



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_111

Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Vurdering av innsendt dokumentasjon

10.02.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Dette er en metodevurdering av legemiddelet Minjuvi (tafasitamab) kombinert med lenalidomid. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestillingen ID2020_111: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte, som har levert i henhold til bestilling. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken fordi valg av komparator er utfordrende, i tillegg til at studiegrunnlaget for Minjuvi-kombinasjonen ikke er egnet til å gi et troverdig estimat på relativ effekt sammenlignet med annen behandling hos aktuell pasientpopulasjon. Følgelig er heller ikke kostnadseffektivitet av metoden ved aktuell indikasjon kvantifisert.

Pasientgrunnlag i Norge

Rundt 400 pasienter får DLBCL årlig. Det er vanskelig å anslå hvor mange som er aktuelle for behandling med Minjuvi-kombinasjonen, men medisinske fageksperter mener at omtrent 50 pasienter årlig er et rimelig anslag.

Alvorlighet og prognosetap

R/R DLBCL er en alvorlig sykdom som har få tilgjengelige behandlingsalternativer. Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken siden vi ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av pasienter med R/R DLBCL er avhengig av hva de har mottatt i tidligere linjer, alder og pasientenes allmenntilstand. Dagens behandlingsalternativer består av ulike kjemoterapiregimer med eller uten rituksimab eller polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR). Det er vanskelig å fastslå hva som er relevant komparator i denne metodevurderingen siden godkjent indikasjon favner om flere ulike behandlingslinjer og behandlingen tilpasses individuelt, avhengig av hva pasientene har mottatt i tidligere behandlingslinjer hos en heterogen pasientgruppe. Incyte har valgt R-GemOx (Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin) som komparator siden en kliniker de har kontaktet mener at det er et relevant alternativ i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket støtter at R-GemOx kan være en aktuell komparator, men kan ikke utelukke at Pola-BR, som har tilsvarende indikasjon, er en minst like relevant komparator.

Effektdokumentasjon

Effekten og sikkerheten av tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab monoterapi er hovedsakelig undersøkt i L-MIND. L-MIND er en åpen enarmet fase II-studie som inkluderte voksne pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for HMAS (n = 81). Studien rapporterte en objektiv responsrate (ORR) på 56,8 % (95 % KI: 45,3-67,8) og komplett responsrate (CR) på 39,5 % (95 % KI: 28,8-51,0). Median responsvarighet var på 43,9 måneder (95 % KI: 26,1-NR) for pasienter med ORR og

ble ikke nådd hos pasienter med CR (95 % KI: 43,9-NR). Median PFS og median OS var på henholdsvis 11,6 måneder (95 % KI: 5,7-45,7) og 31,6 måneder (95 % KI: 18,3-NR).

Sikkerhet

L-MIND har vist høy forekomst av bivirkninger for alle alvorlighetsgrader. De vanligst rapporterte bivirkninger var infeksjoner, nøyttropeni, asteni, anemi, diaré, trombocytopeni, hoste, perifert ødem, feber og nedsatt appetitt, hvorav de mest alvorlige bivirkningene var infeksjon og febril nøyttropeni. EMA har vurdert at bivirkningsprofilen generelt er som forventet ved hematologiske sykdommer og at bivirkningene er håndterbare.

Pågående studier

Markedsføringstillatelsen (MT) til Minjuvi er også basert på den enarmede fase II studien L-MIND (1). Fordi datagrunnlaget er begrenset, har Minjuvi-kombinasjonen kun fått betinget MT. Som en del av den betingede MT-en har MT-innehaver Incyte forpliktet seg til å sende inn resultater fra studiene L-MIND, Front-MIND og BE-MIND. De to sistnevnte er randomiserte kontrollerte studier der Minjuvi gis i en annen kombinasjon enn i L-MIND, og Front-MIND er i tillegg i en tidligere behandlingslinje. Resultater fra BE-MIND er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig egne seg bedre til å beregne kostnadseffektivitet i en annen kombinasjon for pasienter med R/R DLBCL.

Ressursbruk

Basert på maksimal AUP uten mva. og anbefalt dosering av Minjuvi koster ett år med full behandling omtrent 1,3 millioner NOK. Ved å legge til lenalidomid blir totalkostnaden for kombinasjonsbehandlingen i underkant av 2 millioner NOK. Prisene blir lavere dersom pasienten har redusert dosering eller slutter på behandlingen før det har gått ett år. Fullårskostnad for at en pasient blir behandlet med Pola-BR er omtrent 800 000 NOK og R-GemOx er rimeligere enn dette. Legemiddelprisene er lavere når man legger til grunn konfidensielle avtalepriser. Legemiddelverket har ikke estimert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken.

Legemiddelverkets vurdering

Siden L-MIND er en enarmet studie, kan den ikke alene gi et estimat på relativ effekt av tafasitamab-kombinasjonen sammenlignet med annen behandling. I sin innsendelse har Incyte etablert relativ effekt basert på en uankret indirekte analyse. Slike analyser har en grunnleggende antagelse om at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for. Relative effektestimater basert på indirekte sammenlikning av en enarmet studie (dvs. uankret analyse) gir derfor en stor risiko for skjevheter av ukjent størrelse og retning. Studiepopulasjonen i L-MIND var selektert og utgjorde en populasjon der prognosen trolig vil være bedre enn hos aktuell populasjon i klinisk praksis. Flere relevante prognostiske og effektmodifiserende faktorer kunne det ikke justeres for i den indirekte sammenlikningen. I tillegg er valg av komparator utfordrende. Antagelsen om at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for anses ikke oppfylt. Dermed er den uankrede indirekte sammenlikningen ikke egnet til bruk for å etablere et troverdig estimat for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den uankrede indirekte sammenlikningen inngående. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet mener pasientpopulasjonen er svært heterogen, som også gjør det vanskelig å oppgi en entydig komparator. De mener også at det, til tross for at det er ønskelig å ta i bruk Minjuvi-kombinasjonen, er vanskelig å plassere metoden i behandlingsalgoritmen basert på foreliggende dokumentasjon.

Legemiddelverket har oppsummert metodevurderinger fra andre land, som også vurderer at de indirekte analysene er svært usikre. For mer informasjon, se Kapittel 2.3.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1. BAKGRUNN	11
1.1 Problemstilling	11
1.2 Diffust storcellet B-cellelymfom	11
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	12
1.4 Behandling av residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom	13
1.4.1 Behandling med tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	14
1.4.3 Komparator	14
1.4.4 Behandling med rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin.....	15
1.4.5 Behandling med polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab.....	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 Primærstudien L-MIND	17
2.1.1 Pasientkarakteristika	18
2.1.2 Resultater	19
2.2 Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av PICO	23
2.2.1 Studiedesign	23
2.2.2 Populasjon	24
2.2.3 Intervensjon.....	24
2.2.4 Komparator	24
2.2.5 Relativ effekt	25
2.3 Andre relevante pågående studier	28
2.4 Metodevurderinger fra andre land	29

3	OPPSUMMERING.....	30
	REFERANSER.....	32
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	34

Logg

Bestilling:	ID2020_111: Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Incyte Bioscience Distribution B.V.
Preparat:	Minjuvi
Virkestoff:	Tafasitamab
Indikasjon:	Tafasitamab er indisert i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab monoterapi til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)
ATC-kode:	L01FX12

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-08-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-12-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-12-2021
Saken tildelt saksutredere	24-06-2022
Medisinske fagekspert kontaktet for første gang	08-08-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21-10-2022
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Rapport ferdigstilt:	09-02-2023

Saksbehandlingstid:	406 dager. Dette innebærer 308 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandlere.
Saksutredere:	Solveig Bryn Monica Hallem Akerholdt Helga Haugom Olsen
Medisinske fagekspert:	Unn-Merete Fagerli, Førstemanuensis NTNU/ overlege St. Olavs Hospital Alexander Fosså, overlege ved Lymfomseksjonen OUS Peter Albert Meyer, overlege Blod- og kreftsykdommer, SUS
<p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
CR	Komplett respons
DLBCL	Diffust storcellet B-cellelymfom
EMA	Det Europeiske legemiddelbyrået
HMA5	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
IPI	International Prognostic Index
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
Pola-BR	Polatuzumabvedotin, bendamustin og rituksimab
PR	partiell respons
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	Residiverende eller refraktær
R-GemOx	Rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin
WHO	Verdens helseorganisasjon

1. Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Dette er en metodevurdering av legemiddelet tafasitamab (Minjuvi) kombinert med lenalidomid. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestillingen ID2020_111: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (R/R DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Tafasitamab er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand) (2) og fikk betinget markedsføringstillatelse (MT) i Europa august 2021 for aktuell indikasjon, hovedsakelig basert på den enarmede fase II studien L-MIND (1). Som en del av den betingede MT-en har MT-innehaver Incyte Biosciences Distribution B.V. (heretter omtalt som Incyte) forpliktet seg til å sende inn studieresultater fra tre studier, hvorav to av dem er randomiserte kontrollerte fase III studier der tafasitamab blir kombinert med andre legemidler enn lenalidomid (se Kapittel 2.4).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte. Incyte har levert en kostnad-per-QALY-analyse som sammenligner tafasitamab kombinert med lenalidomid med R-GemOx (rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin). Fordi L-MIND er en enarmet studie, har Incyte etablert relativ effekt basert på en uankret indirekte analyse. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering i denne saken fordi den uankrede analysen anses være for usikker til å estimere størrelsen på relativ effekt av tafasitamab kombinert med lenalidomid sammenliknet med dagens standardbehandling. Dette fordi R/R DLBCL er en heterogen populasjon og antagelsene for en uankret populasjonsjustert ikke er oppfylt. I tillegg er valg av komparator utfordrende i målpopulasjonen. Følgelig er heller ikke kostnadseffektivitet av metoden ved aktuell indikasjon kvantifisert.

1.2 Diffust storcellet B-cellelymfom

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv ondartet lymfekreft med utspring i modne B-celler (plasmaceller), og er den vanligste subgruppen (35 %) av non-Hodgkins lymfom. Pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold og klinisk presentasjon og forløp. DLBCL kan likevel deles inn i tre undergrupper basert på ulikheter i genekspresjon: germinalsenterderivert, aktivert B-cellederivert og en tredje gruppe som ikke tilhører noen av de andre to (3). Prognosen er ulik for de tre undergruppene, hvor aktivert B-DLBCL har dårligst prognose (4).

Prevalensen av DLBCL er omtrent 2,5 av 10 000 og DLBCL er regnet som en sjelden sykdom (2). Sykdommen rammer omtrent like mange menn som kvinner og forekommer i alle aldersgrupper, men har en økende insidens hos eldre, med en median alder ved sykdomsdebut på ca. 71 år (5). Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene kort levetid, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner blir opp til 60-70 % av pasientene kurert med dagens førstelinjebehandling. For pasienter med tilbakevendende DLBCL

som er kjemosensitiv kan høydosebehandling med autolog stamcellestøtte som konsoliderende behandling (HMAS) være et kurativt alternativ, med 3 års OS på 30-50 %.

For pasienter som blir diagnostisert sent, eller som har tilbakevendende kjemoterapieresistent sykdom er prognosene dårlige og de har få behandlingsalternativer.

Prognostiske faktorer inkluderer (3):

- Høy IPI¹-skår
 - Alder > 60 år
 - Forhøyet serumnivå av laktatdehydrogenase (LDH)
 - > 1 ekstranodal tumorlokalisasjon
 - WHO-status ≥2
 - Ann Arbour-stadium III/IV
- Undergruppe (derivert fra germinalsenter (GCB), aktiverte B-celler (ABC) eller ingen av disse)
- Mutasjonsstatus (BCL6, BCL2, MYC)

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2021 ble det registrert 1 168 nye tilfeller av non-Hodgkin lymfom (5). DLBCL er antatt å utgjøre 35 % av non-Hodgkin lymform, som tilsvarer ca. 400 pasienter nye pasienter årlig. Det er vanskelig å fastslå hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med tafasitamab, men medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet tror rundt 50 pasienter vil være aktuelle for behandlingen årlig.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

R/R DLBCL er en alvorlig sykdom, med få tilgjengelige effektive behandlingsalternativer.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden Legemiddelverket i denne metodevurderingen ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen, er det ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med residiverende eller refraktært DLBCL. I metodevurderingen av Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er aktuelle for stamcelleterapi ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALYs (13). Denne APT-en er ikke nødvendigvis overførbart til studiepopulasjonen i primærstudien av tafasitamab kombinert med lenalidomid siden pasientpopulasjon synes å ha mer fordelaktige prognostiske faktorer enn studiepopulasjonen i den pivotale studien av Polivy (se kapittel 2.2.2).

¹ International Prognostic Index

1.4 Behandling av residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom

1.4.1 Behandling med tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid

Indikasjon

Tafasitamab er indisert i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab-monoterapi til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Virkningsmekanisme

Tafasitamab er et Fc-forsterket monoklonalt antistoff som retter seg mot CD19-antigenet uttrykt på overflaten av pre-B- og modne B-lymfocytter. Ved binding til CD19 medierer tafasitamab B-cellelysering gjennom å engasjere immuneffektorceller som naturlig dreperceller (NK-celler) og $\gamma\delta$ T-celler og fagocytter, samt å bidra til direkte induksjon av celledød (apoptose). Fc-modifiseringen resulterer i forbedret antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose.

Lenalidomid aktiverer T-celler og NK-celler. I tillegg øker lenalidomid NK-celleuttrykket av Fc γ RIII, en reseptor med høy affinitetsbinding til tafasitamab. Dette leder til økt tafasitamab-mediert NK-celleaktivering.

Dosering

Den anbefalte dosen av *tafasitamab* er 12 mg per kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon i henhold til følgende tidsplan:

- Syklus 1: infusjon på dag 1, 4, 8, 15 og 22 i syklusen.
- Syklus 2 og 3: infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus.
- Syklus 4 til sykdomsprogresjon: infusjon på dag 1 og 15 i hver syklus.

Hver syklus varer i 28 dager.

I tillegg bør pasienter administrere *lenalidomid*-kapsler selv ved anbefalt startdose på 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus. Startdosen og påfølgende dosering kan justeres i henhold til preparatomtalen for lenalidomid. Behandling med lenalidomid skal stoppes etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling. Pasienter skal fortsette å motta tafasitamab-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene er infeksjoner (73 %), nøyttropeni (51 %), asteni (38 %), anemi (36 %), diaré (36 %), trombocytopeni (31 %), hoste (26 %), perifert ødem (24 %), feber (24 %), nedsatt appetitt (22 %). De vanligste alvorlige bivirkningene var infeksjon (26 %) inkludert lungebetennelse (7 %) og febril nøyttropeni (6 %).

For mer informasjon om effekt og sikkerhet ved behandling med tafasitamab og lenalidomid, henvises det til preparatomtalen for Minjuvi og Revlimid (6, 7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer beskriver retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med DLBCL (3). Det er viktig med rask behandling ved sykehus med spesialkompetanse, da pasientene ofte blir alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon. Pasientene starter vanligvis med kombinasjons-kjemoterapi med CHOP-R-regimet (cyclofosfamid, doxorubicin, vinkristin og rituksimab sammen med prednisolon) hver 14. eller hver 21. dag. Ved behandlingssvikt på eller residiv etter førstelinjebehandling er videre behandling avhengig av pasientens generelle helsetilstand. Yngre pasienter (under 65-70 år) med residiv og med tilfredsstillende organfunksjon vil være kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende stamcellehøsting, eller har residiv etter HMAS, kan vurderes for videre henvisning til allogene stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering.

Eldre pasienter (over 65-70 år) og pasienter som ikke vil tåle HMAS vil få tilbud om livsforlengende palliativ behandling. Aktuelle regimer er ENAP (etoposid, mitoksantron, cytarabin, prednisolon), GemOX (gemcitabin og oksaliplatin), trofosfamid, COP (cyclofosfamid, vinkristin, prednisolon) og IME (ifosfamide, mitoksantron, etoposid), med eller uten rituksimab. Polatumumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) er godkjent av Beslutningsforum til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for HMAS. Denne behandlingen er imidlertid kun anbefalt som aktuell kandidat hos eldre pasienter i Handlingsprogrammet.

Nylig ble behandling med aksikabtagenciloleucel (Yescarta, CAR-T) besluttet innført til behandling av R/R DLBCL etter to eller flere linjer med systemisk behandling (se NyeMetoder ID2017_105 og ID2019_143). CAR-T behandling er aktuell for yngre pasienter med god allmentilstand og få komorbiditeter.

Tafasitamab-kombinasjonen sin plassering i behandlingsalgoritmen

Tafasitamab + lenalidomid har godkjent indikasjon for residiverende eller refraktære pasienter som ikke er kandidater for HMAS. Det vil si at metoden vil være aktuell som andrelinjebehandling (etter R-CHOP) hos pasienter som ikke er egnet for intensiv kjemoterapi eller HMAS og som tredjelinjebehandling for pasienter med residiv etter HMAS. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet kan si seg enig i denne plasseringen, men mener at det er behov for klinisk erfaring med kombinasjonen før de kan si noe om hvordan metoden ville plassere seg sammenlignet med Pola-BR og andre aktuelle behandlingalternativ.

1.4.3 Komparator

Det er vanskelig å fastslå hva som er relevant komparator i denne metodevurderingen siden godkjent indikasjon favner om flere ulike behandlingslinjer og behandlingen tilpasses individuelt, avhengig av hva pasientene har mottatt i tidligere behandlingslinjer hos en heterogen pasientgruppe. Incyte har valgt R-GemOx som komparator siden en kliniker de har kontaktet mener at det er et relevant alternativ i norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet støtter at R-GemOx kan være en aktuell komparator, men antar at Pola-BR er en minst like relevant, om ikke mer relevant komparator siden Pola-BR har lik indikasjon og er egnet for de mer skrøpelige pasientene sammenlignet med R-GemOx.

1.4.4 Behandling med rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin

Kombinasjonen rituksimab, gemcitabin og oksaliplatin (R-GemOx) har ikke godkjent indikasjon for behandling av R/R DLBCL. De tre legemidlene har godkjent MT for andre indikasjoner og er etablerte og rimelige virkestoff til behandling av R/R DLBCL. For firmaets beskrivelse av R-GemOx, se tabellen under, for ytterligere beskrivelse av R-GemOx henvises det til de respektive preparatomtalene (8-10).

Tabell 1: Legemiddelform, dosering, administrering og premedisinering av R-GemOx, hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Pharmaceutical form	Rituximab: powder for solution for infusion Gemcitabine: powder for solution for infusion Oxaliplatin: powder for solution for infusion
Posology	Day 1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rituximab 375 mg/m², 90 minutes infusion ▪ gemcitabine 1000 mg/m², 100 minutes infusion ▪ oxaliplatin 100 mg/m², 2 hours infusion Cycle repeated every 15 days
Method of administration	Intravenous (IV) infusion
Should the pharmaceutical be administered with other medicines?	Premedication for rituximab with paracetamol 1000 mg orally, clemastine 2 mg intravenously or cetirizine 10 mg orally. Steroids can be considered in case of previous reaction or according to local routine.
Treatment duration / Criteria for end of treatment	Initially, 4 cycles. Upon response, 4 more cycles can be administered.

1.4.5 Behandling med polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Indikasjon

Polatuzumabvedotin, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, er indisert for behandling av voksne pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Virkningsmekanisme

Polatuzumabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat som binder til CD79b-proteinet på overflaten av B-celler. Over 95 % av DLBCL uttrykker CD79b. Etter binding blir konjugatet tatt opp i cellene og antistoffdelen blir spaltet av. Det aktive legemidlet, monometylauristatin E (MMAE) blir dermed frigitt og binder seg til mikrotubuli. Dette hemmer celledeling og induserer celledød.

Bendamustin er et alkylerende cytostatikum som ved å kryssbinde enkle og doble DNA-tråder hemmer DNA-syntese og –reparasjon og DNA-matriksfunksjoner.

Rituksimab er et monoklonalt antistoff som selektivt binder til CD20-proteinet. CD20 er uttrykt på celleoverflatene til pre-B- og modne B-lymfocytter, og rituksimab kan indusere celle lysering eller apoptose i disse cellene.

Dosering

Anbefalt dose av polatuzumabvedotin er 1,8 mg/kg gitt som intravenøs infusjon hver 21. dag, i kombinasjon med bendamustin (90 mg/m² /dag, dag 1 og 2) og rituksimab (375 mg/m² dag 1), i 6 sykluser. Det er ikke anbefalt at en totaldose på 240 mg med polatuzumabvedotin overskrides.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene observert (hos over 30 % av pasientene) ved behandling av DLBCL med polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin er anemi, trombocytopeni, nøyttropeni, fatigue, diaré, kvalme, pyreksi og perifer nevropati. Alvorlige bivirkninger forekommer hos 42 % av pasienter behandlet med pola-BR.

Det henvises til preparatomtalene til Polivy, bendamustin og rituksimab for ytterligere informasjon (8, 11, 12). For Legemiddelverkets vurdering av nytte og ressursbruk av Pola-BR sammenlignet med BR, henvises det til metodevurderingen av Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er aktuelle for stamcelleterapi (13).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Dokumentasjonen som ligger til grunn for innsendelsen av relativ effekt er den pivotale studien L-MIND, som også lå til grunn for MT-en, og observasjonsstudien RE-MIND-2. Incyte har levert inn et systematisk litteratursøk for å identifisere tilgjengelig dokumenterte behandlingsalternativer hos pasienter med R/R DLBCL. Relevansen av dette søket er begrenset siden komparator ikke er definert, og Legemiddelverket har ikke vurdert litteratursøket.

2.1 Primærstudien L-MIND

L-MIND (NCT02399085) er en åpen enarmet fase II-studie som undersøkte tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab monoterapi til behandling hos voksne pasienter med R/R DLBCL som har mottatt minst en tidligere systemisk behandling som ikke er kandidater for HMAS. Oversikt over L-MIND er presentert i tabellen under.

Tabell 2: Oversikt over L-MIND, hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Study	L-MIND
Sample size (n)	81
Study design	A phase 2, open-label, single-arm, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of tafasitamab+lenalidomide in adult patients with R/R DLBCL who were ineligible for high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell transplantation (ASCT).
Patient population	Adult patients with R/R DLBCL ineligible for ASCT
Intervention(s)	12 tafasitamab + lenalidomide 28-day cycles followed by tafasitamab monotherapy (in patients with stable disease or better) until disease progression Tafasitamab was 12 mg/kg IV over ~2 hours Cycles 1–12 Days 1–21: lenalidomide PO, starting with 25 mg/day Cycle 1 Days 1, 4, 8, 15, 22: tafasitamab Cycles 2–3 Days 1, 8, 15, 22: tafasitamab Cycles 4–12 Days 1 and 15: tafasitamab In cases of protocol-defined toxicities: lenalidomide dose reduction (5 mg/day/step, once per cycle, without re-escalation)
Comparator(s)	Not applicable
Follow-up period	35 months
Primary endpoints reported (include results)	Objective response rate (ORR): Defined as the sum of complete and partial responses (ORR = CR + PR), as assessed by IRC. An ORR was achieved in 46 patients (n=46/80; 57.5%; 95% CI: 45.9, 68.5), including a complete response (CR) in 32 patients (n=32/80; 40%). Further details are presented in section 3.1.1.4.
Other outcomes reported (include results)	Duration of response (DoR): The median DoR among patients achieving CR or PR was 43.9 months (95% CI: 26.1%–NR). Of the 46 responders, 13 (n=13/80; 28.3%) patients progressed, two (n=2/80; 4.3%) patients died, and a further 31 (n=31/80; 67.4%) patients were censored. Progression-free survival (PFS): PFS events were observed in 42 patients (n=42/80; 52.5%). The Kaplan–Meier estimate for the median PFS was 11.6 months (95% CI: 6.3–45.7 months) with a median follow-up time of 33.9 months (95% CI: 26.5–35.4 months) [73, 74]. Overall survival (OS): The Kaplan–Meier estimate for median OS was 33.5 months (95% CI: 18.3 months–NR) with a median follow-up time of 42.7 months (95% CI: 38.0–47.2 months). Further details for the secondary outcomes are presented in section 3.1.1.4.

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; HDCT, high dose chemotherapy; mDoR, median duration of response; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; ORR: objective response rate; PO, oral administration; R/R DLBCL, relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.

2.1.1 Pasientkarakteristika

Baseline pasientkarakteristika for studiepasientene i L-MIND er presentert i Tabell 3. Median alder var 72 år og majoriteten av pasientene hadde mottatt en eller to tidligere linjer med systemisk behandling (median to tidligere behandlinger med et intervall på 1-4). Om lag halvparten av pasientene hadde IPI-skår på 0-2. 15 pasienter (18,8 %) var primærrefraktære.

Tabell 3: Pasientkarakteristika ved baseline fra L-MIND, hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Key baseline characteristics	Patients in safety population (N=81)
Median age, years	72 (62–76)
Sex, female, n (%)	37 (46)
Previous lines of systemic therapy, n (%)	
1	40 (50)
2	35 (43)
3	5 (6)
4	1 (1)
Median (range)	2 (1–4)
Previous anti-CD20 therapy, n (%)	
Yes	81 (100)
No	0 (0)
Primary refractory, n (%)	
Yes	15 (19)
No	66 (81)
Rituximab refractory, n (%)	
Yes	34 (42)
No	46 (57)
Unknown	1 (1)
Refractory to most recent previous therapy, n (%)	
Yes	36 (44)
No	45 (56)
Previous ASCT, n (%)	
Yes	9 (11)
No	72 (89)
Failed induction with salvage chemotherapy*	10 (12)
ECOG performance status, n (%)	
0	29 (36)
1	45 (56)
2	7 (9)
IPI score at screening, n (%)	
0–2 (low and low–intermediate risk)	40 (49)
3–5 (intermediate–high and high risk)	41 (51)
Bulky disease, n (%)	
Present	15 (19)
Absent	65 (80)
Data missing	1 (1)
LDH concentrations at screening, n (%)	
Elevated	45 (56)
Within reference range	36 (44)
Cell of origin by gene-expression profiling, n (%)	
Germinal centre B-cell	38 (47)
Non-germinal centre B-cell	21 (26)
Unknown	22 (27)

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, International Prognostic Index; LDH, Lactate dehydrogenase.

*Based on the difference between the 19 patients who were chemorefractory or had ASCT prior to enrolment and the 9 patients who received previous ASCT.

Sources: Salles et al. 2020; Incyte, Data on file (L-MIND CSR).

2.1.2 Resultater

Incyte har hovedsakelig sendt inn resultater fra et datakutt 30. oktober 2020, omtalt som det fulle analysesettet (FAS, n = 80). Merk at disse resultatene ikke er basert på «intention to treat»-populasjonen (ITT, n = 81), som er vurdert av europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) ved MT-utredningen (1). MT-utredningen er basert på datakutt 30. oktober 2020 for effektdata og 30. juni 2019 for sikkerhetsdata.

Responstrater

Det primære endepunktet var objektiv responstrate (ORR), definert som andelen pasienter med komplett respons (CR) og partiell respons (PR), vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC), se Tabell 4.

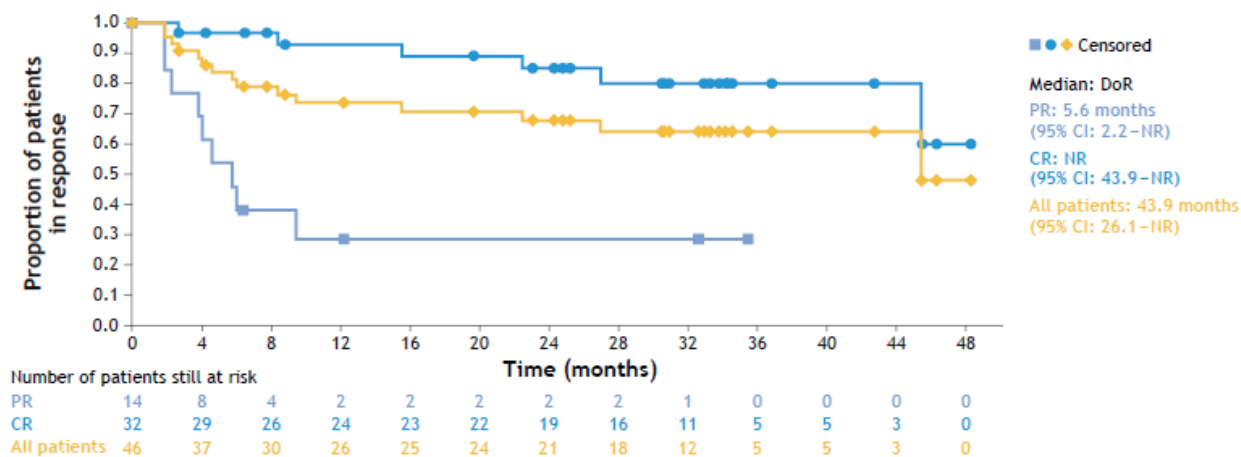
Tabell 4: Responstrater fra L-MIND evaluert av ICR (datakutt 30. oktober 2020, ITT), hentet fra (1).

	MOR00208 + LEN (N = 81) n (%)
Best Objective Response	
Complete Response (CR) [95% Exact CI] [b]	32 (39.5) [28.8, 51.0]
Partial Response (PR) [95% Exact CI] [b]	14 (17.3) [9.8, 27.3]
Stable Disease (SD)	13 (16.0)
Progressive Disease (PD)	13 (16.0)
Not Evaluable (NE)	9 (11.1)
Best Objective Response Rate (ORR) [a]	
Responders [95% Exact CI] [b]	46 (56.8) [45.3, 67.8]
Reason for having not evaluable status	
No valid post-baseline response assessment	9 (11.1)
CI = Confidence interval; SAF = Safety analysis set; IRC =Independent Radiology/Clinical Review Committee; LEN = Lenalidomide; N = Number of patients in SAF; n = Number of patients in each category. Percentages are based on the number of patients in SAF, N. [a] The best ORR is defined as the proportion of patients with CR or PR as best response achieved at any time during the study. [b] Using two-sided 95% Clopper-Pearson exact method based on binomial distribution. Source: D120 ICO Tables/Table 14.2.30.1	

Sekundære endepunkter var sykdomskontrollrate (DCR = CR + PR + SD), responsvarighet (DoR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS).

Responsvarighet

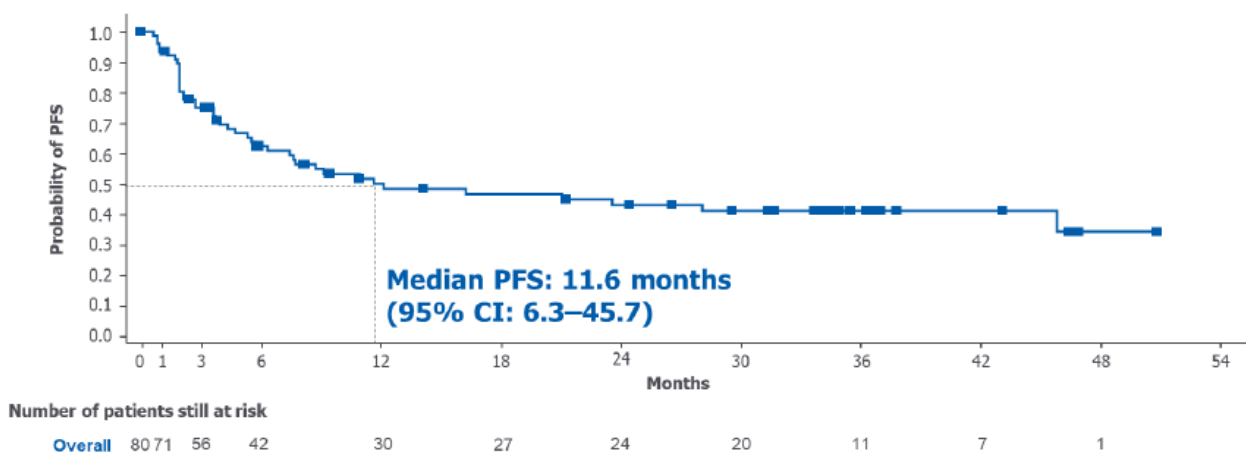
46 pasienter var definert som responere med en median varighet av respons på 43,9 måneder (95 % KI: 26,1 – NA). Responsvarighet etter PR, CR og hos alle pasienter som oppnådde respons er vist i figuren under.



Figur 1: Kaplan-Meier kurver av responsvarighet etter partiell respons (PR), komplett respons (CR) og objektiv responsrate («all patients») evaluert av ICR (datakutt 30. oktober 2020, FAS), hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

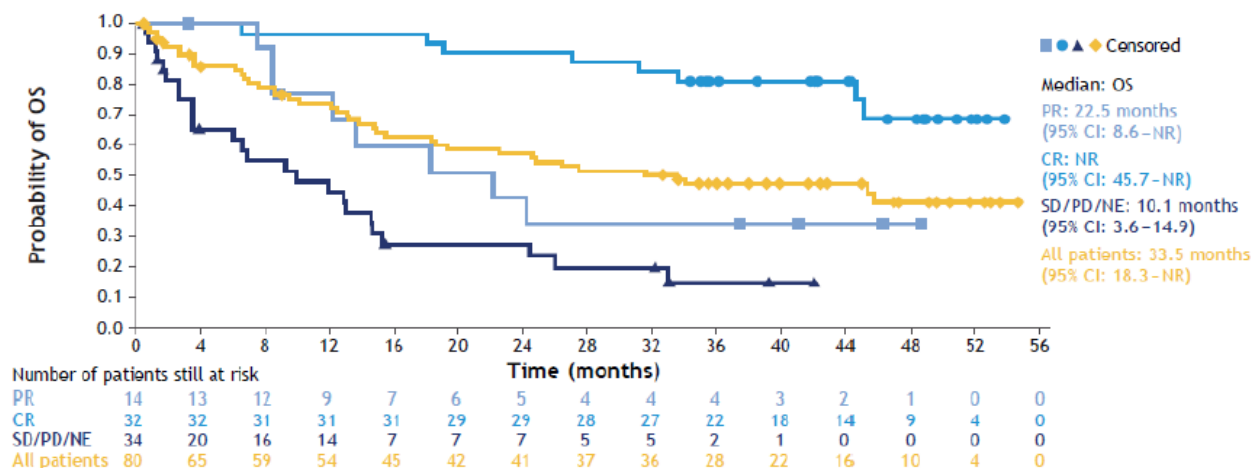
Ved datakutt 30. oktober 2020 hadde 42 pasienter (52,5 %) hatt en PFS-hendelse. Median PFS var 11,6 måneder (95 % KI: 6,3–45,7 måneder), ved en median oppfølgingstid på 33,9 måneder (95 % KI: 26,5–35,4 måneder), se figuren under.



Figur 2: Kaplan-Meier kurver av median progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert av ICR (datakutt 30. oktober 2020, FAS), hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Overlevelse (OS)

Ved datakutt 30. oktober 2020 var 41 pasienter (51,3 %) døde. Median OS var på 33,5 måneder (95 % KI: 18,3 måneder–NR). Figuren under viser Kaplan-Meier kurver av OS hos pasienter med PR, CR, stabil sykdom/ progrediert sykdom og hos alle pasientene.



Figur 3: Kaplan-Meier kurver av totaloverlevelse (OS) etter partiell respons (PR), komplett respons (CR), stabil sykdom (SD)/progresert sykdom (PD) og alle pasienter evaluert av ICR (datakutt 30. oktober 2020, FAS), hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Sikkerhet

Hovedkilden til sikkerhetsinformasjon ved behandling med kombinasjonen av lenalidomid og tafasitamab etterfulgt av tafasitamab monoterapi hos pasienter med R/R DLBCL er L-MIND-studien. I datakuttet 30. juni 2019 var median eksponering av kombinasjonsbehandlingen var 9,2 måneder (0,23 – 32,10 måneder). 34/81 pasienter ble behandlet med tafasitamab monoterapi i mer enn 12 sykluser og bare 21 pasienter ble behandlet med tafasitamab monoterapi i mer enn 24 sykluser. I datakuttet 30. oktober 2020 var median eksponering av tafasitamab monoterapi 13,9 måneder (0,2-43,4) (14). L-MIND har vist høy forekomst av bivirkninger (alle grader). Rapporterte bivirkninger fra L-MIND er presentert i Tabell 5. De hyppigst observerte bivirkningene er relatert til infeksjoner (72,8 %), blod- og lymfesystemlidelser (65,4 %), gastrointestinale sykdommer (64,2 %) og generelle plager på administrasjonsstedet (58,0 %). EMA har vurdert at de fleste bivirkningene er som forventet ved hematologiske sykdommer og at de er håndterbare (1).

Tabell 5: Bivirkninger rapportert i L-MIND, hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

AE, n (%)	L-MIND, safety analysis (n=81) [154]		
Body temperature	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyrexia: 16 (20) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyrexia: 1 (1) 		
Cardiovascular	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypertension: 4 (5) ▪ Atrial fibrillation: 1 (1) ▪ Deep vein thrombosis: 2 (2) ▪ Syncope: 2 (2) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypertension: 3 (4) ▪ Atrial fibrillation: 2 (2) ▪ Atrial flutter: 1 (1) ▪ Syncope: 1 (1) ▪ Congestive cardiac failure: 2 (2) ▪ Device-related thrombosis: 1 (1) Grade 4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atrial fibrillation: 1 (1) ▪ Deep vein thrombosis: 1 (1) ▪ Cardiac failure: 1 (1) ▪ Myocardial ischemia: 1 (1) Grade 5 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cerebrovascular accident: 1 (1) 		
Demal	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ All rash: 22 (27) ▪ Peripheral edema: 18 (22) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ All rash: 7 (9) 		
Gastrointestinal	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhea: 26 (32) ▪ Nausea: 12 (15) ▪ Vomiting: 11 (14) ▪ Abdominal pain: 7 (9) ▪ Constipation: 13 (16) ▪ Mucosal inflammation: 5 (6) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhea: 1 (1) ▪ Abdominal pain: 1 (1) ▪ Biliary colic: 1 (1) ▪ Mucosal inflammation: 1 (1) 		
General system	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthenia: 17 (21) ▪ Fatigue: 12 (15) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthenia: 2 (2) ▪ Fatigue: 2 (2) 		
Hematologic	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropenia: 1 (1) ▪ Anemia: 22 (27) ▪ Thrombocytopenia: 11 (14) ▪ Leukopenia: 5 (6) ▪ Lymphopenia: 2 (2) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropenia: 22 (27) ▪ Anemia: 6 (7) ▪ Thrombocytopenia: 10 (12) ▪ Leukopenia: 6 (7) ▪ Febrile neutropenia: 8 (10) ▪ Lymphopenia: 2 (2) Grade 4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropenia: 17 (21) ▪ Thrombocytopenia: 4 (5) ▪ Leukopenia: 1 (1) ▪ Febrile neutropenia: 2 (2) ▪ Lymphopenia: 1 (1) ▪ Agranulocytosis: 1 (1) 		
Hepatic	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Increased transaminases: 1 (1) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Increased transaminases: 2 (2) 		
Infections	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ All UTI: 9 (11) ▪ Upper respiratory tract infection: 6 (7) ▪ Pneumonia: 1 (1) ▪ Lower respiratory tract infection: 2 (2) ▪ Sinusitis: 3 (4) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ All UTI: 3 (4) ▪ Upper respiratory tract infection: 2 (2) Grade 4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pneumonia: 5 (6) ▪ Lower respiratory tract infection: 1 (1) ▪ Cranial nerve infection: 1 (1) ▪ CMV infection: 1 (1) ▪ Enterobacter bacteremia: 1 (1) ▪ Infected bite: 1 (1) ▪ Klebsiella sepsis: 1 (1) ▪ Lung infection: 1 (1) ▪ Neutropenic sepsis: 1 (1) ▪ RSV infection: 1 (1) Grade 5 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Soft tissue infection: 1 (1) ▪ Sinusitis: 1 (1) ▪ All UTI: 1 (1) ▪ Bronchopulmonary aspergillosis: 1 (1) ▪ Febrile infection: 1 (1) ▪ Sepsis: 1 (1) ▪ Streptococcal sepsis: 1 (1) ▪ VZV infection: 1 (1) ▪ PML: 1 (1) 		
Metabolism and nutrition	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Decreased appetite: 16 (20) 		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Back pain: 11 (14) ▪ Muscle spasms: 12 (15) ▪ Muscular weakness: 1 (1) Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Back pain: 2 (2) ▪ Muscular weakness: 1 (1) ▪ Arthritis: 1 (1) ▪ Femur fracture: 1 (1) ▪ Lower limb fracture: 1 (1) 		

AE, n (%)	L-MIND, safety analysis (n=81) [154]		
		<ul style="list-style-type: none"> Myositis: 1 (1) Osteonecrosis: 1 (1) 	
Oncology	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> Tumor flare: 2 (2) 	Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> Tumor flare: 1 (1) Recurrent MZL: 1 (1) 	
Nervous system	<u>Safety analysis</u> Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> Cervicobrachial syndrome: 1 (1) Peripheral sensorimotor neuropathy: 1 (1) 		
Other	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> Hypokalemia: 10 (12) Increased blood creatinine: 5 (6) Hypocalcemia: 4 (5) Hypogammaglobulinemia: 4 (5) Increased γ-glutamyl transferase: 4 (5) Hyperbilirubinemia: 2 (2) Increased blood bilirubin: 2 (2) Cataract: 1 (1) Urinary incontinence: 1 (1) Grade 5 <ul style="list-style-type: none"> Sudden death: 1 (1) 	Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> Hypokalemia: 4 (5) Increased blood creatinine: 1 (1) Hypocalcemia: 1 (1) Hypogammaglobulinemia: 1 (1) Increased γ-glutamyl transferase: 1 (1) Hyperbilirubinemia: 1 (1) Increased blood bilirubin: 1 (1) Cataract: 1 (1) Urinary incontinence: 1 (1) Hematuria: 1 (1) Hyperkalemia: 1 (1) Hypersensitivity: 1 (1) Hyponatremia: 1 (1) 	Grade 4 <ul style="list-style-type: none"> Hypokalemia: 1 (1) Wound complication: 1 (1)
Renal disorders	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> Renal failure: 1 (1) 	Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> Renal failure: 2 (2) Nephrolithiasis: 1 (1) 	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	<u>Safety analysis</u> Grade 1–2 <ul style="list-style-type: none"> Cough: 17 (21) Bronchitis: 10 (12) Dyspnea: 9 (11) Grade 5 <ul style="list-style-type: none"> Respiratory failure: 1 (1) 	Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> Cough: 1 (1) Dyspnea: 1 (1) Pulmonary embolism: 2 (2) 	Grade 4 <ul style="list-style-type: none"> Bronchitis: 11 (1) Pulmonary embolism: 2 (2)

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; MZL, marginal zone lymphoma; NR, not reported; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; RSV, respiratory syncytial virus; TEAE, treatment-emergent adverse event; UTI, urinary tract infection; VZV, varicella zoster virus.

Effekt og sikkerhet er vurdert i EMAs sentrale prosedyre for søknad om markedsføringstillatelse, mer informasjon finnes i utredningsrapporten (EPAR) for Minjuvi (1).

2.2 Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av PICO²

2.2.1 Studiedesign

L-MIND-studien var en enkeltarmet, multisenter studie med totalt 81 voksne pasienter med R/R DLBCL. Den største begrensningen ved studien er det ukontrollerte studiedesignet kombinert med noe kort oppfølgingstid og et begrenset pasientantall. Dette er særlig problematisk da DLBCL-populasjonen er en heterogen gruppe, der ulike kliniske og biologiske karakteristika vil ha betydning for det kliniske sykdomsforløpet. Fordi L-MIND er en ukontrollert (enarmet) studie vil det ikke være mulig å skille effekten av pasientrelaterte faktorer fra behandlingseffekten. Tid til hendelse-endepunkter (som PFS og OS) kan derfor ikke tolkes. Antitumoraktiviteten av tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Videre gir studien ingen informasjon om det individuelle bidraget av de to behandlingsfasene (tafasitamab og lenalidomid

² Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål

kombinasjonsbehandling versus tafasitamab monoterapi som vedlikeholdsbehandling) til den totale behandlingseffekten, og tilleggseffekten av tafasitamab vedlikeholdsbehandling kan dermed ikke vurderes.

2.2.2 Populasjon

Sammenliknet med den pivotale studien for Polivy-BR, nylig innført i samme indikasjon, inkluderte L-MIND-studien en pasientpopulasjon med en generelt lavere andel ufordelaktige prognostiske faktorer. Blant annet ekskluderte studien pasienter med dobbel/trippel-hit DLBCL, primærrefraktær sykdom (initialt), og > 3 behandlingslinjer. I tillegg hadde 92 % av pasientene ECOG status 0-1, 49 % hadde sykdom med lav-intermediær risiko (IPI 0-2), kun 44 % var refraktære til seneste behandling og 75 % hadde sent tilbakefall (> 12 måneder fra diagnose). Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet mener studiepopulasjonen er noe yngre (median alder 72 år) enn pasientene i Norge som er aktuelle å behandle med tafasitamab kombinert med lenalidomid siden det hovedsakelig er eldre pasienter som ikke er egnet for HMAS. Fagekspertene trakk også fram at norske pasienter trolig vil være mer forbehandlet enn det som er observert i L-MIND, der halvparten kun hadde mottatt en tidligere behandlingslinje. Ut over disse to merknadene kunne klinikerne kjenne seg igjen i pasientpopulasjonen, men understreket at det er snakk om en heterogen pasientpopulasjon som det er vanskelig å generalisere.

2.2.3 Intervensjon

Det er forventet at tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid vil administreres i henhold til godkjent preparatomtale og L-MIND studien. Det vil si *tafasitamab* 12 mg/kg som intranevøs behandling fem ganger i syklus 1, 4 ganger i syklus 2 og 3 samt 2 ganger i påfølgende sykluser kombinert med *lenalidomid*-kapsler som hjemme-administrering ved anbefalt startdose på 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus frem mot progresjon, i opptil tolv sykluser. Deretter gis tafasitamab-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Fageksperter har gitt innspill om at det er rimelig å forvente mange dosereduksjoner av lenalidomid.

2.2.4 Komparator

Norsk klinisk praksis

I Handlingsprogrammet for lymfekreft er det nevnt flere ulike behandlingalternativer som er aktuelle å anvende hos pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for HMAS (3). Aktuelle regimer er rituksimab-basert kjemoterapi, Pola-BR eller annen standard støttebehandling. For pasienter i god allmenntilstand vil også CAR-T behandling kunne være et alternativ fra 3. behandlingslinje. De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har kontaktet kan ikke plassere tafasitamab-kombinasjonen i behandlingsalgoritmen i norsk klinisk praksis basert på foreliggende dokumentasjon, spesielt siden det er snakk om behandling av en heterogen pasientpopulasjon der behandlingsalgoritmen tilpasses den enkelte pasient ut fra individuelle karakteristika.

Innsendt dokumentasjon

I sin innsendelse har Incyte valgt R-GemOx som komparator basert på innspill fra en klinisk ekspert de har kontaktet. De anerkjenner imidlertid også at det er vanskelig å velge en bestemt komparator siden det ikke er ett anbefalt behandlingsforløp.

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator være *det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk*. Siden pasientgruppen med R/R DLBCL er en heterogen pasientpopulasjon er det ikke mulig å fastslå én bestemt komparator for behandling med tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid til denne pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket støtter at rituksimab-basert kjemoterapi som R-GemOx kan være en aktuell komparator, men kan ikke utelukke at Pola-BR er en minst like relevant komparator fordi denne kombinasjonen har samme indikasjon og er egnet for de mer skrøpelige pasientene sammenlignet med R-GemOx.

2.2.5 Relativ effekt

Fordi L-MIND var enarmet har Incyte anvendt en retrospektiv observasjonsstudie, RE-MIND 2, for å etablere relativ effekt av kombinasjonsbehandlingen lenalidomid og tafasitamab etterfulgt av tafasitamab monoterapi sammenlignet med R-GemOx. RE-MIND 2 er basert på registerdata samlet inn fra land i Europa, Nord Amerika og Asia-Stillehavsregionen hvor det var tilgjengelig helsejournaler med data basert på de samme inklusjonskriter som L-MIND. Mer informasjon om RE-MIND 2 studien er vist i tabellen under. Incyte har anvendt en uankret indirekte analysemetode, propensity score matching, for å identifisere pasienter fra RE-MIND 2 som kan inngå i en syntetisk komparatorarm. Beskrivelse av datainnsamling, pasienter og analysene er belyst i publikasjonen til Nowakowski med flere (15).

Tabell 6: Oversikt over RE-MIND 2 studien, innsendt dokumentasjonspakke

RE-MIND 2	An Observational Retrospective Cohort Study of Systemic Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (R/R DLBCL), to Compare Outcomes to Those From Tafasitamab + Lenalidomide in the L-MIND Study
Sample size (n)	3454 patients were enrolled and included in the study database
Study design	Observational, retrospective, cohort study
Patient population	Patients with R/R DLBCL
Intervention(s)	Tafasitamab+lenalidomide
Comparator(s)	BR R-GemOx Rituximab + lenalidomide CAR T-cell Pola-BR cohort Pixantrone monotherapy
Follow-up period	For patients in the comparator cohorts, an analysis window of 44 months was applied in place of a data cut-off date. This corresponded to the maximum follow-up time for an individual patient in the L-MIND study (44 months or 1338 days; first patient enrolled: March 2016; primary completion data cut-off date: 30 November 2019).

Primary endpoints reported (include results)	Median OS vs systemic therapies pooled: 22.5 months vs BR: 21.7 months vs R-GemOx: 20.6 months Further details are presented in section o.
Other outcomes reported (include results)	ORR The percentage of patients with best ORR for tafasitamab in combination with lenalidomide was 67.1% (95% CI: 55.4%–77.5%) vs 48.7% (95% CI: 37.0%–60.4%) for the comparison with pooled systemic therapies; 66.7% (95% CI: 54.8%–77.1%) vs 54.7% (95% CI: 42.7%–66.2%) for the comparison with BR; and 68.9% (95% CI: 57.1%–79.2%) vs 45.9% (95% CI: 34.3%–57.9%) for the comparison with R-GemOx. PFS Median PFS with tafasitamab+lenalidomide was longer compared to the cohorts of systemic therapies pooled (12.1 vs 5.8 months), BR (12.1 vs 7.9 months), and R-GemOx (14.1 vs 5.1 months). Further details on ORR and PFS are presented in section o. Other outcomes (DoR, CR, EFS, TTNT and treatment discontinuation due to AEs) are presented in Appendix B.

Abbreviations: BR, bendamustine and rituximab; CAR, chimeric antigen receptor; CR, complete response; DLBCL, Diffuse Large B Cell Lymphoma; DoR, duration of response; EFS, event-free survival; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R-GemOx, rituximab, gemcitabine and oxaliplatin; Pola-BR, polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab; R/R, Relapsed or Refractory; TTNT, time-to-next treatment.
Source: Incyte, Data on file (RE-MIND₂ CSR) [80].

Kohort-balansering

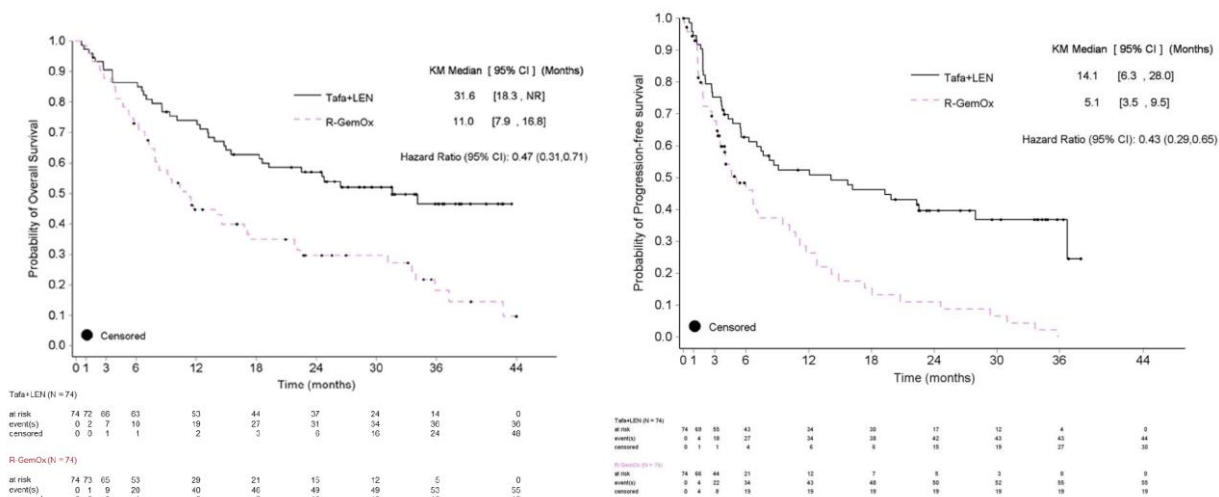
Kohortene fra L-MIND (n = 74) og RE-MIND 2 (R-GemOx, n = 74) ble matchet basert på baseline variabler presentert i Tabell 79. Figur 4 viser resultatene på OS og PFS fra den indirekte uankrede sammenligningen innsendt av Incyte.

Tabell 7: Baseline variabler i RE-MIND 2 brukt for å estimere propensity skåren i analysen, hentet fra innsendt dokumentasjonspakke

Baseline covariates	
1	Number of prior lines of therapy (1 vs 2/3)
2	Ann Arbor Stage I/II vs III/IV
3	Age (as categorical variable with subgroups <70 vs ≥70 years of age)
4	History of primary refractoriness (Yes vs No)
5	Refractoriness to last therapy line (Yes vs No)
6	Prior ASCT (Yes vs No)
7	Elevated LDH (LDH > ULN vs LDH ≤ ULN)
8	Neutropaenia (ANC <1.5 x 10 ⁹ /L vs ANC ≥1.5 x 10 ⁹ /L)
9	Anaemia (Hb <10 g/dL vs Hb ≥10 g/dL).

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; ASCT; autologous stem cell transplant; Hb, haemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal.

Source: Incyte, Data on file (RE-MIND₂ CSR) [80].



Figur 4: Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse til venstre og progresjonsfri overlevelse til høyre av tafasitamab + lenalidomid fra L-MIND (datakutt 19. oktober sammen med R-GemOx fra RE-MIND 2 etter å ha matchet basert på individdata

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke vurdert den indirekte sammenligningen inngående. Det er avdekket noen grunnleggende svakheter ved sammenligningen som etter Legemiddelverkets mening gjør denne uegnet som grunnlag for å etablere et troverdig estimat på relativ effekt i denne saken. Følgende årsaker anses sentrale for Legemiddelverkets avgjørelse om at det ikke er hensiktsmessig å gå videre med en inngående vurdering av den indirekte sammenligningen:

- **Pasientpopulasjonen** med R/R DLBCL er heterogen og har ulike kliniske og biologiske karakteristika som har betydning for det kliniske sykdomsforløpet. L-MIND studien inkluderte en selektert pasientpopulasjon, der prognosen trolig vil være mer fordelaktig enn hos den totale R/R DLBCL populasjonen som ikke er kandidater for HMAS. I den innsendte indirekte sammenlikningen var det ikke mulig å justere for alle kjente prognostiske og effektmodifiserende faktorer som blant annet ECOG-verdier, IPI-skår, ekstranodal sykdom eller genuttrykk (se Tabell 7). IPI-skår er en anerkjent prognostisk faktor både i Handlingsprogrammet og basert på innspill fra medisinske fageksperter. I tillegg trakk fagekspertene frem allmenntilstand som en viktig prognostisk faktor. ECOG funksjonsstatus er et standard instrument for å beskrive pasientenes allmenntilstand og ble brukt som et inklusjonskriterie i L-MIND (pasienter med ECOG 3 eller verre ble ekskludert fra studien, og 92 % av studiepopulasjonen hadde ECOG 0-1).
- I den innsendte indirekte sammenligningen er det valgt R-GemOx som komparator. Det er ikke én definert *komparator* hos aktuell pasientpopulasjon fordi fagekspertene mener det er utfordrende å plassere metoden i behandlingsalgoritmen i klinisk praksis og fordi metoden plasserer seg i to ulike behandlingslinjer. Det vil si som andrelinjebehandling (etter R-CHOP) hos pasienter som ikke er egnet for HMAS og som tredjelinjebehandling for pasienter med residiv etter HMAS. Vi kan ikke utelukke at Pola-BR er minst like relevant komparator som R-GemOx.

Relative effektestimater basert på indirekte sammenlikning av en enarmet studie (dvs. uankret analyse) har en grunnleggende antagelse om at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er kontrollert

for. I innsendt analyse er flere viktige prognostiske faktorer ikke kontrollert for (se over) og de relative effektestimaterne har dermed skjevheter av ukjent størrelse og retning. Basert på argumentene i kulepunktene over, vurderer Legemiddelverket at L-MIND og RE-MIND 2 studiene ikke er egnede for å estimere relativ effekt av behandling med tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid sammenlignet med R-GemOx eller annen behandling. Fordi det mangler data for å etablere et pålitelig estimat på den relative effekten, har Legemiddelverket heller ikke gått videre med den helseøkonomiske modellen innsendt av Incyte.

2.3 Andre relevante pågående studier

Den pivotale studien L-MIND pågår fortsatt og er forventet ferdigstilt Q2 2023. Andre relevante studier med tafasitamab i andre kombinasjoner som trolig vil være bedre egnet til å etablere relativ effekt og følgelig et estimat på kostnadseffektivitet er vist i tabellen under.

Tabell 8: Studier som pågår med tafasitamab i ulike kombinasjoner og ulike behandlingslinjer.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Hoved- utfallsmål	Studienavn, studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med R/R DLBCL som har mottatt en til tre tidligere systemiske behandlinger, hvorav en må ha vært CD-20-rettet behandling, som ikke er kandidater for høydose kjemoterapi eller HMAS (n = 450)	Tafasitamab 12 mg/kg intravenøst (IV) kombinert med bendamustin	Rituksimab 375 mg/m ² IV kombinert med bendamustin	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	B-MIND NCT02763319 Fase 2/3	Juni 2024
Høyintermediære og høyrisiko pasienter nylig diagnostisert med DLBCL (n = 880)	Tafasitamab + lenalidomid + R-CHOP	Placebo + R-CHOP	PFS evaluert av utprøver	Front-MIND NCT04824092 Fase 3	Mai 2026

B-MIND er en åpen fase 2/3 randomisert studie som sammenligner tafasitamab kombinert med bendamustin sammenlignet med rituksimab kombinert med bendamustin hos pasienter med R/R DLBCL i andre eller tredje behandlingslinje hos pasienter som ikke er kandidater for høydose kjemoterapi eller HMAS.

Front-MIND er en randomisert kontrollert fase 3 studie som sammenligner tafasitamab i monoterapi eller tafasitamab kombinert med lenalidomid, begge i tillegg til R-CHOP og sammenlignet med placebo + R-CHOP.

2.4 Metodevurderinger fra andre land

Under følger en oppsummering av vurderinger som er gjort i andre land som det kan være relevant å sammenligne med. Legemiddelverket tar ikke stilling til utfall i disse metodevurderingene, men etterstreber en nøytral oppsummering for å belyse saken. Legemiddelverket tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike med andre føringer og ikke nødvendigvis overførbare til norske forhold.

England og Wales (NICE)

Tafasitamab og lenalidomid er foreløpig ikke anbefalt innført av «Appraisal Committee» sitt Final Appraisal Document (FAD) fordi kostnadseffektivitetsestimater er usikre og over det som er akseptabelt i NICE (16). FAD har valgt Pola-BR som hovedkomparator i analysene basert på innspill fra britiske medisinske fagekspertter. Incyte har brukt samme kilder (dvs. L-MIND og RE-MIND 2) og metode (uankret indirekte sammenligning) som i innsendelsen til Legemiddelverket. FAD vurderer at tafasitamab-kombinasjonen trolig har mereffekt sammenlignet med Pola-BR i form av økt PFS og økt OS, men at estimatet på relativ effekt er svært usikkert. Firma har klaget på beslutningen og metoden er nå under revurdering av NICE.

Danmark

Medisinrådet har beregnet IKER, men anbefaler ikke innføring av tafasitamab kombinert med lenalidomid i aktuell indikasjon fordi metoden er svært kostbart og effekten er usikker (17). Medisinrådet har akseptert R-GemOx som komparator og bemerker at datagrunnlaget for relativ effekt estimater baserer seg på et meget svakt studie- og analysedesign og at behandlingens effekt på pasientenes overlevelse og livskvalitet er forbundet med stor usikkerhet. Usikkerheten skyldes den indirekte uforankret sammenligningen som Medisinrådet vurderer at ikke har justert for viktige prognostiske faktorer og effektmodifikasjoner.

Metodevurdering av tafasitamab-kombinasjonen er pågående hos Scottish Medicines Consortium (SMC) i Skottland og Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige.

3 Oppsummering

Effekt

Effekten og sikkerheten av tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab monoterapi til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) er hovedsakelig undersøkt i L-MIND. L-MIND er en åpen enarmet fase II-studie som undersøkte et relativt lavt antall pasienter (n = 81). Studien rapporterte en objektiv responsrate (ORR) på 56,8 % (95 % KI: 45,3-67,8) og komplett responsrate (CR) på 39,5 % (95 % KI: 28,8-51,0). Median responsvarighet var på 43,9 måneder (95 % KI: 26,1-NR) for pasienter med ORR og ble ikke nådd hos pasienter med CR (95 % KI: 43,9-NR). Median progresjonsfri overlevelse og median totaloverlevelse var på henholdsvis 11,6 måneder (95 % KI: 5,7-45,7) og 31,6 måneder (95 % KI: 18,3-NR). L-MIND-studien selekterte en pasientpopulasjon der prognosen trolig vil være mer fordelaktig enn hos den totale R/R DLBCL populasjonen som ikke er egnet for HMAS i klinisk praksis. Fordi L-MIND er en ukontrollert studie, er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer. Tid til hendelse endepunkter (som PFS og OS) kan derfor ikke tolkes. Behandlingsnyttens er primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses klinisk relevante i målpopulasjonen.

Sikkerhet

L-MIND har vist høy forekomst av bivirkninger (alle alvorlighetsgrader), som EMA har vurdert å være forventet i hematologiske sykdommer og til å være håndterbare.

Ressursbruk

Basert på maksimal AUP uten mva. og anbefalt dosering av tafasitamab koster ett år med full behandling omtrent 1,3 millioner NOK. Ved å legge til lenalidomid blir totalkostnaden for kombinasjonsbehandlingen i underkant av 2 millioner NOK. Prisene blir lavere dersom pasienten får redusert dosering eller slutter på behandlingen før det har gått ett år. Fullårskostnad for at en pasient blir behandlet med polatuzumabvedotin kombinert med bendamustin og rituksimab er omtrent 800 000 NOK. R-GemOx er rimeligere enn dette. Legemiddelverket har ikke estimert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken.

Alvorlighet

Legemiddelverket har ikke anvendt den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen og har derfor ikke benyttet en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med R/R DLBCL.

Usikkerhet

Den enarmede studien L-MIND kan ikke gi et estimat på relativ effekt av tafasitamab-kombinasjonen sammenlignet med annen behandling. I sin innsendelse har Incyte etablert relativ effekt basert på en uankret indirekte analyse. Slike analyser har en grunnleggende antagelse om at alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer er justert for. Relative effektestimater basert på indirekte sammenlikning av en enarmet studie (dvs. uankret analyse) gir derfor en stor risiko for skjevheter av ukjent størrelse og retning. Legemiddelverket har ikke inngående vurdert den uankrede indirekte sammenlikningen, og mener det vil være utfordrende å etablere et troverdig estimat på relativ effekt, da antagelsene for en uankret populasjonsjustert analyse ikke anses å være oppfylt. Studiepopulasjonen var selektert, og utgjorde en populasjon der prognosen trolig vil være bedre enn hos den totale ikke-transplantable R/R

DLBCL populasjonen. Flere prognostiske og effektmodifiserende faktorer var ikke justert for i den indirekte sammenlikningen. I tillegg er valg av komparator utfordrende. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet mener pasientpopulasjonen er svært heterogen, noe som også gjør det vanskelig å oppgi en entydig komparator. De mener også at det, til tross for at det er ønskelig å ta i bruk tafasitamab-kombinasjonen, er vanskelig å plassere metoden i behandlingsalgoritmen basert på foreliggende dokumentasjon.

Pågående studier

Tafasitamab er innvilget en betinget MT, som forplikter MT-innehaver Incyte til å levere ytterligere data fra L-MIND, Front-MIND og BE-MIND. De to sistnevnte er randomiserte kontrollerte studier med andre behandlingkombinasjoner enn i L-MIND, og Front-MIND er i tillegg i en tidligere behandlingslinje. Resultater fra BE-MIND er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig egne seg bedre til å beregne kostnadseffektivitet ved bruk av tafasitamab (i en annen kombinasjon) for pasienter med R/R DLBCL.

Statens legemiddelverk, 09-02-2023

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Saksutredere:
Solveig Bryn
Monica Hallem Akerholdt
Helga Haugom Olsen

Referanser

1. European Medicine Agency. Assessment report. Minjuvi. Procedure No. EMEA/H/C/005436/0000 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf].
2. European Medicine Agency. EU/3/14/1424: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-14-1424>].
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 10. desember 2021) [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>].
4. Oncolex. DIFFUST STORCELLET B-CELLE LYMFOM (DLBCL) INKLUDERT MEDIASTINALT (THYMISK) STORCELLET B-CELLE LYMFOM [Available from: <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/B-celle-lymfomer/Bakgrunn/Diffust-storcellet-Bcelle?lg=print>].
5. Krefregisteret. Årsrapport 2021 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose 2022 [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/%C3%85rsrapport%202021%20Nasjonalt%20kvalitetsregister%20for%20lymfoide%20maligniteter.pdf>].
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Minjuvi 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_no.pdf].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Revlimid [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_no.pdf].
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale MabThera [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf].
9. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Gemcitabin Fresenius Kabi [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/09-7098.pdf>].
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Oxaliplatin Fresenius Kabi [
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Polivy [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_no.pdf].
12. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Bendamustine Accord [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9523.pdf>].
13. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2019_035 Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella Bcellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi 2020 [Available from:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_035_Polatuzumabvedotin_Polivy_kombinasjonsbehandling%20ved%20DLNCL-%20hurtig%20metodevurdering-offentlig%20versjon.pdf.

14. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021.

15. Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, Mondello P, Joffe E, Fleury I, et al. Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. *Clinical Cancer Research*. 2022:OF1-OF15.

16. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma August 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10645/documents/final-appraisal-determination-document>].

17. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. tafasitamab i kombination med lenalidomid til behandling af diffust storcellet B-celle lymfom September 2022 [



Statens
legemiddelverk

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)

Incyte Biosciences would like to give the following comments to SLVs assessment of Minjuvi (tafasitamab):

1. Incyte submitted documentation to SLV in December 2021. During the 13 months that have elapsed, no questions have been addressed to Incyte. Incyte has not, before this report was produced, been notified of SLVs positions or conclusions. Incyte has not been allowed to add information or analyses in response to SLV conclusions or positions.
2. SLV conclude, with support from the consulted medical experts, that the patients in the L-MIND study were selected and constituted a population in which the prognosis will probably be more favorable than in the current population in clinical practice. Besides, the experts also conclude that Norwegian patients likely are older compared to the patients included in the L-MIND study.

Table 1 illustrates the key characteristics of the patients in L-MIND, of the subgroup of patients within the L-MIND that received treatment longer than 2 years and of RWE hard to treat R/R DLBCL patients in 9 US academic centres treated with Minjuvi. Also baseline characteristics of the SCHOLAR 1 study populations and 3rd line DLBCL patients in the Danish LYFO registry are described.

Table 1 Patient characteristics within different R/R DLBCL data sets

Characteristic	L-MIND [1]	L-MIND 2 y on treatment [2]	Minjuvi RWE* [3]	SCHOLAR 1 [4]	LYFO [5]
Median age	72	71	77	55	72
Ann Arbor III-IV	75%	70%	93%	72%	64.7% [¶]
PS 0-1	92%	NA	NA	73%	46.7%
PS 2-4	9% (PS 2)	NA	18% (PS 3-4)	14%	29.3% ^{¶¶}
IPI 3-5	51%	30%	79%	~57%	NA
Primary refractory	19%	15%	46%	28%	26%
Refractory to last treatment	44%	44%	70%	50%	NA
SCT	11%	15%	15%	12%	8.7% ^{¶¶¶}
Prior CAR T	NA	NA	21%	NA	NA

* US Academic clinics; [¶] Unknown 8.2%; ^{¶¶} Unknown 23.9%; ^{¶¶¶} ASCT 4.9%, Allo SCT 3.8%, Unknown 4.9%

line 3 and despite same age and less patients in Ann Arbor III-IV, L-MIND patients in 3L seem to be better off. When studying the most severe and difficult to treat patients (the Minjuvi RWE study), they still seem to be better off. The SCHOLAR 1 study is often used as the standard reference on how well DLBCL patients in treatment line 2 or 3 are doing.

The median age in the L-MIND study was 72 years, reflecting an elderly population and correspond well with the median age at diagnosis for DLBCL in Sweden, which is 71 years.[6] SLV states in a previous assessment that the median age at diagnosis in Norway is approximately 65 years and that about 50% of the patients are older than 70 years.[7] In this assessment report for Minjuvi (section 1.2), it is stated that the median age at diagnosis is 71 years. The median age in the pivotal POLA+BR study was 67 years [8], reflecting a somewhat younger patient population, potentially better suited to cope with some of the toxicities associated with POLA+BR. The median age in the ZUMA 1 study was 58 years.[9]

Table 2 Outcome in different populations

	Minjuvi + lenalidomide				SCHOLAR 1			LYFO	
	L-MIND		RWE		Entire cohort	Refractory	Relapsed		
	Entire cohort	2 nd line	3 rd line	2 years on treatment				Entire cohort	Refractory
N	81	40	40	27	82	NA	NA	636	184
Primary Endpoint									
ORR	57.5%	67.5%	47.5%	99.8%	27%	NA	NA	26%	25.5%
CR	40.0%	47.5%	32.5%	85%	17%	7%	40%	7%	17.9%
PR	17.5%	20%	15%	14.8%	10%	NA	NA	18%	7.6%
Median Follow-Up	35 m	35 m	35 m	60 m	NA	NA	NA	NA	NA
Secondary Endpoints									
mDoR	43.9 m	65.7% [†]	64.1% [†]		NA	NA	NA	NA	NA
Median PFS	11.6 m	23.5 m	7.6 m	NR	2.8 m	1.9 m	4.7 m	6.3 m	11.6% ^{††}
Median OS	33.5 m	45.7 m	15.5 m	NR	6.8 m	5.1 m	9.6 m	6.3 m	6.3 m

ORR = Objective Response Rate, CR = Complete Response, PR = Partial Response[†] 30 m DoR; ^{††} at 2 years; NR = Not Reached

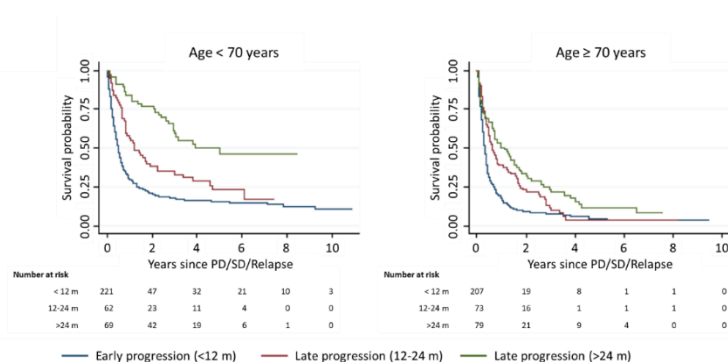


Figure 1 Overall survival of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in Sweden 2007-2014 (N=713) by age >= 70 years and timing of relapse [10]

3. SLV categorically disqualifies the evidence submitted by Incyte describing the relative effectiveness, and hence did not assess the cost-effectiveness of treatment with Minjuvi + lenalidomide. Incyte was given the notice “Til orientering så ser det ut som Legemiddelverket kommer til å løse denne saken uten å gå videre med den helseøkonomiske modellen.”

Incyte considers SLVs communication to be highly inadequate and do not find it acceptable that such major change in the conditions of the assessment is not

communicated in a more detailed and structured way.

The L-MIND trial was complemented with an indirect treatment comparison, based on a real-world, retrospective, observational cohort of patients, treated with ESMO/NCCN guideline-listed regimens. This was done in order to evaluate the comparative benefit of tafasitamab (in combination with lenalidomide) compared to existing treatment alternatives, including R-GemOx, which is relevant for the Norwegian context. From our point of view, we cover all levels of evidence needed, except for a head-to-head clinical trial. We want to stress that the lack of such trials is common for drugs treating orphan diseases where there is no approved therapy available. When the L-MIND study was conducted, no standard therapy was available to treat the indication of tafasitamab, hence no head-to-head trial was possible to perform.

We understand that the Norwegian system is better designed to accept conclusions derived from randomised double-blind clinical trials against the standard of care and that we do not provide such data for tafasitamab. That said, we have invested in the submitted indirect comparison methods in order to help SLV evaluate tafasitamab in the best possible way. This is useful in DLBCL, as it allows comparison with several treatment options - which is particularly important in R/R DLBCL, where treatment options are numerous and where an established treatment pathway is lacking. It is problematic, that SLV so categorically, disqualifies the evidence package without a more thorough assessment.

While we recognize that indirect comparisons often have limitations, we have gone to great lengths to minimize or exclude these limitations in the indirect comparisons provided in this submission. Specifically, like any indirect treatment comparison, the RE-MIND 2 study aims to balance the treatment and comparison cohorts with respect to known and measurable prognostic factors and effect modifiers, in order to minimize the risk of bias when comparing the results in the two cohorts. The RE-MIND2 study is among few indirect comparisons which took the more advanced approach and leveraged individual patient data, both for the experimental and the comparators arms. This allows to leverage propensity score matching methods to adjust for differences in patient characteristics between trials and thus provide more accurate and reliable outcomes compared to other methodologies, such as MAIC or Bucher's. To this end, the data inclusion and exclusion criteria of the comparator used in the analyses were collected to match those of L-MIND as closely as possible, and the 1:1 matching was performed by balancing nine key variables for R-GemOx. It is correct that no matching based on international prognostic index (IPI) is performed in RE-MIND 2, but matching is performed on age, LDH and Ann Arbor, which are major contributors to IPI. In addition, extensive sensitivity analyses were performed.

All these analyses indicate a significant additional advantage in terms of lifespan for patients treated with tafasitamab+lenalidomide compared to R-GemOx. Despite being somewhat lower, even the sensitivity analysis with a population matched on 11 covariates shows an added benefit of tafasitamab+lenalidomide over R-GemOx in terms of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). For instance, the sensitivity analysis consistently showed that a higher number of patients reached long-term survival with tafasitamab+lenalidomide than with R-GemOx. While in the base-case 18.9% of tafasitamab+lenalidomide patients reached OS over 36 months against 6.8% of R-GemOx, the sensitivity analysis estimated 18.6% and 5.1% for tafasitamab+lenalidomide and R-GemOx, respectively.

It should also be noted that SLV has received several other STAs where unanchored ITCs have been accepted, and that in this ITC the risk of bias has been minimized by applying the methods mentioned above.

The additional clinical benefit of tafasitamab+lenalidomide, mediated by its high and durable response rates, has also been recognized by regulators (e.g. EMA) and has led to confirmation of the orphan drug status of tafasitamab. Indeed, in the context of the EMA's examination of the orphan designation criteria, the designation criteria set out in Article 3(1)(b) of Regulation (EC) No 141/2000 (i.e. "Existence of no satisfactory methods of diagnosis prevention or treatment of the condition in question, or, if such methods exist, the medicinal product will be of significant benefit to those affected by the condition.") must be satisfied. The validity of our data is therefore also confirmed externally by our orphan drug designation, as the data set was strong enough to maintain this designation, even according to the criterion of superiority over alternatives.

Based on these facts, we offer the maximum possible level of evidence at this stage, including: an authorization study (L-MIND) as well as two external comparison arms (RE-MIND and RE-MIND 2); with consistent beneficial results through these studies.

4. SLV estimates the cost of lenalidomide to be approximately 700,000 NOK for a full year of treatment.

This might have been true before the patent for lenalidomide was due in February 2021. In Sweden, Denmark and Finland the price has dropped with more than 99% since loss of exclusivity. The true procured price for lenalidomide in Norway is undisclosed, but it is highly reasonable to assume that the price in Norway is similar.

5. SLV concludes that the patient population is very heterogeneous. This makes it particularly difficult to define the relevant comparator. SLV supports that R-GemOx can be a relevant comparator, but cannot rule out that Pola-BR, which has a similar indication, is an at least equally relevant comparator.

Incyte have conducted extensive comparative analyses comparing Minjuvi + lenalidomide to POLA-BR. SLV has not shown interest in looking into these data or requested that we present such an analysis. In the assessment of POLA-BR (ID2019_035) SLV note that BR is not widely used in Norway, but the professional community confirms that it is a relevant comparator in Norwegian clinical practice.

6. In recent time, two other drugs with partially overlapping patient populations have been assessed by SLV.

In the assessment of Yescarta (ID2017_105, ID2019_143), a phase II, single arm trial together with a proxy for control arm is accepted as comparative evidence. Further, the quality of the evidence used in the POLA-BR case, have been widely criticized by all the Nordic authorities. SLV has not been able to justify why they accepted the evidence in these assessments, but so categorically disqualify the evidence for Minjuvi + lenalidomide.

7. SLV has not assessed the disease severity, with the argument that the cost-effectiveness model was not used.

SLV estimated the disease severity in the assessments of POLA-BR and Yescarta and estimated the «absolut prognosetap» to be 12–16 QALY.[7, 11] SLV has not commented on why this ATP cannot be applied in this case.

1. Duell, J., et al., *Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma*. Haematologica, 2021. **106**(9): p. 2417-2426.
2. Duell, J., et al., *L-Mind: A Safety and Efficacy Analysis of Tafasitamab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL) Receiving Treatment for at Least 2 Years*. Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 6596-6598.
3. Qualls D, B.M.J., Dao P, Caimi P F, Rutherford S C, Wehmyer G Graham, Romancik J T, Leslie L A, Merrill M H, Crombie J L, Amoozgar B, Khl B S, Bond D A, Maddocks K J, Okwali M, Seshan V, Salles G, Batlevi C L;. *323 Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study*; in *ASH*. 2022.
4. Crump, M., et al., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
5. Ludvigsen Al-Mashhadi, A., et al., *Outcome after 3rd Line Treatment for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Danish Population-Based Study*. Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 6706-6707.
6. Harrysson, S., et al., *Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden*. Blood Cancer J, 2021. **11**(1): p. 9.
7. Legemiddelverket, *Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2019_035 Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella Bcellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi*. 2020.
8. Sehn, L.H., et al., *Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. J Clin Oncol, 2020. **38**(2): p. 155-165.
9. Neelapu, S.S., et al., *Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(26): p. 2531-2544.
10. Ekstroem Smedby, K.E., et al., *Treatment Intensity, Timing of Relapse and Outcome of 713 Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Setting in Sweden*. Blood, 2019. **134**(Supplement_1): p. 4111-4111.
11. Norwegian Medicines Agency, *ID2019_143 - Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) - Update of the previous health economic evaluation*. 2020.