Antal svar på tidspunkt t, N	Andel svar ud af antal patienter "I risiko" på tidspunkt t**, %	Andel svar ud af antal patienter ved randomisering***, %
BASELINE	273	253	93 %	92.7 %
CYKLUS 2 DAG 1	258	226	88 %	82.8 %
CYKLUS 3 DAG 1	259	222	86 %	81.3 %
CYKLUS 4 DAG 1	246	214	87 %	78.4 %
CYKLUS 5 DAG 1	244	210	86 %	76.9 %
CYKLUS 6 DAG 1	236	205	87 %	75.1 %
CYKLUS 7 DAG 1	232	201	87 %	73.6 %
CYKLUS 8 DAG 1	218	183	84 %	67.0 %
CYKLUS 9 DAG 1	207	181	87 %	66.3 %



Tidspunkt****	Antal patienter "I risiko"* på tidspunkt t (forventet antal svar), N	Antal svar på tidspunkt t, N	Andel svar ud af antal patienter "I risiko" på tidspunkt t**, %	Andel svar ud af antal patienter ved randomisering***, %
CYKLUS 10 DAG 1	187	165	88 %	60.4 %
CYKLUS 11 DAG 1	170	145	85 %	53.1 %
CYKLUS 12 DAG 1	157	135	86 %	49.5 %
END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP	212	176	83 %	64.5 %
FOLLOW-UP (Måned 16)	102	43	42 %	15.8 %
FOLLOW-UP (Måned 18)	43	39	91 %	14.3 %
FOLLOW-UP (Month 20)	56	23	41 %	8.4 %
FOLLOW-UP (Month 24)	29	15	52 %	5.5 %
FOLLOW-UP (Month 28)	6	2	33 %	0.7 %

* Number of patients "at risk": Patients who have not died or been censored before time t, and are therefore expected to complete the questionnaire.

**Proportion of responses out of patients "at risk" at time t = number of responses at time t/number of patients "at risk" at time t.

***Proportion of responses since randomization = number of responses at time t/number of patients at randomization.

****For timepoints:

- baseline to CYCLE 12 DAY 1, the n refers to participants with at least one dose of any drug on that cycle.

- END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP and FOLLOW-UP (MONTH XX), the n refers to participants with at least one visit in the considered timepoint.



Tabel 47. overblik over besvarelsesandele for placebo+R2-armen, EQ-5D-5L

Tidspunkt****	Antal patienter "I risiko" på tidspunkt t (forventet antal svar), N	Antal svar på tidspunkt t, N	Andel svar ud af antal patienter "I risiko" på tidspunkt t**, %	Andel svar ud af antal patienter ved randomisering***, %
BASELINE	273	250	92 %	89.8 %
CYCLE 2 DAY 1	264	229	87 %	83.3 %
CYCLE 3 DAY 1	258	229	89 %	83.3 %
CYCLE 4 DAY 1	239	207	87 %	75.3 %
CYCLE 5 DAY 1	235	204	87 %	74.2 %
CYCLE 6 DAY 1	222	198	89 %	72.0 %
CYCLE 7 DAY 1	205	177	86 %	64.4 %
CYCLE 8 DAY 1	298	174	58 %	63.3 %
CYCLE 9 DAY 1	183	156	85 %	56.7 %
CYCLE 10 DAY 1	160	141	88 %	51.3 %
CYCLE 11 DAY 1	142	132	93 %	48.0 %
CYCLE 12 DAY 1	135	127	94 %	46.2 %
END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP	222	177	80 %	64.4 %
FOLLOW-UP (Month 16)	72	25	35 %	9.1 %
FOLLOW-UP (Month 18)	31	34	110 %	12.4 %
FOLLOW-UP (Month 20)	42	19	45 %	6.9 %
FOLLOW-UP (Month 24)	22	14	64 %	5.1 %



Tidspunkt****	Antal patienter "I risiko" på tidspunkt t (forventet antal svar), N	Antal svar på tidspunkt t, N	Andel svar ud af antal patienter "I risiko" på tidspunkt t**, %	Andel svar ud af antal patienter ved randomisering***, %
FOLLOW-UP (Month 28)	6	3	50 %	1.1 %

* Number of patients "at risk": Patients who have not died or been censored before time t, and are therefore expected to complete the questionnaire.

**Proportion of responses out of patients "at risk" at time t = number of responses at time t/number of patients "at risk" at time t.

***Proportion of responses since randomization = number of responses at time t/number of patients at randomization.

****For timepoints:

- baseline to CYCLE 12 DAY 1, the n refers to participants with at least one dose of any drug on that cycle.

- END OF TREATMENT/SAFETY FOLLOW-UP and FOLLOW-UP (MONTH XX), the n refers to participants with at least one visit in the considered timepoint

Note that at FOLLOW-UP (Month 18), number of patients "at risk" is higher than the number of responses.

Following an exchange with the company's Biostatistics team, they confirmed that this is correct and that the trial's database shows that 31 participants completed the follow-up visit, among which:

27 participants had a QoL and a visit completed

4 participants had a visit but no QoL questionnaire completed

There are 34 participants that had also completed a QoL questionnaire independently of the case reported form (CRF) visit.

27 participants had a QoL and a visit completed

3 participants had a QoL questionnaire and no visit completed

4 participants had a QoL questionnaire completed and there is no information on whether the visit was completed or not.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk