

Medicinrådets anbefaling  
vedr. tafasitamab i  
kombination med  
lenalidomid til behandling  
af diffust storcellet B-celle  
lymfom

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 28.09.2022

**Dokumentnummer** 151299

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Tafasitamab (Minjuvi)

**Indikation** Tafasitamab er indiceret i kombination med lenalidomid efterfulgt af tafasitamab monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom, som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation.

**Lægemiddelfirma** Incyte Biosciences Distribution B.V.

**ATC-kode** L01XC35

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 21. maj 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 15. juni 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 19. august 2022

**Rådets anbefaling** 28.09.2022

**Sagsbehandlingstid** 105 dage.

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende lymfekræft



## Anbefaling

Medicinrådet anbefaler ikke tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af voksne patienter med kræfttypen recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom, som ikke kan tåle autolog stamcelletransplantation.

Datagrundlaget for sammenligningen af effekt og sikkerhed af tafasitamab i kombination med lenalidomid overfor nuværende behandling med rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin beror på et meget svagt studie- og analysedesign. Behandlingens effekt på patienternes overlevelse og livskvalitet er derfor forbundet med stor usikkerhed.

Samtidig er tafasitamab i kombination med lenalidomid dyrere end den nuværende behandling. Medicinrådet vurderer derfor samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den usikre effekt.



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af patienter med diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er egnet til autolog stamcelletransplantation.

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

## **Diffust storcellet B-celle lymfom**

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkinlymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [1]. DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer.

Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnet til stamcelletransplantation grundet alder, tidligere autolog stamcelletransplantation, komorbiditet eller toleranceproblemer i forbindelse med højdosiskemoterapi inden stamcelletransplantation og er således mulige kandidater til behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid. Den samlede population af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL har en dårlig prognose [1,3,4].

## **Tafasitamab**

Tafasitamab (Minjuvi) er et humaniseret og modificeret monoklonalt IgG-antistof rettet mod det transmembrane overfladeprotein CD19 og er således et B-celledepleterende lægemiddel.

Tafasitamab har en conditional approval i EMA og har fået tildelt *orphan medicine* status, som sidst er opdateret den 15. juli 2021. Tafasitamab er indiceret i kombination med lenalidomid efterfulgt af tafasitamab monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom, som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation. Tafasitamab har ikke markedsføringsgodkendelse til andre indikationer.

Tafasitamab administreres intravenøst, og den anbefalede dosis er 12 mg tafasitamab pr. kilo kropsvægt. Tafasitamab anvendes i kombination med lenalidomid (oral administration) efterfulgt af tafasitamab monoterapi.



Lenalidomid er en analog af thalidomid og har immunomodulerende, antiangiogenetiske og antineoplastiske egenskaber. Det er indiceret til myelomatose, myelodysplastisk syndrom, mantle celle lymfom, follikulært lymfom.

#### **Nuværende behandling i Danmark**

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosis kemoterapi med stamcelletransplantation til patienter under 65-70 år med recidiverende/refraktært DLBCL [1]. Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til den undergruppe af patienter, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation [1]. Behandlingsvalget baseres på individuelle vurderinger af patientens almentilstand, hvor bl.a. alder, komorbiditet, tidligere behandlinger, performancestatus og patientpræferencer spiller en rolle.

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

#### **Effekt og sikkerhed**

Effekt og sikkerhed af tafasitamab i kombination med lenalidomid er undersøgt i L-MIND [6]. L-MIND er et open-label, enkeltarmet, multicenter, fase II-studie hvor effekten af tafasitamab i kombination med lenalidomid undersøges hos voksne patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som var uegnet til højdosis kemoterapi med efterfølgende stamcelletransplantation.

Medicinerådets vurdering af tafasitamab er baseret på en indirekte uforankret analyse af resultaterne fra L-MIND med udvalgt kohorte af patienter fra en retrospektiv observationel undersøgelse, som havde modtaget rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin (R-GemOx).

Medicinerådet vurderer, at der er meget stor usikkerhed omkring OS og PFS-estimerne i ansøgers analyse. Det skyldes usikkerhederne forbundet med den indirekte uforankrede sammenligning, som Medicinerådet har vurderet mangler at justere for vigtige prognostiske faktorer og effektmodifikatorer. Det tilfører yderligere usikkerhed til estimerne fra ansøgers analyse, at sensitivitetsanalysen, hvor der justeres for 11 kovariater, resulterer i en mindre forskel i median OS og PFS end i ansøgers hovedanalyse. Overførbareheden af effektestimaterne vanskeliggøres af, at studiepopulationen i L-MIND i et betydeligt omfang afviger fra den danske patientpopulation.

Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget for sammenligning af sikkerhed er usikkert på pga. det overordnede design, hvor et enkeltarmet open-label fase II-studie sammenlignes med en retrospektiv observationel kohorte. Medicinerådet kan ikke på det foreliggende datagrundlag vurdere, hvorvidt sikkerhedsprofilen er bedre eller dårligere for tafasitamab i kombination med lenalidomid sammenlignet med R-GemOx. Den



kliniske erfaring er, at toksiciteten uanset behandling primært afhænger af patientens bagvedliggende tilstand.

Der er ingen data for livskvalitet.

### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse baseret på en *partitioned survival model* til at estimere omkostningseffektiviteten af tafasitamab i kombination med lenalidomid sammenlignet med R-GemOx.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri – og samlet overlevelse fra L-MIND- og RE-MIND2-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes rapporterede data fra litteraturen, der stammer fra ZUMA-1-studiet, som er undersøger effekten af axicabtagene ciloleucel (yescarta) til recidiverende/refraktære DLBCL-patienter efter flere systemiske behandlinger.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinerådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Dette inkluderer primært ændringer i fremskrivningerne af den progressionsfri overlevelse og samlede overlevelse, omkostningerne forbundet med monitorering samt efterfølgende behandling.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, som er præsenteret i Tabel 1, viser, at ibrugtagning af tafasitamab i kombination med lenalidomid vil resultere i 1,28 vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (ICER). De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten primært drives af den forlængede tid for patienterne i det progressionsfri stadie.

**Tabel 1. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Tafasitamab i kombination med lenalidomid	R-GemOx	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,63	1,82	1,81
Totale QALY	2,51	1,23	1,28
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.810.296 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.419.756 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	



### **Budgetkonsekvenser**

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af tafasitamab i kombination med lenalidomid som mulig standard behandling til patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom, som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation, vil være [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med R-GemOx. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 60,8 mio. DKK i år 5.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>10</b>
1.1	Om vurderingen .....	10
1.2	Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) .....	10
1.3	Tafasitamab .....	11
1.4	Nuværende behandling .....	11
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>12</b>
2.1	Litteratursøgning.....	12
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	L-MIND .....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention .....	18
2.3.3	Komparator .....	19
2.3.4	Effektmål .....	19
2.4	Sammenligning af effekt .....	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt .....	20
2.4.2	Samlet Overlevelse (OS).....	22
2.4.3	Progressionsfri Overlevelse ( <i>Progression free survival (PFS)</i> ) .....	26
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet.....	29
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	29
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	30
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	31
3.2	Model.....	31
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	34
3.4	Omkostninger .....	35
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	36
3.4.2	Hospitalsomkostninger .....	39
3.4.3	Bivirkningsomkostninger .....	41
3.4.4	Efterfølgende behandlinger .....	41
3.4.5	Patientomkostninger .....	43
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	44
3.6	Resultater.....	45
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	45
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	45
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>49</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	49





4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	50
5.	<b>Diskussion</b> .....	<b>51</b>
6.	<b>Referencer</b> .....	<b>53</b>
7.	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>54</b>
8.	<b>Versionslog</b> .....	<b>55</b>

### **Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger**

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 54.



# Begreber og forkortelser

<b>BSA</b>	Kropsoverfladeareal
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>DLBCL</b>	Diffust stor-cellet B-celle lymfom
<b>DOR</b>	Reponsvarighed
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ICER</b>	Inkrementel omkostningseffektivitetsratio
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MAIC</b>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparisons</i>
<b>NHL</b>	non-Hodgkinlymfom
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS</b>	Samlet overlevelse
<b>PFS</b>	Progressionsfri overlevelse
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RDI</b>	Relativ dosisintensitet
<b>R-GemOx</b>	Rituximab, gemcitabin og oxaliplatin
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	Standardiserede gennemsnitlige forskel
<b>TTD</b>	<i>Time to discontinuation</i>
<b>TTO</b>	<i>Time-Trade-Off</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tafasitamab til behandling af patienter med diffust stor-cellet B-celle lymfom.

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 26. august 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Incyte Biosciences Distribution B.V. 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 Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [1]. DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. En stor andel over 65 år vil være i stand til at tåle standardbehandling i form af kombinationskemoterapi. Efter standardbehandling kan patienter under 65-70 år tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation [1]. Alder over 75 år og en performancestatus større end 2 er forbundet med en højere rate af komplikationer og et dårligere udfald [1,2].

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

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



højdosiskemoterapi inden stamcelletransplantation og er således mulige kandidater til behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid.

Behandlingsmulighederne er som udgangspunkt ens for patienter med recidiv eller refraktær sygdom, der ikke er kandidater til stamcelletransplantation [1]. Den samlede population af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL har en dårlig prognose [1,3,4], hvor Medicinrådet vurderer, at patienter, der er refraktære overfor behandling, har en dårligere prognose end patienter, der oplever recidiv.

### 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-celledepleterende lægemiddel.

Tafasitamab er indiceret i kombination med lenalidomid efterfulgt af tafasitamab monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom, som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation.

Tafasitamab har ikke markedsføringsgodkendelse til andre indikationer.

Tafasitamab administreres intravenøst, og den anbefalede dosis er 12 mg tafasitamab pr. kilo kropsvægt. Stoffet gives i cyklusser á 28 dages varighed:

- Cyklus 1: Tafasitamab gives på dag: 1, 4, 8, 15 og 22.
- Cyklus 2 og 3: Tafasitamab gives på dag: 1, 8, 15 og 22.
- Cyklus 4 indtil sygdomsprogression: Tafasitamab gives på dag 1 og 15.

Tafasitamab anvendes i kombination med lenalidomid (oral administration). Efter maksimalt 12 cyklusser af kombinationsbehandling stoppes behandling med lenalidomid, og tafasitamab gives som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dages cyklus, indtil sygdomsprogression.

Tafasitamab har en *conditional* approval i EMA og har fået tildelt *orphan medicine* status, som sidst er opdateret d. 15. juli 2021.

Lenalidomid er en analog af thalidomid og har immunomodulerende, antiangiogenetiske og antineoplastiske egenskaber. Det er indiceret til myelomatose, myelodysplastisk syndrom, mantle celle lymfom, follikulært lymfom.

### 1.4 Nuværende behandling

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation til patienter under 65-70 år med recidiverende/refraktært DLBCL [1]. Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til den undergruppe af patienter, som ikke er kandidater til



stamcelletransplantation [1]. Disse patienter udgør en meget heterogen gruppe med varierende prognose, om end prognosen altid er dårlig. Behandlingsvalget baseres på individuelle vurderinger af patientens almentilstand, hvor bl.a. alder, komorbiditet, tidligere behandlinger, performancestatus og patientpræferencer spiller en rolle.

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

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

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt registreringsstudiet L-MIND til tafasitamabs betingede godkendelse i EMA.

Derudover har ansøger lavet en systematisk litteratursøgning, der identificerer studier omhandlende effekt og sikkerhed af en række interventioner i recidiverende/refraktært DLBCL. Ansøger har præsenteret et in – og eksklusiondiagram, der tager udgangspunkt i den relevante danske komparator til tafasitamab i kombination med lenalidomid og finder et enkelt interventionelt studie fra 2013 af Mounier et al. [5]. Ansøger har vurderet, at det identificerede datamateriale ikke kunne understøtte en *Matching-Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC) analyse. Derfor har ansøger sammenlignet patienter fra L-MIND, der har modtaget tafasitamab i kombination med lenalidomid med en udvalgt kohorte af patienter fra en retrospektiv observationel undersøgelse, som havde modtaget rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin (R-GemOx) (RE-MIND2)



## 2.2 Kliniske studier

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

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
L-MIND [NCT02399085]	Voksne patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som var uegnet til højdosis kemoterapi med efterfølgende stamcelletransplantation	Tafasitamab 12 mg/kg i kombination med lenalidomid	-	<ul style="list-style-type: none"><li>• Responsrate</li><li>• DCR (responsrate + stabil sygdom (SD))</li><li>• Responsvarighed (DOR)</li><li>• Progressionsfri overlevelse</li><li>• Tid til progression (TTP)</li><li>• Samlet overlevelse</li><li>• Tid til næste behandling (TTNT)</li><li>• Sikkerhed</li></ul>	PFS og OS



Tabel 2. Igangværende studier

Reference	Studienavn	NCT nummer	Start og forventet slutdato
<i>Phase Ib Study to Assess Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab or Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to R-CHOP in Patients With Newly Diagnosed DLBCL</i>	MOR208C107 FIRST-MIND	NCT04134936	Active, not recruiting Start: December 11, 2019 Estimated completion: January 2023
<i>A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide With MOR00208 in Patients With R-R DLBCL</i>	MOR208C203 L-MIND	NCT02399085	Active, not recruiting Start: March 2016 Estimated completion: December 2022
<i>A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)</i>	MOR208C204 B-MIND	NCT02763319	Active, not recruiting Start: June 2016 Estimated completion: March 2024
<i>Expanded Access Program for Tafasitamab (MOR00208) in R/R DLBCL</i>	MOR208N001	NCT04300803	Approved for marketing Start: n/a Estimated completion: n/a
<i>Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP Versus R-CHOP in Newly Diagnosed High-intermediate and High Risk DLBCL Patients</i>	FrontMIND	NCT04824092	Recruiting Start: May 11, 2021 Estimated completion: May 2026



### 2.2.1 L-MIND

L-MIND [6] er et open-label, enkeltarmet, multicenter, fase II-studie, hvis formål var at undersøge effekten af tafasitamab i kombination med lenalidomid hos voksne patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som var uegnet til højdosis kemoterapi med efterfølgende stamcelletransplantation. 156 patienter blev screenet, hvoraf der blev inkluderet 81 patienter og 80 modtog tafasitamab og lenalidomid.

Det primære endemål var responsrate (ORR) bedømt ved IRC. Sekundære endemål bestod af: sygdomskontrolrate (DCR; responsrate + stabil sygdom (SD)), responsvarighed (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS), tid til progression (TTP), samlet overlevelse (OS), tid til næste behandling (TTNT) og sikkerhed.

Median opfølgningstid for PFS og OS var henholdsvis 33,9 og 42,7 måneder.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Voksne patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som var uegnet til højdosis kemoterapi med efterfølgende stamcelletransplantation.	Studiepopulation i L-MIND er højselekeret i forhold til den danske patientpopulation på grund af strenge in- og eksklusionskriterier i studiet.	Den sundhedsøkonomiske analyser anvender studiepopulationen fra L-Mind.
<b>Intervention</b>	Tafasitamab 12 mg pr. kilo kropsvægt i kombination med lenalidomid i en startdosis på 25 mg på dag 1 til 21 i hver behandlingscyklus.  Behandling med lenalidomid seponeres efter maksimalt 12 behandlingscykluser. Tafasitamab seponeres ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.	Medicinrådet vurderer, at den anvendte RDI er overestimeret ift. anvendelse af lenalidomid i dansk klinisk praksis. Patienter reduceres i praksis i højere grad: 50-75 % RDI.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes en relativ dosisintensitet på 100 % for tafasitamab og 50 % for lenalidomid.
<b>Komparator</b>	Rituximab i kombination med gemcitabin og	Der er flere behandlingsmuligheder	I den sundhedsøkonomiske





	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	oxaliplatin som intravenøs administration Dag 1: rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> , 90 minutters infusion gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> , 100 minutters infusion oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> , 2 timers infusion Behandlingscyklus gentages hver 15. dag	for DLBCL patienter i 2. linje, der er uegnet HDT/ASCT udover R-GemOx. Bl.a. R-GDP, R-DHAOx og R-ICE. Medicinrådet vurderer, at det ikke er forventeligt, at der er klinisk relevant forskel mellem regimerne. Medicinrådet vurderer, at den anvendte RDI er overestimeret. Patienter reduceres i praksis i højere grad: 75-80 % RDI.	analyse anvendes en relativ dosisintensitet på 75 % for R-GemOx.
<b>Effektmål</b>	<b>Responsrate</b> <b>Sygdomskontrolrate</b> (DCR; responsrate + stabil sygdom (SD)) <b>Responsvarighed</b> (DOR) <b>Progressionsfri overlevelse</b> (PFS) <b>Tid til progression</b> (TTP) <b>Samlet overlevelse</b> (OS) <b>Tid til næste behandling</b> (TTNT) <b>Sikkerhed</b>	Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi OS, livskvalitet og PFS anses for dækkende for evalueringen af effekt.	Effektmålet PFS og OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse og EQ-5D-5L-besvarelser fra litteraturen benyttes desuden til at estimere HRQoL anvendt til at udregne QALY. Øvrige effektmål indgår ikke i analysen.

### 2.3.1 Population

Tabel 4. Baselinekarakteristika for L-MIND

	L-MIND
	Tafasitamab i kombination med lenalidomide (N=81, patients in safety population)
Median alder (spænd):	72 (62-76)



		L-MIND
		Tafasitamab i kombination med lenalidomide
		(N=81, patients in safety population)
Kvinder, n (%)		37 (46)
Ann-Arbor Stadie (n [%])	I/II	n/a
	III/IV	n/a
ECOG performance status, n (%)	0	29 (36)
	1	45 (56)
	2	7 (9)
Refraktære til sidste tidligere behandling (n [%])	Ja	36 (44)
	Nej	45 (56)
ASCT (n [%])	Ja	9 (11)
	Nej	72 (89)
Antal tidligere systemiske behandlingslinjer (n [%])	1	40 (50)
	2	35 (43)
	3	5 (6)
	2/3	n/a
	4	1(1)
	Median (spænd)	2 (1-4)
Relaps efter første behandlingslinje (n [%])	Relaps ≤ 12 måneder	n/a
	Relaps > 12 måneder	n/a
	Manglende data	n/a
Forhøjet LDH (>ULN) (n [%])	Ja	45 (56)
	Nej	36 (44)
	Ja	n/a



		L-MIND
		Tafasitamab i kombination med lenalidomide
		(N=81, patients in safety population)
Neutropeni (cut-off <math>1.5 \times 10^9/L</math>) (n [%])	Nej	n/a
Anæmi (cut-off Hb <math><10 \text{ g/dL}</math>) (n [%])	Ja	n/a
	Nej	n/a
Primært refraktære (n [%])	Ja	15 (19)
	Nej	66 (81)

Det fremgår af eksklusionskriterierne i L-MIND, at patienter med primært refraktært DLBCL samt patienter med kromosomale forandringer i generne: *MYC*, *BCL2*, and *BCL6* (double-hit/triple-hit) ikke er inkluderet. Disse er patienter med en særligt dårlig prognose. Derudover er der ekskluderet patienter med tidligere kardiovaskulære følgesygdomme samt patienter med tegn på lymfom i hjernen. I studiepopulationen har 36 % af patienterne ECOG-performance score (PS) 0; 56 % har PS 2 og 8 % har PS > 2.

#### Medicinrådets vurdering af population

Studiepopulationen i L-MIND adskiller sig på en hel række prognostiske faktorer fra den danske population af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL, der er uegnet HDT/ASCT. Studiepopulationens almentilstand i L-MIND, målt ved ECOG PS, er bedre end i dansk klinisk praksis, hvor Medicinrådet vurderer, at cirka 20 % af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL, som er uegnet til HDT/ASCT, har PS 3 eller 4. Denne del indgår således ikke i studiepopulationen. Endvidere vurderer Medicinrådet, at færre patienter har en PS på 0 end i L-MIND. Samlet set udgør studiepopulationen derfor en prognostisk bedre gruppe sammenlignet dansk klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at det er en højselekeret gruppe af patienter, der er inkluderet i L-MIND og vurderer, at det kun er halvdelen af de 100 danske patienter om året, der er uegnet til HDT/ASCT, der ville kunne leve op til in- og eksklusionkriterierne i L-MIND.

Det betyder samlet set, at studiepopulationen ikke svarer til den danske patientpopulation, og der dermed er stor risiko for, at L-MIND overestimerer effekten i forhold til en dansk relevant patientpopulation.

#### 2.3.2 Intervention

Tafasitamab administreres intravenøst. Den anbefalede dosis af tafasitamab er 12 mg pr. kg legemsvægt administreret i cyklus af 28 dage i henhold til følgende skema:



- Cyklus 1: Administreres IV på dag 1, 4, 8, 15 og 22 af cyklus.
- Cyklus 2 og 3: Administreres IV på dag 1, 8, 15 og 22 i hver cyklus.
- Cyklus 4 indtil sygdomsprogression: Administreres IV på dag 1 og 15 i hver cyklus.

Lenalidomid administreres oralt i en startdosis på 25 mg på dag 1 til 21 i hver behandlingscyklus i maksimalt 12 behandlingscykluser.

Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 % for tafasitamab og 93 % for lenalidomid.

#### **Medicinerådets vurdering af intervention**

Medicinerådet vurderer, at den anvendte RDI er overestimeret ift. anvendelse af lenalidomid i dansk klinisk praksis. Patienterne reduceres i praksis i højere grad: 50-75 %. Medicinerådet anvender en RDI på 75 % og udfører en følsomhedsanalyse på 50 %.

#### **2.3.3 Komparator**

Rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin som intravenøs administration.

Dag 1: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, 90 minutters infusion, gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, 100 minutters infusion og oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, 2 timers infusion.

Behandlingscyklus gentages hver 15. dag.

Ansøger antager en RDI på 100 % for R-GemOx.

#### **Medicinerådets vurdering af komparator**

Medicinerådet vurderer, at den anvendte RDI er overestimeret ift. anvendelse af R-GemOx i dansk klinisk praksis. Patienterne reduceres i praksis i højere grad: 75-80 %.

Derudover bemærker Medicinerådet, at der i dansk klinisk maksimalt gives 6-8 serier af R-GemOx.

#### **2.3.4 Effektmål**

Virksomheden har indsendt data for responsrate, sygdomskontrolrate (DCR; responsrate + stabil sygdom (SD)), responsvarighed (DOR), progressionsfri overlevelse, tid til progression (TTP), samlet overlevelse (OS), tid til næste behandling (TTNT) og sikkerhed.

#### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi OS, livskvalitet og PFS anses for dækkende for evalueringen af effekt. Livskvalitet er dog hverken undersøgt i L-MIND eller RE-MIND2 og derfor er livskvalitet ikke inkluderet i det foreliggende datagrundlag.



## 2.4 Sammenligning af effekt

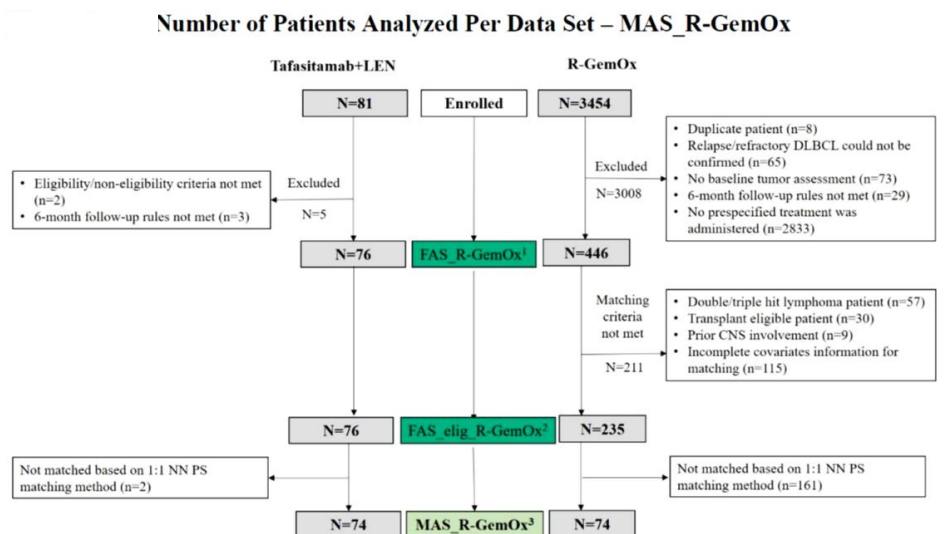
### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har sammenlignet patienter i L-MIND, der har modtaget tafasitamab i kombination med lenalidomid med en matchet ekstern kohorte af patienter fra en retrospektiv observationel undersøgelse kaldet RE-MIND2. Patienterne i RE-MIND2 havde modtaget rituximab i kombination med gemcitabin og oxaliplatin (R-GemOx). RE-MIND2 er beskrevet i *data on-file* i en *clinical study report*.

Ansøgers analyse er en uforankret indirekte sammenligning. I en uforankret indirekte sammenligning er det afgørende, at der justeres for samtlige prognostiske faktorer samt effektmodifikatorer således, at studiepopulationerne, der skal sammenlignes, er balanceret på disse faktorer. Hvis der er forskel i fordelingen af prognostiske faktorer og effektmodifikatorer, vil der introduceres bias, og den korrekte behandlingseffekt af intervention kan således ikke identificeres.

I RE-MIND2 har ansøger matchet patienter, der har modtaget R-GemOx med patienter fra L-MIND. Matchingen er foretaget på propensity scores ved hjælp af *1:1 Nearest Neighbour (1:1 NN) matching methodology*. Se figur 1. Vellykket matching indebærer, at den standardiserede gennemsnitlige forskel (SMD)  $\leq 0,2$  for alle relevante kovariater.



Abbreviations: CNS = central nervous system; FAS = Full Analysis Set; LEN = lenalidomide; MAS = Matched Analysis Set; N = total number of patients in that cohort; n = number of patients with non-missing values for that variable; NN = nearest neighbor; Ob-FAS = Observational Full Analysis Set; PS = propensity score; R/R DLBCL = relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; R-GemOx = rituximab + gemcitabine + oxaliplatin.

<sup>1</sup> FAS\_R-GemOx included patients from the Ob-FAS of the corresponding pre-specified treatment (R-GemOx) and patients from the L-MIND study who received at least one dose of tafasitamab and one dose of LEN with a minimum of 6 months follow-up. The eligibility/non-eligibility criteria were also applied to the L-MIND patients prior to their inclusion in the FAS.

<sup>2</sup> FAS\_elig\_R-GemOx included the Full Analysis Set of patients eligible for matching for R-GemOx as pre-specified treatment.

<sup>3</sup> MAS\_R-GemOx included 1:1 matched patients from the L-MIND study and R-GemOx as pre-specified treatment.

Figur 1. Oversigt over matching i RE-MIND2



I RE-MIND2 er den retrospektive observationelle kohorte, der har modtaget R-GemOx, matchet op mod studiepopulationen fra L-MIND, hvor matchingen er baseret på propensity scores. Propensity scoren er sandsynligheden for at en patient får en given behandling. I den statistiske model, der bruges til at estimere propensity scores er følgende variable inkluderet:

1. Antal modtagne behandlingslinjer (1. vs. 2-3)
2. Ann Arbor Stadie (I/II vs. III/IV)
3. Alder (< 70 år vs. ≥ 70 år)
4. Primært refraktær historik (Ja vs. Nej)
5. Refraktære overfor seneste behandling (Ja vs. Nej)
6. Tidligere HDT/ASCT (Ja vs. Nej)
7. Forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) (LDH > ULN vs. LDH ≤ ULN)
8. Neutropeni (ANC <  $1,5 \times 10^9/L$  vs. ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ )
9. Anæmi (Hæmoglobin < 10 g/dL vs. Hæmoglobin  $\geq 10$  g/dL)

Ansøger bemærker, at der ikke er matchet på ECOG-performance score (PS) samt International Prognostic Index (IPI), og at det i forhold til PS skyldes, at der manglede data på mange af patienterne i kohorten, og at det ville resultere i en lille matchet population og utilstrækkelig statistisk styrke.

Ansøger har vedlagt en sensitivitetanalyse, hvor de matcher på 11 kovariater. Her matches der på 8 ud af de 9 kovariater listet ovenfor, men hvor "primær refraktær historik" erstattes med: "primær progressiv historik": (Ja vs. Nej); og "tidlig relaps historik" (progression inden 6 måneder) (Ja vs. Nej). Derudover tilføjes ECOG PS (0-1 vs. 2). Som følge af manglende oplysningen inkluderes i alt 59 patienter fra L-MIND som matches med patienter fra kohorten behandlet med R-GemOx som i hovedanalysen.

#### **Medicinrådets vurdering af analysemetode**

Medicinrådet vurderer, at der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase II-studie med et retrospektivt observationelt studie. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra et klinisk studie og registerdata (*real world evidence*) som vanskeliggør sammenligning. Derudover vurderer Medicinrådet, at væsentlige prognostiske variable er udeladt ved ansøgers matching. Det drejer sig om patientens almentilstand beskrevet ved performance score samt stadiet ved IPI. Andre prognostiske variable som *cell type of origin* og knoglemarvsinfiltration er der ej heller matchet på. Medicinrådet vil inddrage sensitivitetanalysen, hvor der er matchet på 11 kovariater, men bemærker, at der stadig gælder mange af de samme forbehold, samt at studiepopulationen i sensitivitetanalysen reduceres yderligere fra 74 patienter til 59 patienter.

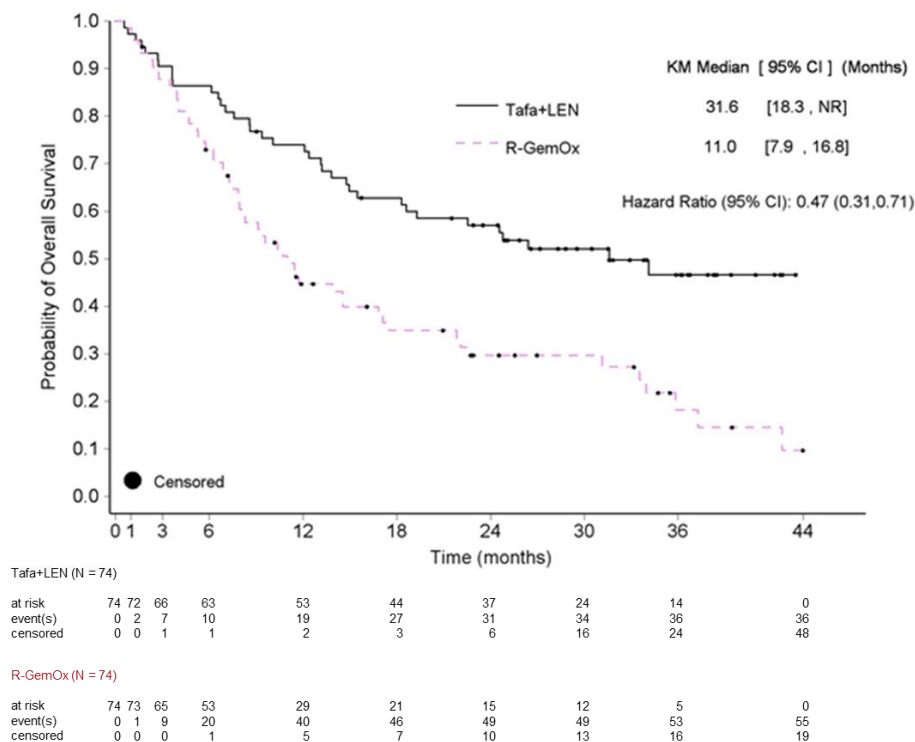


## 2.4.2 Samlet Overlevelse (OS)

Data fra ansøger viser, at patienter behandlet med tafasitamab i kombination med lenalidomid fra L-MIND studiet har en median overlevelse på **31,6 måneder** (95 % CI: 18,3 ; NE). I den matchede R-GemOx behandlingskohorte fra RE-MIND2 er den mediane overlevelse **11,0 måneder** (95 % CI: 7,9; 16,8). Det giver en forskel i median overlevelse på 20,6 måneder. Hazard ratio for død er 0,47 (95 % CI: 0,31; 0,71). Se figur 2.

I ansøgers sensitivitetsanalyse, hvor der er matchet på 11 kovariater (beskrevet i afsnit 2.4.1), er den mediane overlevelse for patienter behandlet med tafasitamab i kombination med lenalidomid (n=59) **24,8 måneder** (95 % CI: 13,8; NE) og tilsvarende i den matchede R-GemOx behandlingskohorte (n=59) er OS **11,0 måneder** (95 % CI: 7,0; 14,6). På baggrund af punktestimerne giver det en forskel i median overlevelse på 13,8 måneder. Konfidensintervallerne i sensitivitesanalysen overlapper hinanden, og forskellen er derfor ikke statistisk signifikant.

I alt var der 36 OS-hændelser (36/74) i tafasitamab + lenalidomid-armen vs. 55 (55/74) i R-GemOx-armen i løbet af opfølgningstiden på 42,7 måneder i L-MIND.



**Figur 2. OS KM-estimer for subgruppe af L-MIND patienter matchet med den observationelle kohorte af patienter behandlet med R-GemOx.**

### Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinrådet vurderer, at der er meget stor usikkerhed omkring OS-estimerne i ansøgers analyse. Det skyldes usikkerhederne forbundet med den indirekte uforankrede sammenligning, som Medicinrådet har vurderet mangler at justere for vigtige prognostiske faktorer og effektmodifikatorer. Det tilfører yderligere usikkerhed til



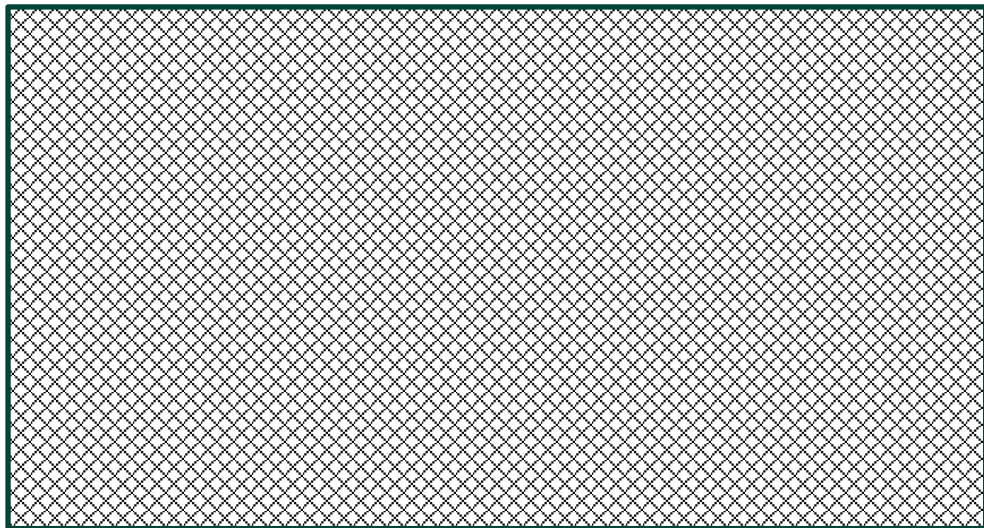
estimerne fra ansøgers analyse, at sensitivitetsanalysen (hvor der justeres for 11 kovariater) resulterer i en markant mindre forskel i median overlevelse på 13,8 måneder, som ikke er statistisk signifikant vs. de 20,6 måneder i ansøgers hovedanalyse.

Overførbareheden af effekttestimatet på OS vanskeliggøres af, at studiepopulationen i L-MIND i et betydeligt omfang afviger fra den danske patientpopulation. Se afsnit 2.3.1.

#### **Overlevelsesdata i den sundhedsøkonomiske analyse**

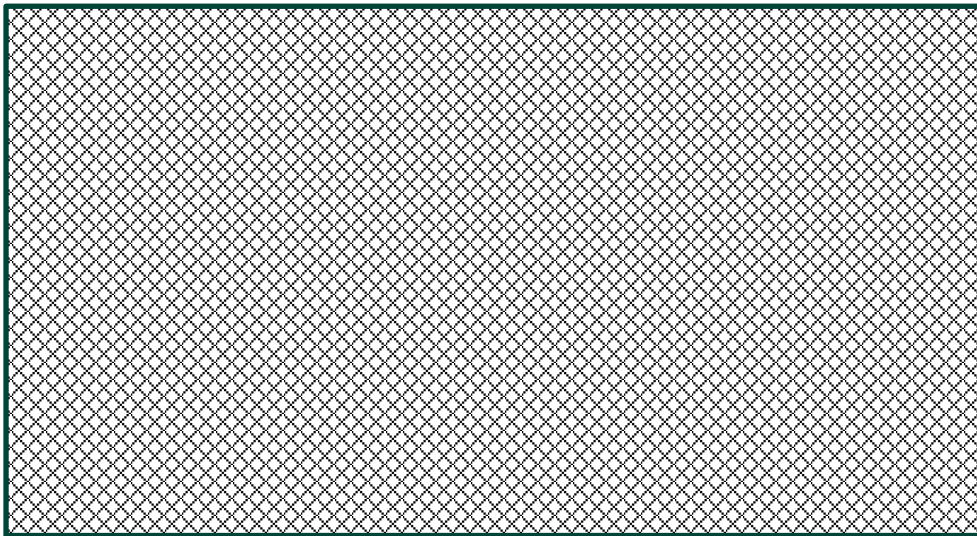
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tafasitamab i kombination med lenalidomid er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af hazard-funktionerne samt Schoenfeld-residualerne, at OS for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx ikke overholder antagelsen om proportional hazard. Ansøger vælger på den baggrund at estimere og ekstrapolere OS for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx separat.

Ansøger har testet standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS. Ansøger har valgt at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere OS for både tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx, se Figur 3 og Figur 4. Ansøger vurderer, at den log-normale fordeling er mest plausibel, da den har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller samt har det bedste visuelle fit til det observerede data. Ansøger præsenterer hazard-funktionerne for både tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx, men anvender ikke hazard-funktionerne som argumentation for deres valg af parametrisk funktion.



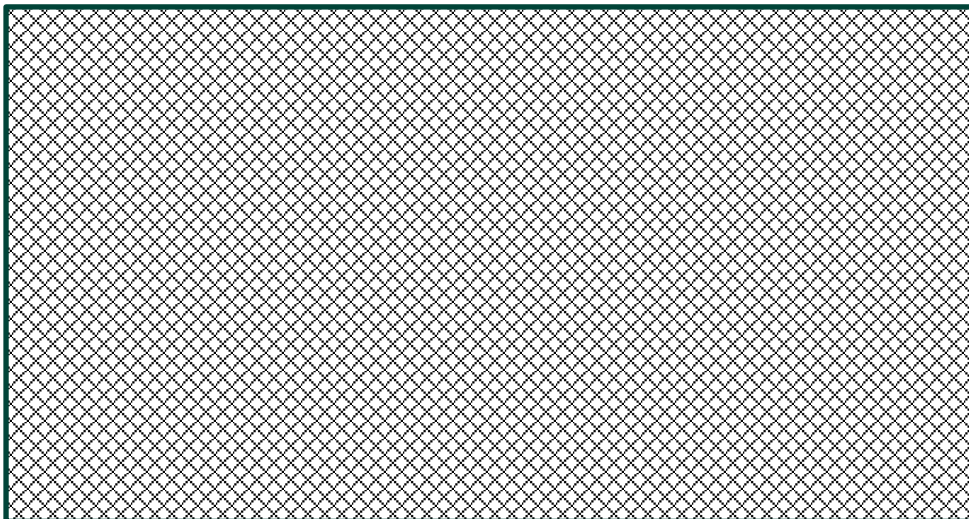
**Figur 3. Ekstrapoleringer af OS for tafasitamab i kombination med lenalidomid**





**Figur 4. Ekstrapoleringer af OS for rituximab, gemcitabin og oxaliplatin**

Derudover vælger ansøger at justere OS-kurverne for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx for mortaliteten i baggrundsbefolkningen, så patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen. Se Figur 5 for log-normal fordelingen for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx justeret for mortaliteten i baggrundsbefolkningen.



**Figur 5. Estimerede og ekstrapolerede OS for tafasitamab i kombination med lenalidomid samt R-GemOx anvendt i ansøgers model**

Den gennemsnitlige og estimerede mediane overlevelse baseret på de justerede ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 5.



**Tabel 5. Ansøgers antagelse vedr. den mediane og gennemsnitlig OS**

Behandling	Median fra studie [måneder]	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [år] (måneder)
Tafasitamab i kombination med lenalidomid	31,6*	■	■
R-GemOx	11,0**	■	■

\*Median overlevelse rapporteret i L-MIND-studiet. \*\*Median overlevelse rapporteret i RE-MIND2-studiet.

Ansøger forholder sig til den eksterne validitet af OS-data ved at sammenligne 2- og 5-års OS-data fra modellen med Mounier et al. [5], der præsenteres i Tabel 6. Ansøger præsenterer, at dette indikerer, at modellen underestimerer overlevelsen af patienterne, der behandles med R-GemOx, ift. eksterne data punkter.

**Tabel 6. Landmark værdier fra modellen op mod Mounier et al.**

Studie	2-års OS	5-års OS
Modellen – log normal	28 %	9 %
Mounier et al.	36 %	14 %

#### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse**

Medicinerådet vurderer, at der er meget stor usikkerhed omkring datagrundlaget, der ligger til grund for det ekstrapolerede data i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 2.4.2.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af ekstrapolering for tafasitamab i kombination med lenalidomid er betydeligt overestimeret og ikke er genkendelig fra dansk klinisk praksis. Den kliniske forventning til patienterne i dansk klinisk praksis er derfor ikke repræsenteret blandt ansøgers præsenterede ekstrapoleringer, som vurderes at være overestimeret. Ved at sammenligne OS-data fra en tidligere vurdering til samme patientpopulation, *polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab*. Her nedjusterede Medicinerådet ansøgers indsendte estimat for OS og vurderede, at en gennemsnitlig overlevelse på ■■■■■ virkede mere realistisk. På baggrund af denne beslutning vurderer Medicinerådet, at den eksponentielle funktion, den mest konservative, præsenterer det mest realistiske scenarie for patientpopulationen. Derved nedjusteres den gennemsnitlige overlevelse fra ■■■■■ til ■■■■■, se Tabel 7.

Medicinerådet accepterer ansøgers valg af ekstrapolering for R-GemOx, da det repræsenterer dansk klinisk praksis.



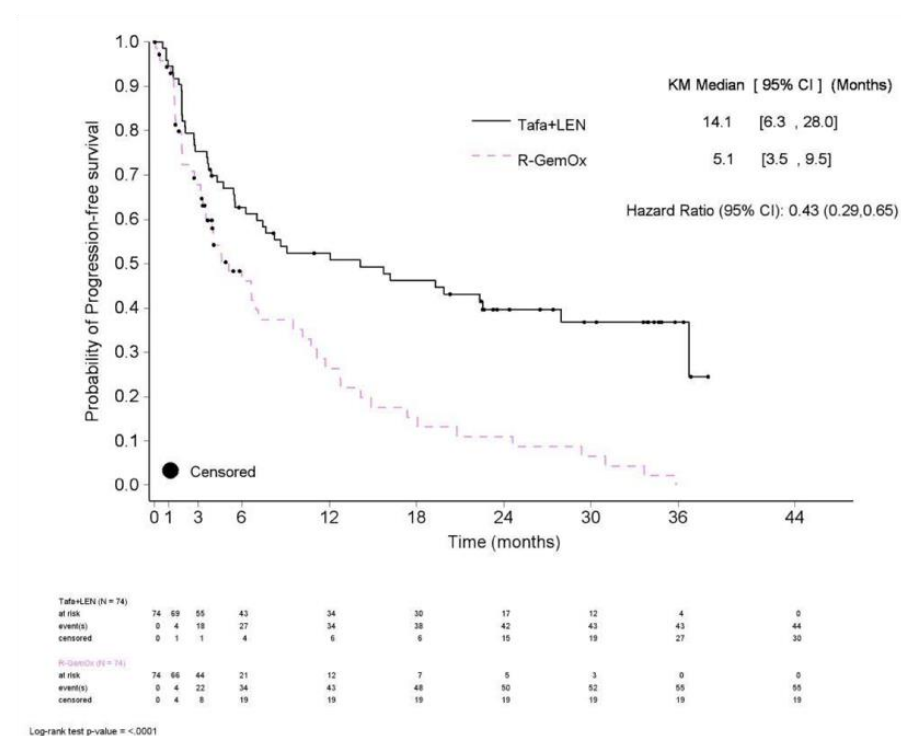
Tabel 7. Medicinrådets mediane og gennemsnitlig OS i den sundhedsøkonomiske model

Behandling	Median fra studie [måneder]	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [år] (måneder)
Tafasitamab i kombination med lenalidomid	31,6*	■	■
R-GemOx	11,0**	■	■

\*Median overlevelse rapporteret i L-MIND-studiet. \*\*Median overlevelse rapporteret i RE-MIND2-studiet.

### 2.4.3 Progressionsfri Overlevelse (Progression free survival (PFS))

Data fra ansøger viser, at patienter behandlet med tafasitamab i kombination med lenalidomid fra L-MIND studiet har en median PFS på **14,1 måneder** (95 % CI: 6,3; 28,0). I den matchede R-GemOx behandlingskohorte fra RE-MIND2 er den mediane PFS **5,1 måneder** (95 % CI: 3,5; 9,5). Det giver en forskel i median PFS på 9,0 måneder. Hazard ratio for progression eller død er 0,43 (95 % CI: 0,29; 0,65).



Figur 6. PFS KM-estimer for subgruppe af L-MIND patienter matchet med den observationelle kohorte af patienter behandlet med R-GemOx

I ansøgers sensitivitetsanalyse, hvor der er matchet på 11 kovariater (beskrevet i afsnit 2.4.1), er median PFS for patienter behandlet med tafasitamab i kombination med lenalidomid (n=59) **9,1 måneder** (95 % CI: 5,5; 28,0) og tilsvarende i den matchede R-



GemOx behandlingskohorte (n=59) er PFS **4,0 måneder** (95% CI: 2,7; 4,6). På baggrund af punkttestimaterne giver det en forskel i median PFS på 5,1 måneder.

I alt var der 44 hændelser med progression eller død (44/74) i tafasitamab + lenalidomid-armen vs. 55 (55/74) i R-GemOx-armen i løbet af opfølgningstiden på 33,9 måneder i L-MIND.

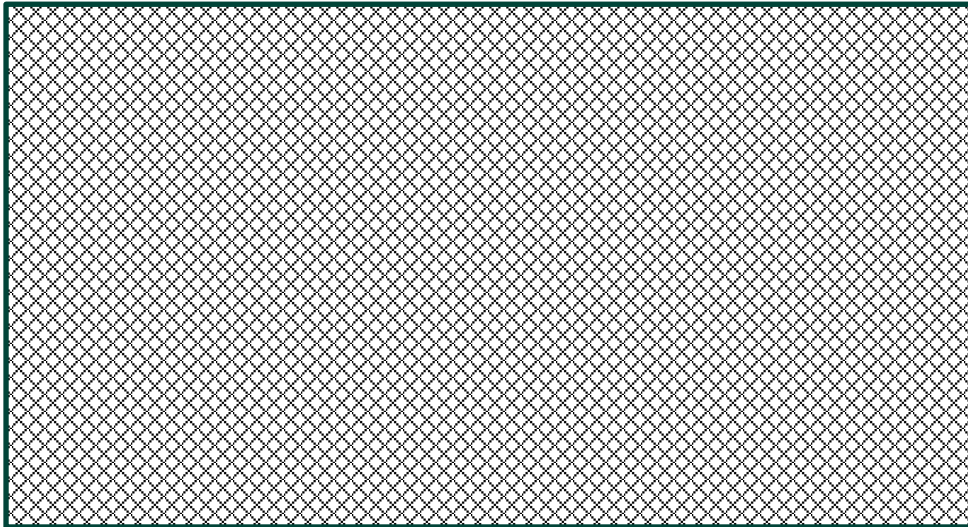
#### **Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse**

Medicinrådet vurderer, at der gælder de samme forhold mht. usikkerhed for PFS som for OS (afsnit 2.4.2). Ligeledes tilføjer det yderligere usikkerhed til estimerne fra ansøgers analyse, at sensitivitsanalysen (hvor der justeres for 11 kovariater) resulterer i en markant mindre forskel i median PFS på 5,1 måneder vs. de 9,0 måneder i ansøgers hovedanalyse.

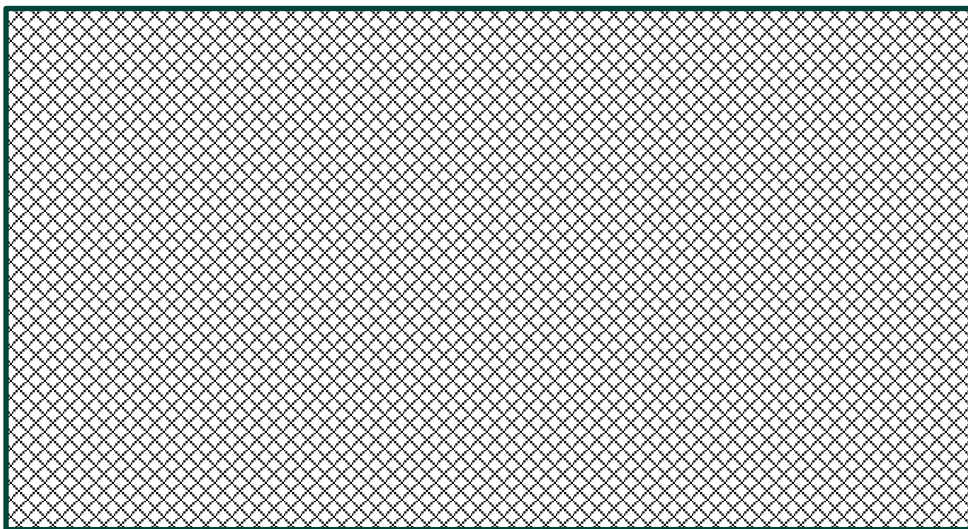
#### **Progressionsfri overlevelses i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tafasitamab i kombination med lenalidomid er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af hazard-funktionerne samt Schoenfeld-residualerne, at PFS for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx ikke overholder antagelsen om proportional hazard. Ansøger vælger på den baggrund at estimere og ekstrapolere PFS for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx separat.

Ansøger har testet standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS. Ansøger har valgt at anvende den parametriske fordeling generaliseret gamma for tafasitamab i kombination med lenalidomid og den eksponentielle fordeling for R-GemOx, se Figur 7 og Figur 8. Ansøger vurderer, at den parametriske fordeling generaliseret gamma er mest plausibel for tafasitamab i kombination med lenalidomid, da den har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller samt det bedste visuelle fit til det observerede data. Ansøger vurderer, at den eksponentielle fordeling er mest plausibel for R-GemOx, da den har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller samt det bedste visuelle fit til det observerede data.



Figur 7. Ekstrapoleringer af PFS for tafasitamab i kombination med lenalidomid



Figur 8. Ekstrapoleringer af PFS for rituximab, gemcitabin og oxaliplatin

Tabel 8. Ansøgers antagelse vedr. median og gennemsnitlig PFS

Behandling	Median fra L-MIND [måneder]	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [år] (måneder)
Tafasitamab i kombination med lenalidomid	14,1	■	■
R-GemOx	5,1	■	■



### Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

Medicinerådet vurderer, at der er meget stor usikkerhed omkring datagrundlaget, der ligger til grund for det ekstrapolerede data i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 2.4.2.

Medicinerådet vurderer, at det er rimeligt at anvende den generaliserede gamma-funktionen til at ekstrapolere på baggrund af den tilgængelige data ud fra et statistisk perspektiv alene. Dog vurderer Medicinerådet, at der stor usikkerhed forbundet med kurverne, der ikke repræsenterer dansk klinisk praksis, se tidligere argumentation for samlet overlevelse i afsnit 2.4.2. Medicinerådet anvender den eksponentielle funktion, der i højere grad repræsenterer dansk klinisk praksis.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af ekstrapolering for R-GemOx repræsenterer dansk klinisk praksis, hvorfor Medicinerådet accepterer ansøgers valg. Se Tabel 99.

**Tabel 9. Medicinerådets median og gennemsnitlig PFS i den sundhedsøkonomiske model**

Behandling	Median fra L-MIND [måneder]	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [år] (måneder)
Tafasitamab i kombination med lenalidomid	14,1	■	■
R-GemOx	5,1	■	■

### 2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke opsamlet i hverken L-MIND studiet, ej heller i det observationelle RE-MIND2 studie.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har indleveret sikkerhedsdata for tafasitamab i kombination med lenalidomid på baggrund af opgørelser over uønskede hændelser fra L-MIND. Sikkerhedsdata for R-GemOx er ikke opgjøret i REMIND2 udover behandlingsstop som følge af uønskede hændelser. Ansøger har suppleret med sikkerhedsdata på R-GemOx fra Cazelles et al. [7] og Mounier et al. [5]. Sammenligningen af sikkerhed er en kvalitativ vurdering på baggrund af det tilgængelige datagrundlag for bivirkningsprofilerne for tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx.

I L-MIND blev der rapporteret grad  $\geq 3$  uønskede hændelser hos 77,8 % af patienterne, der havde modtaget tafasitamab i kombination med lenalidomid. Heraf var neutropeni den mest almindelige uønskede hændelse og rapporteret hos 49,4 % af patienterne. Øvrige hæmatologiske uønskede hændelser inkluderer: trombocytopeni (17,3 %), leukopeni (11,1 %) og anæmi (7,4 %). Derudover blev der rapporteret grad  $\geq 3$  infektioner hos 29,6 % af patienterne og grad  $\geq 3$  hjerteforstyrrelser hos 9,9 % af patienterne i L-MIND.



53,1 % af patienter i L-MIND oplevede alvorlige uønskede hændelser, hvoraf de mest hyppige var lungebetændelse (8,6 %) og febril neutropeni (6,2 %).

Permanent seponering af tafasitamab på grund af bivirkninger forekom hos 24,7 % af patienterne. Hyppigheden af dosisændring eller afbrydelse på grund af bivirkninger var 65 %. Til sammenligning er det beskrevet [7], at 10 % af patienter, der behandles med R-GemOx, seponerer behandling som følge af uønskede hændelser.

De mest almindelige uønskede hændelser i studiet af Mounier et al.[5] (n=49) var hæmatologiske, hvoraf 73 % af patienterne behandlet med R-GemOx i studiet oplevede grad  $\geq 3$  neutropeni. Grad  $\geq 3$  infektiøse hændelser blev observeret i 22 % af behandlingsserierne.

### ***Uønskede hændelser ved behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid af særlig betydning for patienter eller behandlere***

#### **Infektioner**

I L-MIND forekom infektioner hos 73 % af patienterne. Forekomsten af grad 3 eller 4 infektioner var 28 %. De hyppigst rapporterede infektioner af grad  $\geq 3$  var lungebetændelse (7 %), luftvejsinfektioner (4,9 %), urinvejsinfektioner (4,9 %) og sepsis (4,9 %). Infektionen var dødelig hos  $< 1$  % af patienterne (lungebetændelse) inden for 30 dage efter sidste behandling. Infektioner førte til dosisafbrydelse af tafasitamab hos 27 % af patienterne og behandlingstop hos 4,9 %.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for sammenligning af sikkerhed er meget usikkert på pga. det overordnede design, hvor et enkeltarmet open-label fase II-studie sammenlignes med en retrospektiv observationel kohorte. Der er relativt få patienter inkluderet i sikkerhedsanalyserne, og i L-MIND var median behandlingstid 6,2 måneder, hvilket betyder, at få patienter modtog langtidsbehandling. Det bidrager med yderligere usikkerhed.

Medicinrådet bemærker, at det i tafasitamabs european public assessment report (EPAR) anbefales, at der udføres yderligere protokollert klinisk forsøg med tafasitamab i kombination med lenalidomid for at adressere manglende sikkerhedsdata forbundet med tafasitamabs betingede EMA-godkendelse.

Medicinrådet kan ikke på det foreliggende datagrundlag vurdere, hvorvidt sikkerhedsprofilen er bedre eller dårligere for tafasitamab i kombination med lenalidomid sammenlignet med R-GemOx. Den kliniske erfaring er, at toksiciteten uanset behandling primært afhænger af patientens bagvedliggende tilstand.

#### **2.5.1 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed**

Medicinrådet vurderer, at der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase II-studie med et retrospektivt observationelt studie. Se afsnit 2.4.1. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra et klinisk studie og registerdata (real world evidence), som vanskeliggør sammenligningen. Derudover vurderer Medicinrådet, at væsentlige prognostiske variable er udeladt ved



ansøgers matching i den indirekte sammenligning. Derved udgør det helt overordnede design en grundlæggende usikkerhed i ansøgningen. Dette understreges af, at ansøgers sensitivitsanalyse, hvor der er matchet på 11 kovariater i stedet for 9 kovariater, resulterer i markant mindre forskelle i median overlevelse og PFS.

Registreringsstudiet for tafasitamab L-MIND er et enkeltarmet open-label fase II-studie med relativt få inkluderede patienter. Det, vurderer Medicinrådet, er et meget usikkert grundlag for en omkostningseffektivitetsanalyse.

Endvidere er det en højselekeret gruppe af patienter, der er inkluderet i L-MIND, og Medicinrådet vurderer, at det kun er halvdelen af de 100 danske patienter om året, der er uegnet HDT/ASCT, der ville kunne leve op til in- og eksklusionskriterierne i L-MIND. Det betyder at, der er stor risiko for, at L-MIND overestimerer effekten i en dansk relevant patientpopulation.

### 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid sammenlignet med kombinationskemoterapi, R-GemOx til 2. linjebehandling af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL.

Ansøger har valideret en række antagelser og modelinputs med én dansk kliniker



Analysen er baseret på L-MIND- og RE-MIND2-studiet. Der anvendes således PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 4.7.

#### 3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 35 år og en cyklus varighed på 28 dage. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*.

##### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet reducerer tidshorisonten til 25 år, da alle patienter er døde inden for 25 år, og en længere tidshorisont ikke bidrager med yderligere information om direkte og indirekte forskelle i effekter og omkostninger mellem tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx.

#### 3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL. De tre helbredstilstande i modellen er følgende:





**Progressionsfri sygdom:** Patienter har ikke dokumenteret progression og behandles med 2. linjebehandling, herunder tafasitamab i kombination med lenalidomid eller kombinationskemoterapi, R-GemOx.

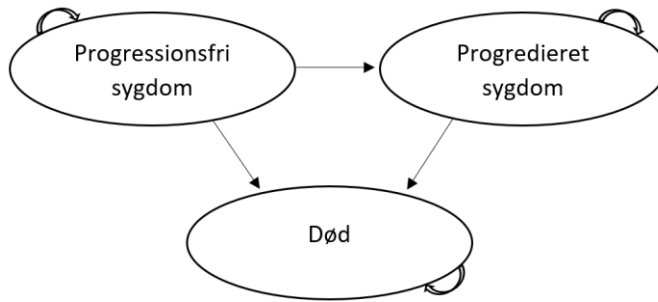
**Progredieret sygdom:** Patienter har dokumenteret progression og behandles med 3. linjebehandling tilgængelig i dansk klinisk praksis.

**Død:** En absorberende helbredstilstand.

I modellen starter alle patienter i helbredstilstanden progressionsfri sygdom, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra (ekstrapoleret) forløbsdata. Patientens tid i tilstanden progressionsfri sygdom bestemmes ud fra ekstrapoleret PFS-data fra L-MIND-studiet og RE-MIND2-studiet. Fra progressionsfri sygdom kan patienten bevæge sig videre til tilstandene progredieret sygdom og død. Tiden til død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data fra L-MIND- og RE-MIND2-studiet, mens tiden i stadiet progredieret sygdom estimeres ud fra PFS- og OS-data fra L-MIND- og RE-MIND2-studiet, som den andel af patienter, der hverken er i tilstandene progressionsfri sygdom eller død. Fra progredieret sygdom kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra L-MIND- og RE-MIND2-studiet.

På baggrund af KM-data for PFS indsamlet i det kliniske studie, L-MIND, argumenterer ansøger for, at et plateau bemærkes ved 24 måneder for tafasitamab i kombination med lenalidomid, og at der er tale om to grupper af patienter: Patienter, som dør af DLBCL, og patienter, som vil være langtidsoverlevende. Ansøger anvender derfor en *mixture cure rate*-model, som antager, at patienter i PFS efter et bestemt tidspunkt vil kunne betragtes som værende i længerevarende remission. I modellen har ansøger valgt, at tidspunktet, hvor patienter kan betragtes som langtidsoverlevende, er 2 år (transition point). Ansøger antager at andelen af patienter der fortsat er progressionsfri efter 2 år med komplet responsrate betragtes i modellen som langtidsoverlevende (78,6 % af patienterne har opnået komplet respons efter 2 år jf. L-MIND-Studiet). Ansøger anvender derfor en *mixture cure rate*-model, hvor effekten er vedvarende, hvormed patienterne, som er langtidsoverlevende, har en forventet dødelighed som den generelle befolkning og seponerer derpå behandlingen.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 9. Ansøger påpeger, at hver helbredstilstand repræsenterer et tidspunkt i sygdomsforløbet, hvor den sundhedsrelaterede livskvalitet forventes forværret.



**Figur 9. Modelstruktur i ansøgers model**

### Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet accepterer ansøgers valgte modelstruktur og de tilhørende helbredsstadier. Jf. afsnit 2.4.3 vurderer Medicinerådet, at det er acceptabelt at anvende en *mixture cure rate*-model ud fra et statistisk perspektiv alene. Dog vurderer Medicinerådet ud fra et klinisk perspektiv, at det ikke er acceptabelt at antage, at andelen af patienter tilbage ved 2 års PFS-raten med komplet responsrate kan betragtes som langtidsoverlevende, fordi komplet responsrate ikke er en prædikator for mulig længerevarende overlevelse. Ydermere vurderer Medicinerådet, at det ikke er rimeligt at anskue muligheden for langtidsoverlevende på baggrund af L-MIND-studiet med en højselekeret population som ikke kan sammenlignes med patienterne i dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer ikke, at det er muligt at blive kureret ved behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid, hvorfor der i stedet bør argumenteres for, at patienterne opnår sygdomskontrol, fordi risikoen for relaps vil være til stede i populationen. Medicinerådet vurderer derfor, at ansøgers antagelse vedr. langtidsoverlevende ikke er klinisk plausibel på baggrund af det foreliggende data ift. den danske population. Medicinerådet vælger at justere den sundhedsøkonomiske model til ikke at inkludere et kurativt element, og derfor bliver modellen en standard parametriseret model.

Medicinerådet vælger derfor også at ekskludere ansøgers valg vedr. seponering af behandling jf. 2 års PFS-raten ved komplet responsrate. I stedet vil patienterne behandles indtil progression. I Tabel 10 kan forskellen mellem ansøgers og Medicinerådets modelleret gennemsnitlig tid i PFS og OS i den sundhedsøkonomiske analyse.

**Tabel 10. Modelleret gennemsnitlig tid i PFS og OS i den sundhedsøkonomiske analyse**

Behandling	Ansøger		Medicinerådet	
	PFS [år]	OS [år]	PFS [år]	OS [år]
Tafasitamab i kombination med lenalidomid	■	■	■	■
R-GemOx	■	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS)



### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke opsamlet helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i hverken L-MIND eller RE-MIND2. Derfor benytter ansøger litteraturbaseret HRQoL i begge helbredstilstande. Ansøger benytter HRQoL værdier fra en tidligere NICE-vurdering (polatuzumab vedotin i kombination med rituximab og bendamustin til r/r DLBCL-patienter og ikke er kandidater til ASCT [8]), der stammer fra en tidligere NICE-ansøgning, axicabtagene ciloleucel (yescarta) til recidiverende/refraktære DLBCL-patienter efter flere systemiske behandlinger. HRQoL værdierne herfra (ZUMA-1-studiet), er baseret på 34 ud af 111 mulige patienter fra hhv. USA og Israel med en mixed histologi. Det har ikke været muligt at opsamle observationer på de resterende patienter. Patienterne har besvaret HRQoL spørgsmål i form af EQ-5D-5L, hvor de har indleveret 87 besvarelser tilsammen, som udgør HRQoL værdierne.

Ansøger har valgt at stadieinddele HRQoL-værdierne, hvormed det ligner opbygningen i den sundhedsøkonomiske model. De gennemsnitlige værdier for patienter i hhv. progressionsfri overlevelse, relaps og for patienter, der kureres (PFS >2 år), er præsenteret i Tabel 11.

**Tabel 11. Stadie inddelt helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)**

Helbredsstadie	HRQoL	Instrument	Præferencevægte
PFS < 2 år	0,72	EQ-5D-5L	
PFS > 2 år	0,72	EQ-5D-5L	NICE – TA649
PD	0,65	EQ-5D-5L	

Ansøger har inkluderet ændring i patientens HRQoL i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+ for at reflektere den midlertidige ændring i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. Ansøger antager, at andelen af patienter, der får en af nedenstående bivirkninger, oplever en reduceret livskvalitet hen over en periode, vist i Tabel 12. Ansøger benytter litteraturbaseret data for fald i HRQoL og den tilhørende varighed, hvoraf ansøger anvender forskellige kilder. For fald i HRQoL samt varighed for udvalgte bivirkninger, anvender ansøger data fra NICE-vurderingen af polatuzumab vedotin i kombination med rituximab og bendamustin til DLBCL-patienter [8], mens ansøger for resterende bivirkninger anvender data vedr. varighed fra NICE-vurderingen af pixantrone monoterapi til recidiverende/refraktære b-celle non-Hodgkin lymfom patienter [9].

**Tabel 12. Fald i helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) relateret til bivirkninger**

Bivirkninger	Ændring i HRQoL	Fald i HRQoL (dage)	Reference (Ændring i HRQoL)	Reference (Fald i HRQoL i antal dage)
Anæmi	-0,25	16	NICE – TA649	NICE – TA649



Bivirkninger	Ændring i HRQoL	Fald i HRQoL (dage)	Reference (Ændring i HRQoL)	Reference (Fald i HRQoL i antal dage)
Febril neutropeni	-0,15	7,1		NICE - STA414
Hypokaliæmi	-0,09	72		NICE – TA649
Leukopeni	-0,09	14		
Neutropeni	-0,09	15,1		
Pneumoni	-0,20	14,9		NICE - STA414
Trombocytopeni	-0,11	23,2		

#### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet accepterer ansøgers valg om stadietinddelte HRQoL-værdier, hvormed HRQoL er uafhængig af, om patienten får tafasitamab i kombination med lenalidomid eller R-GemOx. Medicinrådet accepterer ansøgers HRQoL-værdier, der stammer fra en tidligere NICE-ansøgning.

Medicinrådet vurderer, at det er problematisk, at det kun er en mindre andel af populationen, der har besvaret spørgeskemaerne. Medicinrådet accepterer ansøgers valg af gennemsnitlige HRQoL-værdier. Medicinrådet vælger at konsolidere de to HRQoL-stadier, *PFS <2* og *PFS >2*, til ét, jf. argumenterne i afsnit 3.2. Dog påpeger Medicinrådet, at modelstrukturens opbygning (relaps/refraktære patienter i samme gruppe) og den tilhørende metode er udfordrende ift. sammenkoblingen til klinisk praksis, fordi patienter, der oplever at være refraktære, forventes at have det dårligere end patienter, der oplever relaps grundet de prognostiske faktorer, dette indebærer.

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. fald i HRQoL samt varigheden heraf, fordi Medicinrådet ikke kan vurdere de konkrete estimater samt finde andet litteratur, der inkluderer alle bivirkninger, fald i HRQoL og varigheden heraf. Ydermere har det lille betydning for den sundhedsøkonomiske analyse. På trods af den begrænsede betydning præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor fald i HRQoL samt varigheden heraf bliver ekskluderet.

### 3.4 Omkostninger

I analysen har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger, patientomkostninger, omkostninger forbundet med efterfølgende behandling og kommunale omkostninger (herunder terminale omkostninger).

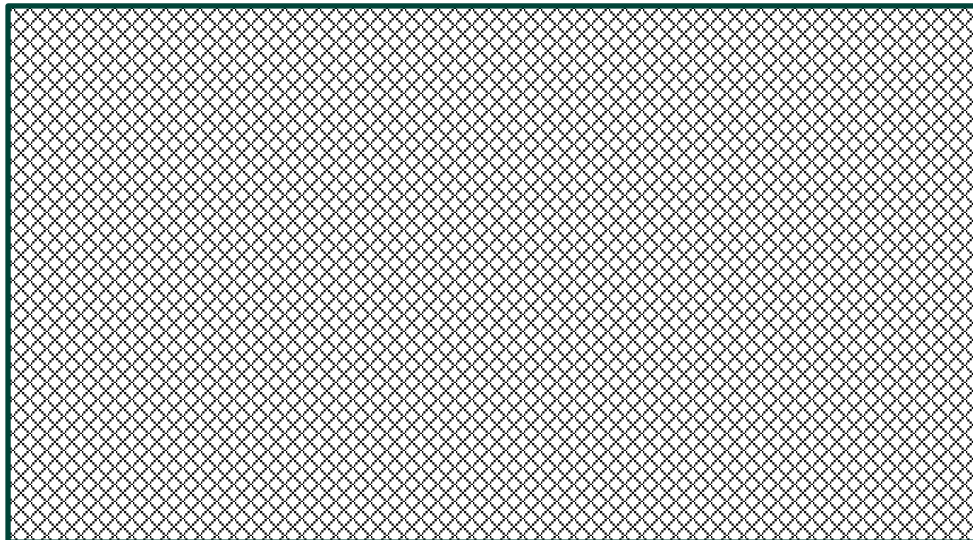


### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

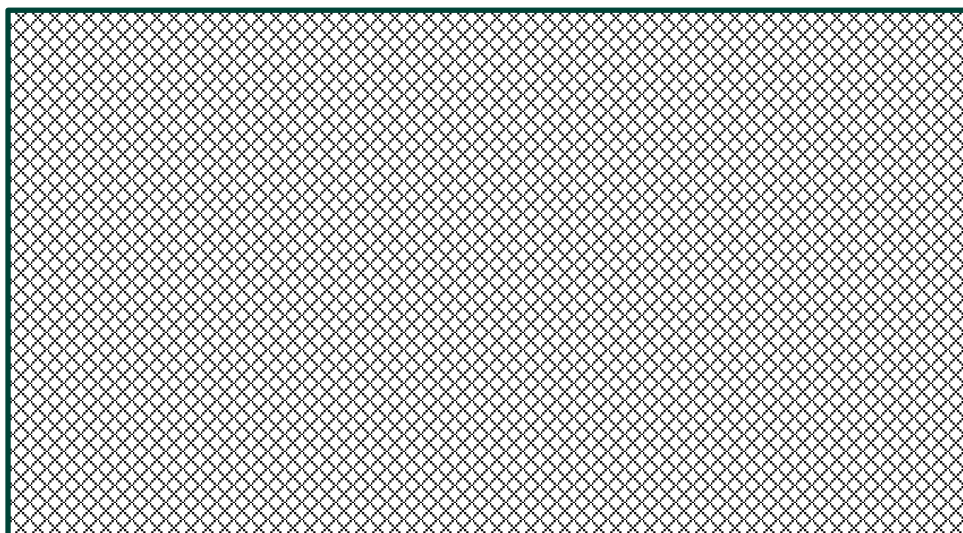
Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og som anvendt i L-MIND-studiet samt RE-MIND2-studiet, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3, og derudover antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på [REDACTED] for tafasitamab og [REDACTED] for lenalidomid.

Ansøger antager, at behandlingens længde for tafasitamab i kombination med lenalidomid følger behandlingens længde fra L-MIND-studiet, hvor opfølgningen i studiet er lang nok til, at alle patienter er stoppet med behandling med lenalidomid, mens opfølgningen i studiet ikke er lang nok til, at alle patienter er stoppet i behandling med tafasitamab monoterapi. For at estimere de samlede omkostninger forbundet med at anvende tafasitamab monoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede behandlingens længde data (TTD: *time to discontinuation*), da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. For R-GemOx antager ansøger, at behandlingens længde følger den opgjorte behandlingens længde fra RE-MIND2-studiet, hvor opfølgningen i studiet er lang nok til, at alle patienter er stoppet på behandlingen. Kaplan-Meier-kurven for behandlingens længde fra L-MIND- og RE-MIND2-studiet er vist i Figur 10.

Ansøger har testet standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD-data og valgt en log-normal fordeling til at ekstrapolere TTD-data for tafasitamab monoterapi. Kaplan-Meier-kurven for behandlingens længde fra L-MIND for tafasitamab og lenalidomid samt de ekstrapolerede kurver er vist i Figur 11.



Figur 10. Kaplan-Meier-kurver over behandlingens længde (TTD: *time to discontinuation*) fra L-MIND og RE-MIND2



**Figur 11. Ekstrapoleringer af behandlingstid (TTD: time to discontinuation) opdelt for tafasitamab og lenalidomid fra L-MIND-Studiet**

**Tabel 13. Behandlingslængde i L-MIND, RE-MIND-2 og i den sundhedsøkonomiske model**

	Median	Gennemsnit
Tafasitamab i kombination med lenalidomid	12 måneder	3,1 år
R-GemOx	3 måneder	3,2 måneder

Ansøger antager, at 70 % af patienterne, der behandles med tafasitamab i kombination med lenalidomid, sideløbende vil modtage paracetamol, antihistamin og methylprednisolon, mens 100 % af patienterne, der behandles med R-GemOx, sideløbende vil modtage de samme førnævnte lægemidler.

For lægemidler doseret efter kropsvægt og kropsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 78,1 kg og en gennemsnitlig BSA på 1,91 m<sup>2</sup> baseret på L-MIND-studiet.

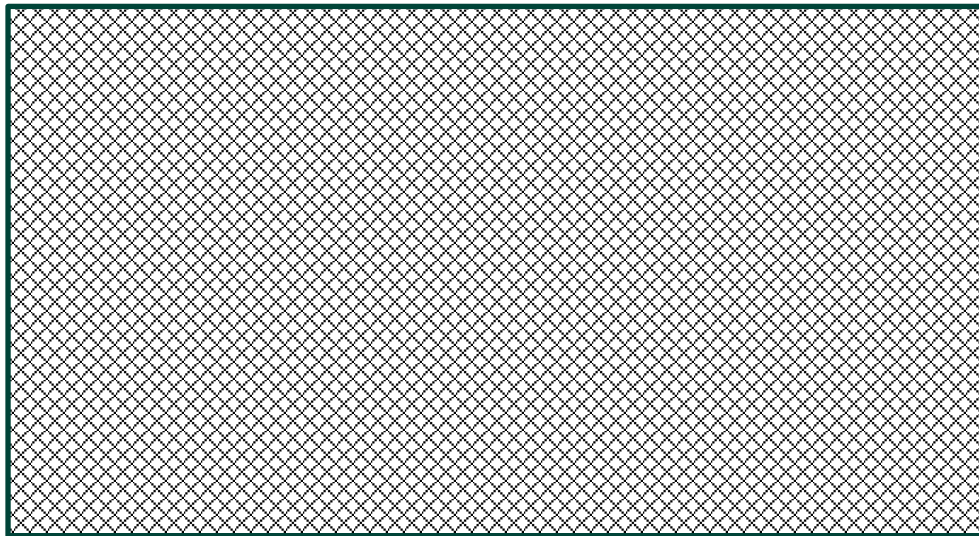
#### **Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger**

Medicinerådet vurderer, at den anvendte RDI for lenalidomid er underestimeret ift. dansk klinisk praksis. Patienterne reduceres i praksis i højere grad: 50-75 %. Medicinerådet anvender en RDI på 75 % og udfører en følsomhedsanalyse på 50 %. Medicinerådet vurderer, at den anvendte RDI for R-GemOx er overestimeret, da patienterne reduceres i praksis i til 75-80 % RDI. Medicinerådet anvender en RDI på 75 % og udfører en følsomhedsanalyse på 100 %.

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. estimering af omkostningerne via KM-data fra RE-MIND2-studiet for R-GemOx og KM-data fra L-MIND-studiet for tafasitamab i



kombination med lenalidomid. Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ekstrapolerede kurver for tafasitamab monoterapi, da alle patienter ikke er stoppet på behandlingen ved studieophør. Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af log-normalfordelingen for tafasitamab overestimerer omkostningerne, da patienterne i modellen behandles i længere tid, end patienterne vil befinde sig i PFS-stadiet. Medicinrådet anvender i stedet den eksponentielle funktion, da den gennemsnitlige behandlingsvarighed i modellen er kortere end den gennemsnitlige tid til progression, hvilket er magen til kurven for behandlingsvarigheden for tafasitamab i L-MIND studiet, der ligger under PFS-kurven, som vist i Figur 12. Ydermere vælger Medicinrådet at udføre en følsomhedsanalyse, hvor Weibull-funktionen anvendes i stedet.



**Figur 12. KM-kurver for behandlingsvarigheden for tafasitamab og lenalidomid samt PFS-kurven**

For patienter, der behandles med tafasitamab i kombination med lenalidomid, ændrer Medicinrådet andelen, der modtager sideløbende behandling til 100 % i stedet for 70 %. Ydermere justerer Medicinrådet andelen, der modtager sideløbende methylprednisolon til 50 % i stedet for 100 %. Medicinrådet vurderer, at patienter, der er i behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid eller R-GemOx, vil have et behov for behandling med G-CSF (filgrastim). Dette behov er gældende for 50 % af patienterne, der modtager tafasitamab i kombination med lenalidomid samt 100 % af patienterne, der modtager R-GemOx.

Filgrastim administreres subkutant op til fem gange hver tredje uge á 5 mg (48 ME/0,5 ml)/kg/døgn. Se Tabel 14 for anvendte lægemiddelpriiser og styrker.

Medicinrådet accepterer ansøgers estimat for kropsvægt og BSA.

**Tabel 14. Anvendte lægemiddelpriiser, SAIP (august 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Tafasitamab	200 mg	1 stk.	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Betinget Pris:				
			■	
Lenalidomid	25 mg	21 stk.	■	Amgros
Rituximab	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Gemcitabin	40 mg/ml	25 ml.	■	Amgros
Oxaliplatin	5 mg/ml	40 ml.	■	Amgros
Paracetamol	500 mg	20 stk.	■	Amgros
Methylprednisolon	40 mg/ml	1 stk.	■	Amgros
Antihistamin	100 mg	125 stk.	■	Amgros
Filgrastim	48 ME/0,5ml	5 stk.	XXXX	Amgros

### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

#### Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemiddeladministration for de behandlinger, der administreres ved infusion, mens lægemidler, der administreres oralt, ikke genererer nogle omkostninger i modellen. Frekvensen af administrationsbesøgene er i modellen baseret på produktresuméet for hvert lægemiddel, herunder administreres tafasitamab 5 gange i cyklus 1, 4 gange i cyklus 2-3 og 2 gange fra cyklus 4 til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. For rituximab, gemcitabin og oxaliplatin, der administreres det én gang hver 15. dag i op til 8 cykler. For patienter der behandles med lenalidomid, der administreres det én gang dagligt i 21 dage i alle cykler indtil behandlingstop efter cyklus nummer 12. Ansøger værdisætter ressourceforbruget, som er forbundet med et administrationsbesøg i ambulatoriet, med en DRG-takst, se Tabel 15.

For sideløbende behandling der administreres ved infusion, antihistamin og methylprednisolon, der antager ansøger uafhængigt af behandlingerne, at patienterne skal ind til lægemiddeladministrationen fordi det administreres ved infusion.

**Tabel 15. Anvendte enhedsomkostning til infusion af lægemiddel**

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg med infusion af lægemiddel	3.225	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 17MA98





### Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger i forbindelse med patienter, der modtager behandling i.v. herunder, tafasitamab, rituximab, gemcitabin, oxaliplatin.

For de lægemidler der administreres sideløbende med tafasitamab i kombination med lenalidomid og R-GemOx, herunder antihistamin og methylprednisolon, der vurderer Medicinerådet ikke at ansøgers antagelser er genkendeligt for dansk klinisk praksis, da patienterne vil modtage sideløbende behandling ifm. administration af tafasitamab eller R-GemOx. Derfor ekskluderer Medicinerådet det i analysen.

### Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering bestående af lægekonsultationer og sygeplejebesøg samt en række tests, der var inkluderet i L-MIND-studiet og i NICE ansøgningen vedr. tisagenlecleucel. Ansøger inkluderer ydermere en engangsomkostning, der dækker over konsultationer og blodprøver, der ikke falder rutinemæssigt. Ansøger inkluderer også omkostninger til håndtering af sygdommen, der er baseret på antagelser fra NICE-ansøgningen vedr. polatuzumab vedotin.

### Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger samt omkostninger til håndtering af sygdommen ikke repræsenterer dansk klinisk praksis, fordi de er baseret på L-MIND studiet, der er foregået i Belgien og Frankrig samt NICE-ansøgningen vedr. tisagenlecleucel og polatuzumab vedotin, hvorfor Medicinerådet ekskluderer ansøgers antagelser. Medicinerådet ekskluderer samtidig ansøgers engangsomkostning og præsenterer i stedet et forløb matchende dansk klinisk praksis, der inkluderer konsultationer og PET/CT-scanninger samt flere prøver og test, som LDH-, leverfunktions-, nyrefunktions-, immunglobulins-, kreatin-, leukocyt-, CRP-, sodium-, potassium-, albumin-test. Idet ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger til monitorering, ekskluderer Medicinerådet omkostninger til prøver og test, da de vil være inkluderet i DRG-taksten anvendt som enhedsomkostning for et ambulantly besøg i forbindelse med administration. Se Tabel 16 for inkluderede omkostninger, der indgår i Medicinerådets hovedanalyse.

**Tabel 16. Ressourceforbrug til monitorering pr. år i PFS og PD**

	Frekvens i PFS	Frekvens i PD	Enhedsomkostning [DKK]
Lægekonsultation	6	4	3.225 DRG*: 17MA98
PET-CT	2	2	1.979 DRG: 30PR07

\*Diagnose Relaterede Grupper - Sundhedsdatastyrelsen



### 3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til bivirkninger af grad > 3, som forekom i minimum 5 % af patienterne i L-MIND- og RE-MIND2-studiet. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandling af bivirkningerne.

#### Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet udskifter DRG-taksten for pneumoni, fordi omkostningen ikke afspejler omfanget af behandlingen. I stedet anvender Medicinrådet DRG-taksten 04MA26 svarende til 27.695 DKK (Observation for sygdom i åndedrætsorganerne). De inkluderede bivirkninger samt enhedsomkostninger forbundet hermed ses i Tabel 17.

Tabel 17. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra L-MIND og RE-MIND2

	Tafasitamab i kombination med lenalidomid	R-GemOx	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	7,4 %	33,0 %	6.450	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 17MA98
Febril neutropeni	12,3 %	-	22.419	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 16MA10
Hypokaliæmi	6,2 %	-	3.225	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 17MA98
Leukopeni	11,1 %	-	22.419	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 16MA10
Neutropeni	49,4 %	73,0 %	22.419	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 16MA10
Pneumoni	9,9 %	-	27.695	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 04MA26
Trombocytopeni	17,3 %	23,0 %	22.419	Sundhedsdatastyrelsen (2022). DRG: 16MA03

### 3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager på baggrund af data fra RE-MIND2-studiet, at patienter, der modtager efterfølgende behandling ved relaps på enten tafasitamab i kombination med lenalidomid eller R-GemOx, vil modtage en af behandlingsalternativerne, vist i Tabel 18. Ansøgers kliniske ekspert argumenterer, at det er udfordrende at vurdere, hvordan behandlingsandelen fordeler sig, da mange patienter ikke modtager nogen former for



behandling i 3. linje. Derfor antager ansøger, at det kun er 30 % af de patienter, der progredierer, som vil modtage behandling.

**Tabel 18. Ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling**

	Tafasitamab i kombination med lenalidomid	R-GemOx
Rituximab, gemcitabin & oxaliplatin	5,3 %	0,4 %
Lenalidomid + rituximab	0,0 %	3,6 %
Pixantron	2,6 %	4,3 %
Lenalidomid	0,0 %	2,9 %
Polatuzumab, bendamustin & rituximab	1,3 %	4,0 %
Bendamustin + rituximab	2,6 %	4,3 %
Rituximab	1,3 %	2,0 %
Carboplatin, etoposid, ifosfamid & rituximab	2,6 %	1,1 %
Cyclophosphamid, etoposid, prednison & procarbazin	0,0 %	2,2 %
Cyclophosphamid, doxorubicin hydroxyl & rituximab	0,0 %	0,2 %
Rituximab, dexamethason, cytarabin & Oxaliplatin	5,3 %	0 %
Rituximab, dexamethason, cytarabin & cisplatin	2,6 %	0 %
CAR-T	0,0 %	4,1 %
Cyclophosphamid, fludarabin & andre antineoplastiske agenter	0,0 %	0,2 %
Gemcitabin & oxaliplatin	1,3 %	0 %



	Tafasitamab i kombination med lenalidomid	R-GemOx
Radioterapi	7,5 %	0 %

### Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Ansøgers antagelse vedr. behandlingsalternativer til efterfølgende behandling vurderes ikke at stemme overens med dansk klinisk praksis. Ansøger har inkluderet flere lægemidler, der ikke er godkendt til behandling i dansk klinisk praksis samt andre, der ikke anvendes. Medicinrådet vurderer dog, at ansøger har en pointe i, at patienterne kan tilbydes enkelte terapier, som ikke er godkendte, men kun hvis patienten opfylder gældende in-eksklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, bør patienten tilbydes inklusion heri. Derved er det behandlinger, der ikke er en eksisterende del af dansk klinisk praksis, hvorfor de ekskluderes i Medicinrådets analyse.

Ydermere findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af DLBCL, hvorfor der skal tages højde for den enkelte patients komorbiditeter, som flertallet af patienterne vil have, hvilket udelukker intensive terapeutiske tilgange. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling. Medicinrådet vurderer, at en andel af patienterne, der progredierer, tilbydes kemoterapi, strålebehandling eller palliativ behandling. Medicinrådet vurderer, at af de patienter, der progredierer, vil 2 % modtage stråleterapi, 10 % vil modtage kemoterapi, mens de resterende vil modtage palliativ behandling, der værdisættes i form af DRG-taksten 26MP46, se Tabel 19. Omkostningerne forbundet med kemoterapi er antaget at svare til behandling med gemcitabin og oxaliplatin, herunder også omkostninger til administrering af behandling.

**Tabel 19. Medicinrådets vurdering vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling**

	Andel af patienter	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Kemoterapi (3 cyklusser)	10 %	20.043	Amgros
Strålebehandling	2 %	2.864	Sundhedsdatastyrelsen (2022): DRG-27MP04
Palliativ behandling	18 %	2.387	Sundhedsdatastyrelsen (2022): DRG-26MP46

### 3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostningerne er estimeret på baggrund af besøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.



Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og en transportomkostning på 200 DKK.

#### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet ændrer enhedsomkostningen for transportomkostninger til 140 DKK jf. Medicinerådets Enhedskatalog.

### 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

**Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Tidshorisont	35 år	25 år	Afsnit 3.1
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patient- og transportomkostninger Terminale omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patient- og transportomkostninger	Afsnit 3.4
Behandlingslængder			
Intervention:	Tafasitamab monoterapi: Lognormal	Tafasitamab monoterapi: Eksponentiel	Afsnit 3.4.1
Parametriske funktioner for PFS			Afsnit 2.4.3
Intervention:	Generaliseret Gamma	Eksponentiel	
Komparator:	Eksponentiel	Eksponentiel	
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 2.4.2
Intervention:	Lognormal	Eksponentiel	
Komparator:	Lognormal	Lognormal	
Langtidsoverleve i den sundhedsøkonomiske model	Ja	Nej	Afsnit 3.2



## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af tafasitamab i kombination med lenalidomid til 1,28 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP priser, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1.810.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.420.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20. QALY-gevinsten er genereret ved den forlængede overlevelse med tafasitamab i kombination med lenalidomid, som er estimeret på baggrund af resultatet af den indirekte uforankrede analyse af effekt og de ekstrapolerede kurver (PFS og OS). QALY-gevinsten er derfor forbundet med de samme usikkerheder.

**Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Tafasitamab i kombination med lenalidomid	R-GemOx	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	238.729	92.331	146.398
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	23.750	11.922	11.828
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,63	1,82	1,81
<b>Totale QALY</b>	<b>2,51</b>	<b>1,23</b>	<b>1,28</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.810.296
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.419.756
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Som udgangspunkt varieres modellens parametre til det øvre og nedre konfidensinterval. For parametre uden konfidensinterval anvender



ansøger en 20 % variation i den relevante parameter. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre:

- En følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne samt fald i HRQoL grundet bivirkninger ekskluderes.
- En følsomhedsanalyse, hvor den relative dosisintensitet for lenalidomid hæves til 75 %.
- En følsomhedsanalyse, hvor den relative dosisintensitet for R-GemOx hæves til 100 %.
- En følsomhedsanalyse, hvor Weibull-funktionen anvendes i stedet for den eksponentielle funktion til estimering af omkostningerne for tafasitamab monoterapi.

Det er de forhold, som Medicinrådet vurderer er mest usikre ift. den sundhedsøkonomiske model og håndteringen i dansk klinisk praksis. De usikkerheder der er forbundet med estimaterne for forskel i effekt kan ikke belyses med følsomhedsanalyser i det indsendte materiale. Medicinrådet bemærker usikkerheden om effektforskellen må formodes at have den væsentligste betydning for analysen resultat, som derfor skal tolkes med forsigtighed. Usikkerhederne ved den indirekte sammenligning er beskrevet i afsnit 2.4.1.

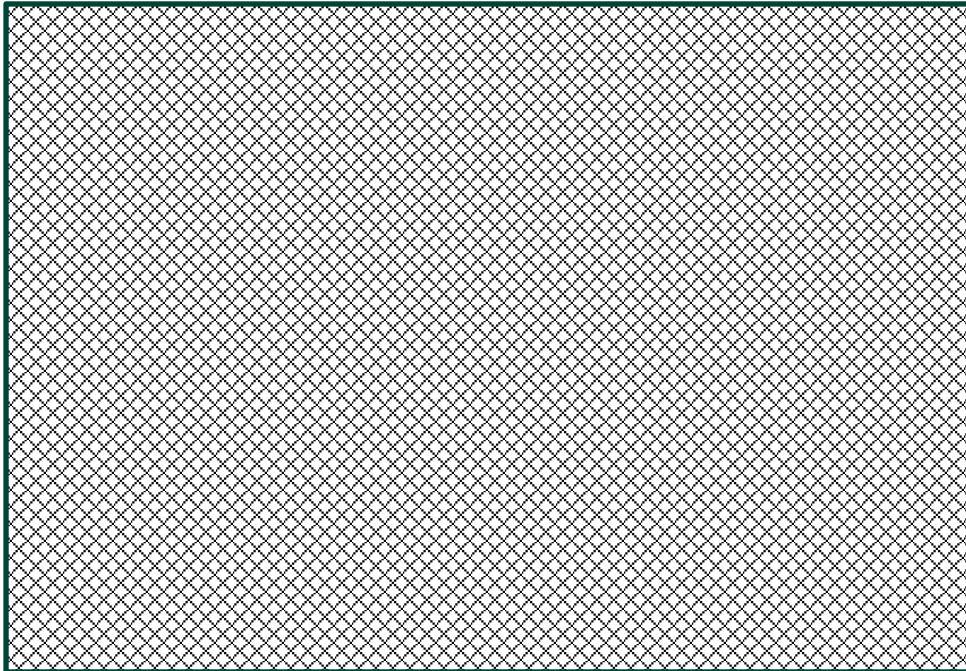
Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 21.

**Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		<b>1,28</b>	XXXXX	XXXXX
HRQoL	Ekskludering af omkostningerne for bivirkningshåndtering samt fald i HRQoL grundet bivirkninger	<b>1,28</b>	XXXXX	XXXXX
RDI	RDI for lenalidomid hæves til 75 %	<b>1,28</b>	XXXXX	XXXXX
	RDI for R-GemOx hæves til 100 %	<b>1,28</b>	XXXXX	XXXXX
Parametrisk ekstrapolering af behandlingslængde	Weibull	<b>1,28</b>	XXXXX	XXXXX



Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
for tafasitamab monoterapi				



**Figur 13. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for tafasitamab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse**

#### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

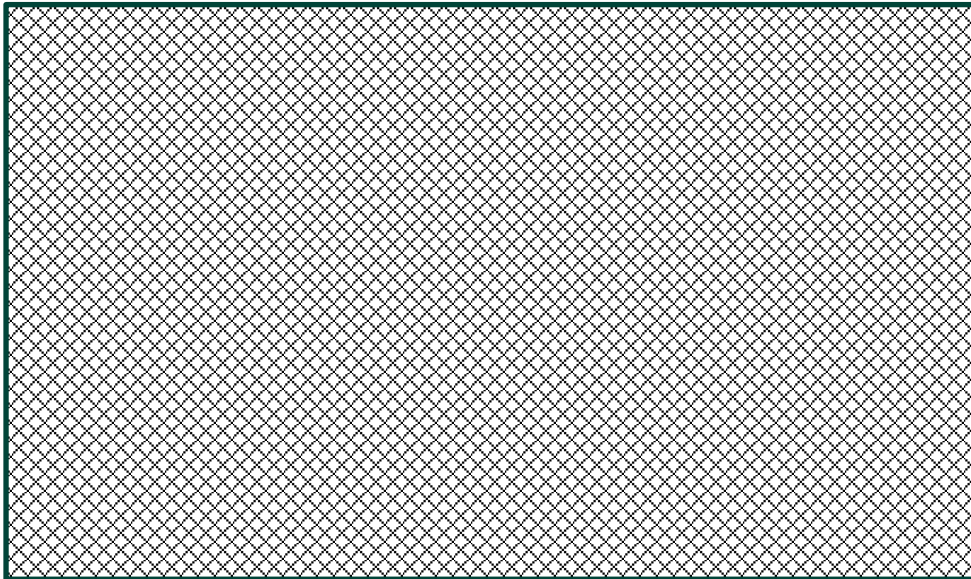
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved brug af Monte Carlo-simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang og valg af inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger. En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 14, mens Figur 15 præsenterer sandsynligheden for, at tafasitamab i kombination med lenalidomid vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne i Figur 14.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. Da disse antagelser har helt central

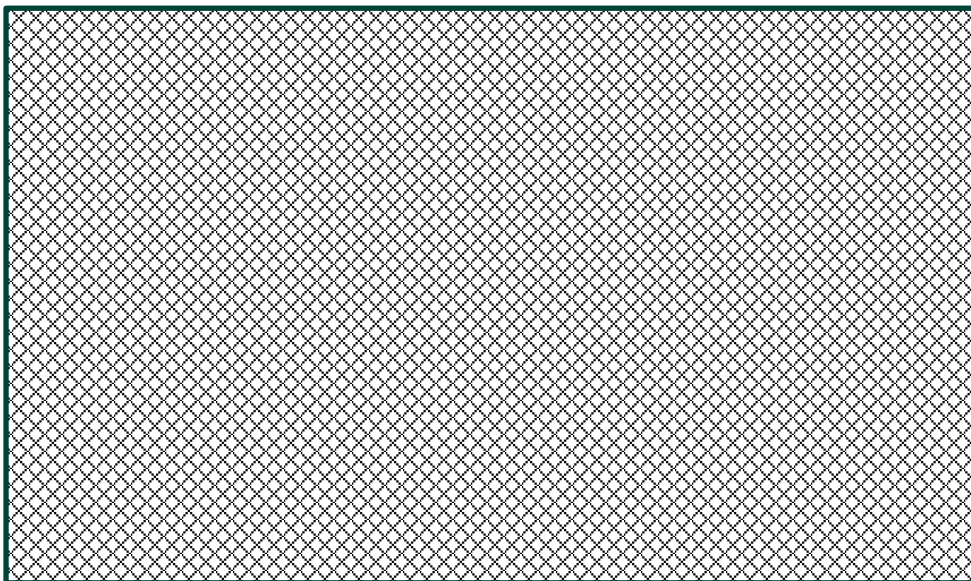




betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



**Figur 14. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedrørende tafasitamab + lenalidomid til relaps/refraktærende DLBCL-patienter**



**Figur 15. Cost-effectiveness acceptability curve for tafasitamab + lenalidomid til relaps/refraktærende DLBCL-patienter**



## 4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at tafasitamab i kombination med lenalidomid vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Tafasitamab i kombination med lenalidomid bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet.
- Tafasitamab i kombination med lenalidomid bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet.

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der vil være ca. 150 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid. Ansøger har opgjort, at der ca. diagnosticeres 500 nye DLBCL-patienter årligt, hvoraf ca. 150 patienter årligt vil forventes at være kandidater til behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vælger at korrigere ansøgers estimerede patientantal, da ansøger ikke har taget højde for patienter, der ikke tåler stamcelletransplantation, som er ca. 1/3 af populationen. Medicinrådet estimerer, at ca. 100 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid til den pågældende indikation.

I dansk klinisk praksis eksisterer der flere behandlingsalternativer til patienten, hvor det er patientens individuelle behov og tilstand, der afgør, hvilken behandling der tilbydes. Derfor vil dansk klinisk praksis være fordelt mellem tre behandlingsalternativer (R-GemOx, R-ICE og R-GDP), men i dette scenarie antager vi, at R-GemOx er et non-inferiort behandlingsalternativ til R-ICE og R-GDP.

**Tabel 22. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Lenalidomid + tafasitamab	7	19	29	37	40
R-GemOx	93	81	71	63	60
<b>Anbefales ikke</b>					
Lenalidomid + tafasitamab	0	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
R-GemOx	100	100	100	100	100

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Korrigerer patientantallet til 100 nye patienter årligt.
- Øger markedsoptaget stigende til 40 % i år 5.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af tafasitamab i kombination med lenalidomid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 60,8 mio. DKK i år 5.

**Tabel 23. 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid til patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL. Medicinrådet estimerer, at behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid giver en QALY-gevinst på 1,28 QALY (1,81 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. XXXXXXXX pr. patient sammenlignet med R-GemOx. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på XXXXXXXX DKK pr. vundet QALY.

Den sundhedsøkonomiske analyse tolkes med stor forsigtighed jf. argumentationen fremført i afsnit 2.4, som ydermere opsummeres nedenfor.

Tafasitamab i kombination med lenalidomid er sammenlignet med R-GemOx vha. en uforankret indirekte sammenligning af et enkeltarmet fase II-studie med et retrospektivt observationelt studie. Se afsnit 2.4.1. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra et klinisk studie og registerdata (real world evidence), som vanskeliggør sammenligningen. Registreringsstudiet L-MIND, der indgår i den uforankrede indirekte analyse, er et enkeltarmet open-label fase II-studie med få inkluderede patienter og dermed et meget usikkert grundlag for omkostningseffektivitetsanalysen. Derudover er det en højselekeret gruppe af patienter, der er inkluderet i L-MIND, og det betyder at, der er stor risiko for, at L-MIND i sig selv overestimerer effekten i en dansk relevant patientpopulation.

Medicinrådet vurderer helt overordnet, at ansøgningen beror på et meget svagt studiedesign, og derfor er effektestimaterne meget usikre.

OS-data fra ansøger hovedanalyse viser, at patienter behandlet med tafasitamab i kombination med lenalidomid fra L-MIND studiet har en median overlevelse, der er 20,6 måneder længere end ved behandling med R-GemOx. HR for død er 0,47 (95 % CI: 0,31; 0,71). I ansøgers sensitivitetsanalyse, hvor der er matchet på 11 kovariater (beskrevet i afsnit 2.4.1), er den mediane overlevelse for patienter behandlet med tafasitamab i kombination med lenalidomid 13,8 måneder længere end ved behandling med R-GemOx, dog uden at være statistisk signifikant. Der er ikke leveret data for helbredsrelateret livskvalitet.

Datagrundlaget for sammenligning af sikkerhed er ligeledes usikkert på pga. den uforankrede indirekte sammenligning. Der er relativt få patienter inkluderet i sikkerhedsanalyserne, og i L-MIND var den mediane behandlingstid 6,2 måneder, hvilket betyder, at få patienter modtog langtidsbehandling. Det bidrager med yderligere usikkerhed. Medicinrådet kan ikke på det foreliggende datagrundlag vurdere, hvorvidt sikkerhedsprofilen er bedre eller dårligere med tafasitamab i kombination med lenalidomid sammenlignet med R-GemOx.

QALY-gevinsten er genereret ved den forlængede overlevelse med tafasitamab i kombination med lenalidomid, som er estimeret på baggrund af resultatet af den indirekte uforankrede analyse af effekt og de ekstrapolerede kurver (PFS og OS). QALY-gevinsten er derfor forbundet med de samme usikkerheder.



Ekstrapolering af effektestimater fra L-MIND- og RE-MIND2-studiet er nødvendig, da opfølgningen i studiet er kortere end tidshorisonten i modellen. Komparatoren i RE-MIND2-studiet, R-GemOx, er en af nuværende standardbehandlinger i Danmark, hvorfor Medicinrådet har rimelige forudsætninger for at ekstrapolere effekten herfra. Ekstrapolering af tafasitamab i kombination med lenalidomid er dog forbundet med stor usikkerhed og har samtidig stor betydning for det endelige resultat. Medicinrådet vurderer, at ansøgers præsenterede ekstrapoleringer (for både PFS og OS) ikke stemmer overens med den kliniske forventning til patienterne i dansk klinisk praksis. Derfor anvender Medicinrådet den ekstrapolering, den eksponentielle funktion, som vurderes at være mest klinisk plausibel, men som har et dårligt statistisk fit. Da Medicinrådet vurderer, at ansøgers ekstrapolerede PFS og OS kurver er overestimeret ift. forventningen i dansk klinisk praksis, og den mest konservative af ekstrapoleringerne stadig er optimistisk i forhold til overlevelsen for patienten. Det medfører at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse kan underestimere den faktiske ICER.

På omkostningssiden er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for tafasitamab i kombination med lenalidomid. Lægemiddelomkostningerne er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid fra L-MIND-studiet, hvor alle patienter er stoppet i behandling med lenalidomid, men fortsat er i behandling med tafasitamab monoterapi, hvorfor ekstrapolering af behandlingstiden ekstrapoleres. Det betyder, at der er usikkerheder omkring de konkrete (lægemiddel)omkostninger. Medicinrådet har anvendt den eksponentielle funktion, som resulterer i en inkrementel omkostning på ca. [REDACTED]. Havde Medicinrådet anvendt Weibull-ekstrapoleringen ville de inkrementelle omkostninger stige til [REDACTED], da det forlængede den gennemsnitlige behandlingstid.



## 6. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. 2019.
2. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. In: ASH Education Program Book 2011. 2011. s. 498–505.
3. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3460–7.
4. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: A GELA/LYSA study. *Blood*. 2015;126(22):2466–74.
5. Mounier N, el Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98(11):1726–31.
6. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):978–88.
7. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, Camus V, Poullot E, Gaulard P, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2161–8.
8. NICE. Single Technology Appraisal Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma [ID1576]. 2020.
9. NICE. Single technology appraisal (STA) Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID414]. 2012 Feb.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ida Blok Sillesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Peter Brændstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Torsten Holm Nielsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ina Vierø Rinder <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lise M. Lindahl <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Jørn Søllingvrå <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.



**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)