

Hälsoekonomisk bedömning av Minjuvi (tafasitamab)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Minjuvi i kombination med lenalidomid följt av Minjuvi i monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT).

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist).

Klinisk expert: Martin Höglund, docent, överläkare vid Hematologisektionen, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Incyte Biosciences Nordic AB

Diarienummer: 1867/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en högmalign, snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter.
- Minjuvi (tafasitamab) är indicerat i kombination med lenalidomid följt av Minjuvi i monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT).
- Tafasitamab är en antikropp som riktar sig mot CD19-antigenen som finns på ytan av B-lymfocyter. Vid bindning till CD19 stimuleras immunsystemet att angripa och döda B-lymfocyterna.
- TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till Minjuvi utgörs av kombinationerna rituximab-gemcitabin-oxaliplatin (R-GemOx) och polatuzumab vedotin-bendamustin-rituximab (Pola-BR).
- Effekt och säkerhet av Minjuvi i kombination med lenalidomid har utvärderats i en enarmad fas II-studie (L-MIND) hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL som inte var lämpade för högdoscytostatika (HDT) och efterföljande ASCT. Med en total responsfrekvens (ORR) >50% och en responsduration (DoR) på 34,6 månader bedöms effekten enligt EMA som kliniskt relevant. Då effektdata härrör från en öppen, enkelarmad studie med ett litet patientunderlag är resultaten dock förenade med mycket hög osäkerhet.
- Den relativa effekten av Minjuvi i kombination med lenalidomid har utvärderats i förhållande till R-GemOx respektive Pola-BR genom indirekta jämförelser (ITC). Vid ITC mot R-GemOx används individnivådata från en retrospektiv observationsstudie (RE-MIND2). Vid ITC mot Pola-BR används studieresultaten från en kohort i en randomiserad fas-1b/II-studie (GO29365). De indirekta jämförelserna indikerar att Minjuvi i kombination med lenalidomid minskar risken för progression och död i förhållande till R-GemOx och Pola-BR. Hur stor effektfördel behandlingen har är dock svårvärderat utifrån befintliga data, då små studiepopulationer och indirekta jämförelser innebär en osäkerhet.
- Det angivna priset för Minjuvi är 8 392,46 kr per förpackning med 200 mg x 1 injektionsflaska (AUP). Läkemedelskostnaden per patient för Minjuvi i kombination med lenalidomid är i den hälsoekonomiska analysen strax under [---] kronor per cykel vid rekommenderad dos.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög. Detta beror främst på ovan nämnda osäkerheter förknippade med den relativa effekten samt företagets antagande om bot/långtidsöverlevnad, som också påverkar den relativa effekten i modellen. Till följd av detta presenterar TLV inte något grundscenari utan enbart scenarioanalyser för att visa på hur kostnaden per vunnet QALY påverkas då osäkra antaganden varierar.
- I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnen QALY mellan cirka 2,3 – 3,9 miljoner kronor vid jämförelse mot Pola-BR och mellan cirka 1,9 – 2,9 miljoner kronor vid jämförelse mot R-GemOx.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Minjuvi.....	1
1.1	Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling.....	2
1.4	Effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi.....	23
2.1	Effektmått.....	23
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	29
3	Resultat.....	33
3.1	Företagets jämförelser mot Pola-BR och R-GemOx.....	33
3.2	TLV:s scenarioanalyser.....	34
3.3	Budgetpåverkan.....	37
3.4	Samlad bedömning av resultaten.....	37
4	Referenser.....	38
5	Appendix.....	40

1 Medicinskt underlag Minjuvi

1.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Sjukdom och epidemiologi

Lymfom är ett samlingsnamn för cancer i en viss typ av vita blodkroppar, lymfocyter, som ingår i kroppens immunförsvar [1]. Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL¹) är en högmalign, snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter [2]. Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden och karaktäriseras av att cellerna är stora, växer diffust och vanligen uttrycker B-cellsmarkörer såsom CD19 och CD20 [3]. DLBCL kan delas in i olika grupper baserat på celltypsursprung (cell of origin) och därtill i ytterligare undergrupper.

DLBCL utgör omkring 20-25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden [3, 4]. Enligt det svenska lymfomregistret ligger den årliga incidensen för DLBCL mellan 500–600 individer [3]. Medianåldern vid diagnos är 70 år [3, 5]. Något fler män än kvinnor drabbas [3, 5]. Förekomsten av DLBCL ökar med stigande ålder [3]. En familjehistorik med lymfom, autoimmun sjukdom, HIV-infektion, hepatit C-virus, hög kroppsmassa som ung vuxen och vissa yrkesexponeringar har identifierats som riskfaktorer för DLBCL [6].

Prognos

Med nuvarande tillgängliga behandlingar som immunkemoterapi är prognosen ofta god och många patienter botas. Cirka en tredjedel av patienterna beräknas recidivera alternativt drabbas av refraktär sjukdom efter första linjens behandling [7, 8]. Återfall karaktäriseras av ny(a) eller tillväxande tumörcellsklon(er) efter tidigare dokumenterat behandlingssvar och refraktäritet karaktäriseras av progressiv sjukdom (PD) eller uteblivet behandlingssvar (SD, stabil sjukdom) från start av föregående behandling. Tidiga återfall (≤ 12 månader) är generellt förknippade med en sämre prognos än sena återfall. Efter två år är risken för återfall av DLBCL omkring 8 procent, och överlevnaden för patienter som är utan återfall efter två år är densamma som för normalbefolkningen [3, 9].

Vid tidpunkt för diagnos kan prognos för överlevnad utföras med hjälp av Internationellt Prognostiskt Index (IPI²). Enligt IPI används oberoende kliniska variabler för att fastställa riskgrupp, som i sin tur kan översättas i överlevnad. Ålder är en viktig prognostisk faktor och Ekstöm Smedby et al. anger att en ålder på 70 år eller äldre är förenad med betydligt högre risk att dö än under 70 år [10]. Prognosen är dålig för de patienter som inte kan genomgå högdoskemoterapi (HDT³) följt av stamcellstransplantation (SCT⁴), samt för de patienter som återfaller efter SCT [7].

För patienter som inte är lämpade för SCT är medianöverlevnaden 6 till 11 månader och för patienter med refraktär sjukdom är medianöverlevnaden 6,1 till 7,1 månader oavsett behandlingslinje [11, 12, 13]. Överlevnaden hos individer med refraktär⁵ DLBCL har utvärderats i den internationella SCHOLAR-1 studien [12]. 2-årsöverlevnaden var 20%.

¹ DLBCL är en förkortning av Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

² IPI är ett prognostiskt verktyg som vid diagnos identifierar fem olika kliniska variabler; ålder, sjukdomsstadium, ECOG funktionsstatus, extranodalt engagemang nivåer av laktatdehydrogenas (LDH), för att fastställa riskgrupp och som i sin tur kan översättas i överlevnad.

³ HDT är en förkortning av högdoskemoterapi. Det är en behandling som består av olika rituximab-baserade behandlingsregimer och som ges innan patienten genomgår stamcellstransplantation.

⁴ SCT är en förkortning av stamcellstransplantation.

⁵ Refraktär sjukdom definierades som PD eller SD under kemoterapibehandling eller återfall ≤ 12 månader efter autolog stamcellstransplantation.

1.2 Läkemedlet

Minjuvi innehåller den aktiva substansen tafasitamab [14]. Minjuvi erhöll marknadsgodkännande 26 augusti 2021 från europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA. Godkännandet är villkorat⁶ [15]. DLBCL anses vara en sällsynt sjukdom och Minjuvi klassificeras som ett säräkemedel sedan 15 januari 2015 [16].

1.2.1 Indikation

Minjuvi är indicerat i kombination med lenalidomid följt av Minjuvi i monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT) [14].

1.2.2 Verkningsmekanism

En monoklonal antikropp är ett slags protein som har utformats för att känna igen och binda till en särskild struktur på vissa celler i kroppen. Tafasitamab är en modifierad humaniserad antikropp som riktar sig mot CD19-antigenen som finns på ytan av pre-B och mogna B-lymfocyter [14]. Vid bindning till CD19 förmedlas nedbrytning (lysis) av B-cellerna genom aktivering av immuneffektorceller såsom naturliga mördarceller (NK-celler), $\gamma\delta$ T-celler och fagocyter samt genom direkt induktion av celledöd (apoptos).

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Minjuvi är 12 mg per kg kroppsvikt, administrerat som en intravenös infusion enligt följande schema [14]:

- Cykel 1: infusion dag 1, 4, 8, 15 och 22 av cykeln.
- Cykel 2 och 3: infusion dag 1, 8, 15 och 22 av varje cykel.
- Cykel 4 fram till att sjukdomen progredierar: infusion dag 1 och dag 15 av varje cykel

Varje cykel är 28 dagar.

Minjuvi ges med lenalidomid i upp till 12 cykler. Lenalidomid kapslar ges enligt den rekommenderade startdosen på 25 mg dagligen under dag 1 till 21 av varje cykel. Startdosen och efterföljande doser kan justeras enligt lenalidomids produktresumé (SmPC).

Behandling med lenalidomid ska avslutas efter max 12 cykler av kombinationsterapi. Patienter ska fortsätta att få Minjuvi som monoterapi dag 1 och 15 av varje 28-dagarscykel till dess sjukdomen progredierar eller till oacceptabel toxicitet. Läkaren kan justera eller avbryta behandlingen beroende på patientens reaktion på infusionen.

Minjuvi ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter.

1.3 Behandling

1.3.1 Behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtade från det nationella vårdprogrammet för Aggressiva B-cellslymfom, daterad 2023-01-25 version 6.0 [3].

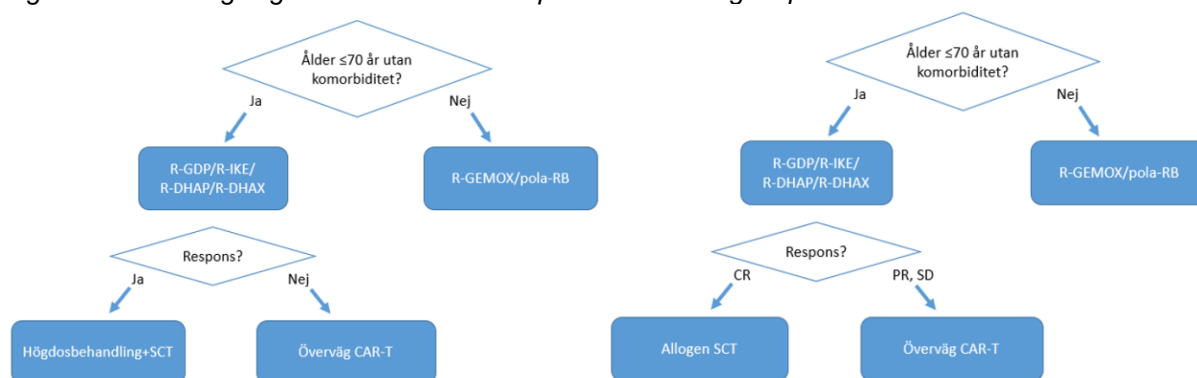
Behandling vid recidiverande eller refraktär sjukdom

DLBCL är en heterogen behandlingsgrupp och behandlingsval efter första linjen styrs bland annat av ålder, samsjuklighet, funktionsstatus, tidigare behandlings svar och behandlingspreferenser. För patienter med recidiverande eller refraktär sjukdom utvärderas om patienten

⁶ Ett villkorat godkännande kan beviljas då underlaget inte är heltäckande, men indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker och då det finns ett medicinskt behov att uppfylla. Ett villkorat godkännande kvarstår och förnyas årligen fram till dess att alla krav är uppfyllda avseende ytterligare data. Därefter kan godkännandet övergå till ett vanligt godkännande.

förväntas tolerera HDT och ASCT⁷. Behandlingsalgoritm vid recidiverande DLBCL illustreras i figuren nedan (Figur 1).

Figur 1. Behandlingsalgoritm vid recidiv efter primärbehandling respektive recidiv efter HDT



Källa: Nationella vårdprogrammet för Aggressiva B-cellslymfom 2023-01-25 version 6.0 [3]

För patienter som bedöms som lämpade för HDT följt av ASCT, vanligtvis patienter 70 år eller yngre och utan samsjuklighet, rekommenderas "salvage therapy"⁸ genom någon av behandlingskombinationerna R-GDP⁹, R-DHAX¹⁰, R-DHAP¹¹ eller R-IKE¹². De patienter som har komplett svar (CR) på behandlingen rekommenderas HDT följt av ASCT.

För patienter som inte bedöms som lämpade för HDT följt av ASCT, vanligtvis patienter över 70 år, men som generellt är i gott allmäntillstånd rekommenderas behandling med R-GemOx¹³, Pola-BR¹⁴ eller R-IME¹⁵. Någon inbördes prioritering mellan dessa regimer kan enligt det Nationella vårdprogrammet inte göras, utan de bedöms vara likvärdiga. Sedan 2020 rekommenderar NT-rådet användning av Polivy i kombination med BR (Pola-BR) vid aktuell indikation [17]. För patienter som inte är kvalificerade för stamcellstransplantation är målet med andra linjens behandling att uppnå remission så länge som möjligt och att förlänga överlevnaden men inte med kurativ avsikt [15].

Behandlingsrekommendationerna för patienter som får återfall efter HDT är i huvudsak desamma för patienter som får sitt första recidiv. Skillnaderna består främst av att autolog SCT rekommenderas vid första recidiv medan allogen¹⁶ SCT rekommenderas vid recidiv efter HDT. En ytterligare skillnad är responskriterier vid övervägande av CAR-T-cellsbehandling. Det kan noteras att CAR-T-cellsbehandling hittills inte har utvärderats av TLV och av NT-rådet vid första recidiv, d.v.s. efter en linje av systemisk terapi. Sedan 2019 rekommenderar NT-rådet att CAR-T-cellsbehandlingen Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt DLBCL efter två eller fler linjer av systemisk terapi [18].

En översikt över behandlingsrekommendationerna vid R/R DLBCL visas i tabellen nedan (Tabell 1).

⁷ ASCT är en förkortning för autolog stamcellstransplantation. Vid autolog stamcellstransplantation används patientens egna friska blodstamceller för att ersätta den sjuka eller skadade benmärgen.

⁸ Salvage therapy, räddningsterapi, består av platinum och/eller gemcitabin-baserade behandlingsregimer och som ges innan HDT följt av stamcellstransplantation.

⁹ R-GDP är en förkortning av behandlingskombinationen rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin.

¹⁰ R-DHAX är en förkortning av behandlingskombinationen rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin.

¹¹ R-DHAP är en förkortning av behandlingskombinationen rituximab, dexometason, cytarabin och cisplatin.

¹² R-IKE är en förkortning av behandlingskombinationen rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid.

¹³ R-GemOx är en förkortning av behandlingskombinationen rituximab, gemcitabin och oxaliplatin.

¹⁴ Pola-RB är en förkortning av behandlingskombinationen polatuzumab, rituximab och bendamustin.

¹⁵ R-IME är en förkortning av behandlingskombinationen rituximab, isofosfamid, metotrexat och etoposid.

¹⁶ Vid allogen stamcellstransplantation används blodstamceller från annan givare för att ersätta den sjuka eller skadade benmärgen.

Tabell 1. Sammanfattning behandlingsrekommendationer vid R/R DLBCL

Behandlingsrekommendationer	Rekommenderad behandling
HDT och ASCT	R-GDP, R-DHAP, R-DHAX, R-IKE Konsoliderande högdosbehandling med ASCT
Patienter som inte är aktuella för HDT	R-GemOx, Pola-BR, R-IME
Patienter med primär refraktär sjukdom	CAR-T Kliniska prövningar
Symtomlindrande palliativ behandling	Lokal strålbehandling Lågtoxisk cytostatikabehandling: cyklofosamid, klo-rambuclil, trofosamid, steroider

ASCT, autolog stamcellstransplantation; HDT, högdoskemoterapi; R-GDP, rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin; R-DHAP: rituximab, dexometason, cytarabin och cisplatin; R-DHAX: rituximab, dexometason, cytarabin och oxaliplatin; R-IKE: rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid. R-GemOx, rituximab, gemcitabin och oxaliplatin; Pola-BR: polatuzumab, rituximab och bendamustin; R-IME: rituximab, isofosfamid, metotrexat och etoposid

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att R-GemOx är det relevanta jämförelsealternativet till tafasitamab och lenalidomid (Tafa-Len¹⁷). Företaget motiverar sitt val med hänvisning till utlåtande från företagens svenska kliniska experter om att användandet av R-GemOx idag är den vanligaste behandlingen för patienter som inte är lämpade för HDT följt av ASCT.

Företaget anser att Pola-BR utgör ett mindre relevant jämförelsealternativ och hänvisar till att omkring en [-----] av användningen av Pola-BR i Sverige, enligt kliniska experter, utgörs av bryggeterapi ("bridging therapy") för patienter som väntar på CAR-T-cellsbehandling. Företaget uppger att detta inte är den patientpopulation som Tafa-Len är avsedd för. Baserat på försäljningssiffror från 2022 anger företaget att användningen av Pola-BR är ojämn över landet. Företaget estimerar att [--] patienter behandlades med Pola-BR under 2022, men att siffran kan vara överskattad. Med uppskattningen att 150–180 R/R DLBCL patienter per år får behandling, anger företaget att [-----] patienter behandlas med annan terapi än Pola-BR.

Företaget anser att Tafa-Len kan utgöra ett behandlingsalternativ till CAR-T-cellsbehandling för patienter som inte är lämpade för denna behandling, men menar dock att jämförelse mot CAR-T-cellsbehandling är mindre relevant. Bland annat hänvisar företaget till TLV:s utredning av Yescarta (dnr 0051/2018) där användningen av Yescarta uppskattades till 20-40 patienter per år och att där R-DHAP, R-GDP, R-IKE bedömdes som relevanta jämförelsealternativ [19].

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert uppger att R-GemOx och Pola-BR utgör kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Tafa-Len hos patienter som är äldre än 70 år och / eller har väsentlig komorbiditet. TLV:s kliniska expert anger även att CAR-T-cellsbehandling skulle kunna vara ett jämförelsealternativ till Tafa-Len hos patienter som är yngre än 70 år utan väsentlig komorbiditet och som bara uppnår PR eller SD efter kemoterapibehandling vid återfall.

Enligt det Nationella vårdprogrammet rekommenderas behandling med något av alternativen R-GemOx, Pola-BR eller R-IME för patienter som drabbas av återfall eller har refraktär sjukdom och inte är aktuella för HDT följt av ASCT, förutsatt ett gott allmäntillstånd. Ingen inbördes prioritering råder mellan alternativen.

CAR-T-cellsbehandlingen Yescarta rekommenderas av NT-rådet från tredje linjens behandling vid R/R DLBCL [19]. I samband med TLV:s utvärdering av Yescarta (dnr 0051/2018) bedömdes att de patienter som är aktuella för denna behandling i huvudsak är de patienter som hälsomässigt även skulle kunna vara aktuella för stamcellstransplantation [19]. I samband med

¹⁷ Tafa-Len är en förkortning av behandlingskombinationen tafasitamab och lenalidomid.

TLV:s utredning av Pola-BR (dnr 2889/2019) bedömdes att den patientkategori som är aktuell för behandling med Yescarta är en annan än den som är aktuell för behandling med Pola-BR [20]. TLV gör i detta avseende samma bedömning i detta ärende och bedömer att Yescarta inte utgör ett relevant jämförelsealternativ till Tafa-Len.

Enligt TLV:s allmänna råd¹⁸ och praxis bör det eller de mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra relevanta jämförelsealternativ. R-GemOx, Pola-BR eller R-IME kan alla ur ett kliniskt perspektiv anses vara relevanta behandlingsalternativ. TLV:s kliniska expert har angett att behandlingsöverväganden styrs av toxicitet och terapitradition. Det är därför svårt att peka ut en enskild behandling som relevant jämförelsealternativ.

I fråga om kostnadseffektiviteten kan TLV konstatera att samtliga läkemedel som ingår i behandlingsregimen R-GemOx finns som generika och kostar omkring 25 000 kronor per månad. Pola-BR har av TLV utvärderats mot BR (dnr 2889/2019) utifrån kostnadseffektivitet och har konstaterats vara kostnadseffektiv och är rekommenderad av NT-rådet sedan september 2020 [17, 20]. Behandlingskostnaden per månad för Pola-BR är cirka 179 600 kr. Angående användningen är både R-GemOx och R-IME etablerade cytostatikakombinationer som har använts under lång tid. Enligt TLV:s kliniska expert har användningen av R-IME dock avtagit. Pola-BR introducerades senare och används i mindre omfattning än R-GemOx.

Mot bakgrund av ovanstående är det TLV:s bedömning att både R-GemOx och Pola-BR utgör relevanta jämförelsealternativ till Tafa-Len utifrån TLV:s allmänna råd.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till behandling av Minjuvi i kombination med lenalidomid utgörs av Pola-BR och R-GemOx vid recidiverande eller refraktärt DLBCL då ASCT inte är lämpligt.

1.4 Effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget är baserat på studien L-MIND (NCT02399085) [21, 22]. L-MIND är grunden i EMA:s utvärdering till det villkorade marknadsgodkännandet och som TLV har utgått från vid utvärderingen av behandlingens effekt och säkerhet.

1.4.1 L-MIND

Tabellen nedan (Tabell 2) visar en översikt över L-MIND.

Tabell 2. Studieöversikt L-MIND

Studie	Population	Intervention	Jämförelsealternativ	Effektparametrar
<i>Studienamn</i> L-MIND (MOR208C203)	<i>Inklusion</i> DLBCL histologiskt bekräftad Refraktär eller recidiverande sjukdom	Tafasitamab 12 mg/kg i kombination med lenalidomid p.o. dag 1–21 i upp till 12 cykler	Ingen	<ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR+PR) • PFS (IRC) • OS • DoR • DCR (ORR+SD) • TTP • TTNT • Säkerhet
<i>Typ av studie</i> Fas II, öppen, enkelarmad	Ej lämpade för HDT+ ASCT 1-3 tidigare behandlingsregimer inkl. CD20-måleterapi (rituximab) ECOG 0-2			
<i>Antal patienter</i> N=81	Ålder > 18 år <i>Exklusion</i> Primärt refraktär DLBCL Tidigare behandling med anti-CD19-terapi, immunterapi (ex lenalidomid eller talidomid) Lymfom med CNS-engagemang Kandidat för ASCT			

¹⁸ TLV:s allmänna råd, TLV:AR 2003:2

ASCT, autolog stamcellstransplantation; CR, komplett respons; DCR, sjukdomskontrollfrekvens; DoR, responsduration; HDT, högdoskemoterapi; IRC, oberoende granskningskommitté; ORR: objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; PR, partiell respons; R/R DLBCL, recidiverande/refraktär diffus storcelligt B-cellslymfom TTP, tid till progression; TTNT, tid till nästa behandling

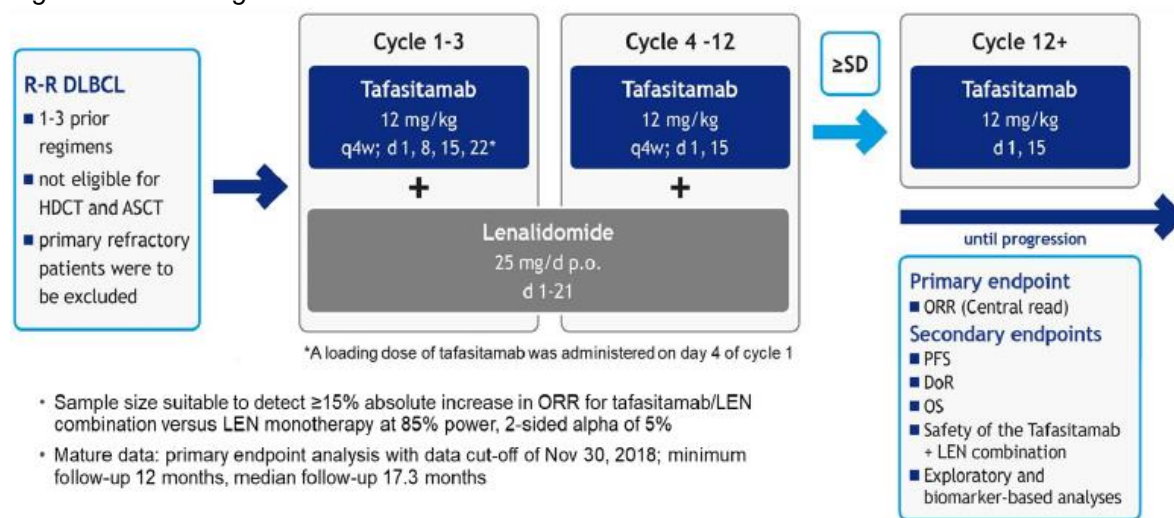
Metod

Studiedesign

L-MIND är en studie där effekten av tafasitamab och lenalidomid i kombination följt av tafasitamab i monoterapi studeras hos vuxna patienter med R/R DLBCL som inte var lämpade för HDT följt av ASCT [22, 23].

Studiedesignen för L-MIND redovisas i figuren nedan (Figur 2).

Figur 2. Studiedesign L-MIND



ASCT, autolog stamcellstransplantation; DoR, responsduration; HDCT, högdoskemoterapi; ORR, responsfrekvens; ORR: objektiv responsfrekvens; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad

Tafasitamab och lenalidomid gavs som kombination i max 12 cykler. Därefter gavs tafasitamab som monoterapi. Doseringen visas i figuren ovan (Figur 2). Dosen av lenalidomid kunde justeras utifrån lenalidomids SmPC. Behandlingen pågick tills sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller tills det att behandlingen avbröts av någon annan anledning, beroende på vilket som inträffade först.

Inklusions-och exklusionskriterier

De huvudsakliga inklusions- och exklusionskriterierna framgår i figur 1 och figur 2 ovan. För samtliga patienter skulle stamcellstransplantation ha bedömts som icke möjlig att genomföra. Det kunde också bero på tidigare misslyckad stamcellstransplantation eller att patienten inte ville genomföra stamcellstransplantation.

Patienterna fick inte ha dubbelpositiv ("double hit"¹⁹) eller trippelpositiv ("triple hit"²⁰) DLBCL och inte ha genomgått ASCT inom 3 månader innan inklusion i studien eller inte ha genomgått tidigare allogen SCT.

Recidiv definierades som uppkomsten av eventuella nya lesioner eller ökning av tidigare involverade ställen med ≥ 50 procent (enligt IWG-svarskriterier för malignt lymfom²¹; Cheson et al. 2007) [23] efter den senaste behandlingen.

¹⁹ "Double hit" DLBCL är en undergrupp av DLBCL och innebär mutation i MYC och BCL2 eller BCL6

²⁰ "Tripple hit" DLBCL är en undergrupp av DLBCL och innebär en mutation i MYC, BCL2 och BCL6.

²¹ IWG är en förkortning av International Working Group.

Primär refraktär sjukdom definierades som sjukdomsprogression under pågående första linjens behandling (enligt IWG-svarskriterier; Cheson et al. 2007) [23] och/eller progredierande sjukdom alternativt uteblivet behandlingssvar (SD) \leq 6 månader från att första linjens behandling avslutats. Det skall noteras att definitionen av primär refraktär sjukdom ändrades under studiens gång. Ursprungligen var definitionen sjukdomsprogression under första linjens behandling och/eller ett svar sämre än PR som bästa svar på första linjens behandling \leq 3 månader från avslutande av behandlingen. På inrådan av regulatoriska myndigheter ändrades tidpunkten senare till 6 månader.

Effektmått

Studiens primära effektmått var andelen patienter med objektiv svarsfrekvens (ORR = fullständigt svar [CR] + partiellt svar [PR]) bedömd av en oberoende radiologisk/klinisk granskningskommitté (IRC²²).

Studiens sekundära effektmått inkluderade bland annat:

- Progressionsfri överlevnad (PFS) (IRC) definierad som tidpunkten från första dosen av studieläkemedlet till tumörprogression eller död oavsett orsak.
- Total överlevnad (OS) definierad som tiden från första dosen av studieläkemedel till död.
- Responsduration (DoR) (IRC) definierad som tiden från första tidpunkten för tumörrespons (CR eller PR) till första tidpunkten för en förändring i respons (specifikt uppmätt som varaktigheten av CR eller PR tills progression).

Hälsorelaterad livskvalitet utvärderades inte i L-MIND.

Resultat

Uppföljningstid

Hittills har fem datauttag gjorts sedan studien startade. Resultaten för L-MIND i detta underlag härrör från datauttaget 30 oktober 2020, 35 månader efter att sista patienten hade inkluderats i studien. Medianuppföljningstiden var 33,9 månader för PFS (IRC) och 42,7 månader för OS. Företaget har även inkommit med resultat för en del av patienterna från datauttag 15 februari 2022 [24]. Medianuppföljningstiden för OS var \geq 5 år.

Baslinjekaraktäristika

Patientkaraktäristika vid baslinjen för L-MIND redovisas i tabellen nedan (Tabell 3) och är baserad på primäranalysen 30 november 2018 [21].

Medianåldern för studiedeltagarna var 72 år och genomsnittsåldern var 69,3 år. Åldersspannet som redovisas i tabellen är kvartilintervallet, d.v.s. åldersspannet för de mittersta 50% av patienterna (62-76 år) [21]. Åldersspannet för samtliga patienter var 41-86 år [23]. En andel av patienterna var primärt refraktära. Primär refraktär sjukdom var ett exklusionskriterium i L-MIND, men utifrån den första definitionen klassificerades patienterna inte som primärt refraktära men utifrån den senare definitionen klassificerades de som primärt refraktära.

²² IRC är en förkortning av Independent Review Committé.

Tabell 3. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen i L-MIND

Key baseline characteristics	Tafasitamab+lenalidomide (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)

ASCT, autolog stamcellstransplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Internationellt prognostiskt index; LDH, laktatdehydrogenas

*Baserat på skillnaden mellan de 19 patienterna som var kemoterapirefraktära eller hade ASCT innan inklusion.

Källa: Salles et al. 2020 [21]

Patientflöde

Antalet patienter som vid brytdatumet 30 oktober 2020 stod på behandling var 19 av 81 (24%). 34 patienter erhöll tafasitamab som monoterapi efter att ha avslutat behandlingen med lenalidomid. 30 av 34 patienter hade genomfört 12 cykler av tafasitamab plus lenalidomid och 4 av 34 hade avbrutit behandlingen med lenalidomid före cykel 12 och fortsatt behandling med tafasitamab i monoterapi. Av de 62/81 patienterna som hade avbrutit behandlingen hade 42 dött, 13 levde och var inkluderade i OS-uppföljningen och 7 kunde inte följas upp.

Efter avslutad behandling fick 33 patienter efterföljande ”salvage therapy”, som inkluderade stamcellstransplantation hos två patienter och CAR-T-cellbehandling hos två andra patienter, efter ytterligare kemoterapi. Fem patienter som uppnådde CR i studien men avbröt behandlingen av andra skäl än sjukdomsprogression levde vid brytdatumet utan ytterligare behandling.

Primärt effektmått

Totalt inkluderades 81 patienter i studien. Av dessa erhöll 80 patienter minst en dos av både tafasitamab och lenalidomid. Dessa utgjorde den fullständiga analyspopulationen (FAS) och var den population som effektanalysen baserades på. Nedanstående tabell (Tabell 4) redovisar effektmåtten avseende respons.

Tabell 4. Responsfrekvens (IRC) för FAS-populationen i L-MIND

Tafasitamab+lenalidomide (N=80)	
Best objective response,* n (%)	
CR [95% CI]	32 (40.0) [29.2–51.6]
PR [95% CI]	14 (17.5) [9.9–27.6]
SD	13 (16.3)
PD	13 (16.3)
Not evaluable	8 (10.0)
Best ORR† [95% CI]	46 (57.5) [45.9–68.5]

CR, komplett respons; DoR, responsduration; FAS, Totala analyspopulationen; IRC, oberoende radiologisk/ klinisk granskningskommitté; KI, konfidensintervall; ORR, objektiv responsfrekvens; PD, progressiv sjukdom; PR, partiell respons; SD, stabil sjukdom

* Ny tumöravbildning och/eller kliniska data ackumulerade mellan brytdatumen 30 november 2019 och 30 oktober 2020 utvärderades av IRC för 19 av 22 patienter under pågående behandling med tafasitamab. För två patienter ändrades det bästa svaret från CR till PR. För ytterligare två patienter ändrades det bästa svaret från PR till CR.

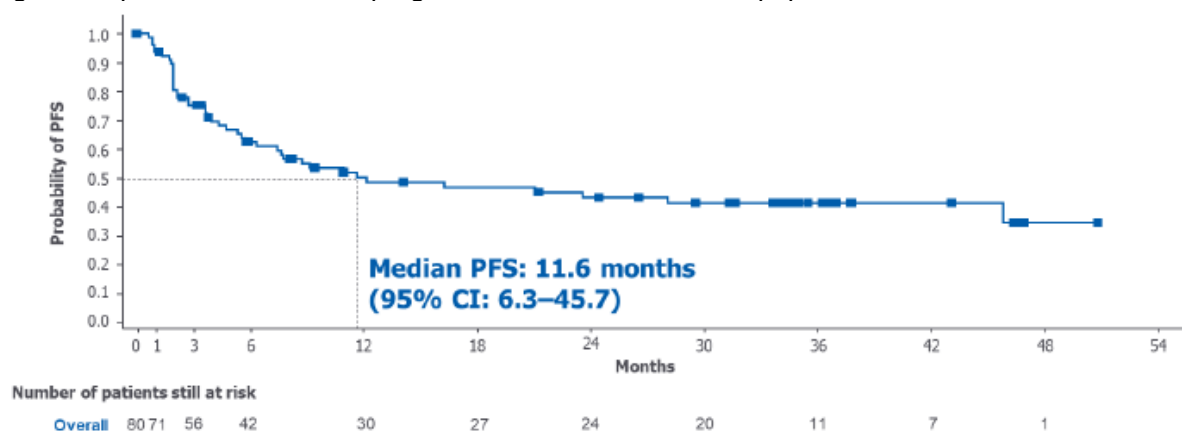
†CR+PR

Källor: Düll et al. 2021 [25]; Incyte, Data on file (L-MIND CSR Addendum 3) [26]

Sekundära effektmått

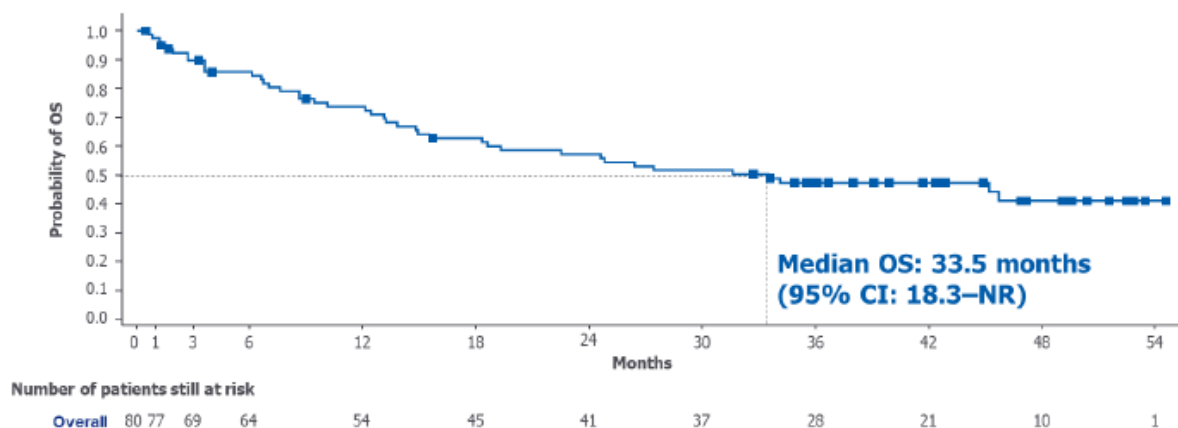
Resultaten för de sekundära utfallsmåtten DoR, PFS och OS presenteras i Tabell 5. 38 (47,5%) patienter var censurerade i PFS-analysen och 39 (48,8%) patienter var censurerade i OS-analysen. Kaplan-Meier analyserna för PFS respektive OS visas i figurerna nedan (Figur 3 och Figur 4).

Figur 3. Kaplan-Meier kurva för progressionsfriöverlevnad i FAS-populationen i L-MIND



KI, konfidensintervall; FAS, fulla analyspopulationen; IRC, oberoende radiologisk/klinisk granskningskommitté NR, ej uppnådd; Källor: Düll et al. 2021 [25]; Incyte, Data on file (L-MIND CSR Addendum 3) [26]

Figur 4. Kaplan–Meier kurva för total överlevnad i FAS-populationen i L-MIND



KI, konfidensintervall; FAS, fulla analyspopulationen, NR, ej uppnådd; OS, total överlevnad
Källor: Düll et al. 2021 [25]; Incyte, Data on file (L-MIND CSR Addendum 3) [26]

Tabell 5. DoR, PFS och OS för FAS-populationen i L-MIND

Tafasitamab+lenalidomide (N=80)	
DoR*	
Patients with response	46
Progression, n (%)	13 (28.3)
Death, n (%)	2 (4.3)
Censored, n (%)	31 (67.4)
Median, months [95% CI]	43.9 [26.1, NR]
36 months, % [95% CI]	64.3 [46.8, 77.4]
48 months, % [95% CI]	NR [NR, NR]
Patients with CR	
Median, months [95% CI]	NR [43.9, NR]
36 months, % [95% CI]	80.1 [58.1, 91.3]
42 months, % [95% CI]	80.1 [58.1, 91.3]
Patients with PR	
Median, months [95% CI]	5.6 [2.2, NR]
PFS†	
Median follow-up, ‡ months [95% CI]	33.9 [26.5, 35.4]
Progression, n (%)	34 (42.5)
Death, n (%)	8 (10.0)
Censored, n (%)	38 (47.5)
Median, months [95% CI]	11.6 [6.3, 45.7]
36 months, % [95% CI]	41.1 [29.1, 52.7]
48 months, % [95% CI]	34.3 [19.3, 49.9]
OS‡	
Median follow-up, ‡ months [95% CI]	42.7 [38.0, 47.2]
Death, n (%)	41 (51.3)
Censored, n (%)	39 (48.8)
Median, months [95% CI]	33.5 [18.3, NR]
36 months, % [95% CI]	47.3 [35.5, 58.2]
54 months, % [95% CI]	41.0 [28.2, 53.4]
Patients with CR	
Median, months [95% CI]	NR [45.7, NR]
36 months, % [95% CI]	81.3 [62.9, 91.1]
54 months, % [95% CI]	68.8 [44.8, 83.9]
Patients with PR	
Median, months [95% CI]	22.5 [8.6, NR]

CI, konfidensintervall; CR, komplett respons; DoR, responsduration; FAS, fulla analyspopulationen; IRC, oberoende radiologisk/klinisk granskningskommitté; NR, ej uppnådd; OS, total överlevnad; PFS, progressionsfri överlevnad; PR, partiell respons.

‡ Medianuppföljningstiden för PFS och OS beräknades med den omvända Kaplan-Meier-metoden, med hänsyn till de censurerade patienterna som händelser och patienter med händelser som censurerade.
Källa: Incyte, Data on file (L-MIND CSR Addendum 3) [26]

Subgruppsanalyser bland patienter som var primärt refraktära, rituximab-refraktära och refraktära till senaste behandlingen visade en respons som generellt var jämförbar med den totala studiepopulationen. Median-PFS och median-OS var dock kortare än i den totala populationen.

Långtidsata

Företaget har inkommit med studieresultat för patienter (N=27) som hade behandlats under minst 24 månader (median 4,3 år) med tafasitamab [24]. Vid datainsamlingen 15 februari 2022 levde 23 av dessa patienter. Vid tidpunkten för brytdatumet stod 13 patienter på behandling och 14 patienter hade avbrutit behandlingen. Företaget uppger att dessa långtidsdata indikerar att Tafa-Len kan bidra till långsiktig remission och en överlevnad på fem år eller längre.

Biverkningar

De vanligaste förekommande biverkningarna i L-MIND var infektioner och infestationer (72,8%), blod-och lymfsystem-biverkningar (65,4%) samt gastrointestinala biverkningar (64,2%) [27].

Permanent utsättning av tafasitamab på grund av AEs förekom hos 14,5 procent av patienterna i L-MIND. De mest förekommande biverkningarna som ledde till permanent utsättning av tafasitamab involverade infektioner och infestationer samt blod-och lymfsystem-biverkningar [27].

Åtta patienter dog under studiebehandlingen (9,9 %; vid analysdatumet 30 november 2018). Inga nya dödsfall hade inträffat vid analysdatumet 30 oktober 2020 [27].

EMA:s kommentarer

Patienter med R/R DLBCL som inte är kandidater för ASCT har begränsade terapeutiska alternativ [27]. Ytterligare behandlingsalternativ behövs för dessa patienter i syfte att uppnå sjukdomskontroll och sjukdomsremission så länge som möjligt. Ett läkemedel med en positiv nytta-risk-balans och ny verkningsmekanism kan ge patienterna en stor terapeutisk fördel om det erbjuder en annan säkerhetsprofil eller terapeutisk effekt när andra behandlingar inte förväntas vara effektiva.

Tafasitamab har en verkningsmekanism som skiljer sig från andra läkemedel. Den pivotala studien L-MIND visar fördelaktiga resultat med en hög ORR, lång DoR och förbättringar av PFS och OS hos patienter med en sjukdom med dålig prognos. En ORR > 50% och en DoR på 34,6 månader anses som kliniskt meningsfull för en sjukdom som karaktäriseras av snabb progression. Den kliniskt relevanta effekten av tafasitamab ses konsekvent genom känslighetsanalyser, olika histologi eller orsak till att inte vara lämpad för ASCT. L-MIND visar en hög förekomst av infektioner, neutropeni och gastrointestinala biverkningar. De flesta biverkningar är reversibla och kliniskt hanterbara.

Tafasitamab anses ha en stor terapeutisk fördel i den föreslagna patientpopulationen för vilken det finns mycket begränsade och ofta inga andra behandlingsalternativ tillgängliga. Patienter som inte är berättigade till HDT följt av ASCT har ett otillfredsställt medicinskt behov av effektiva, tolererbara och mer tillgängliga läkemedel.

Då L-MIND är en fas II-studie, är det svårt att reda ut i vilken utsträckning tafasitamab bidrar till effekten och biverkningarna.

CHMP anser att produkten uppfyller kraven för ett villkorat marknadstillstånd; nytta-riskbalansen är positiv och det är troligt att den sökande kommer att kunna tillhandahålla ytterligare

data. Företaget är ålagda att inkomma med ytterligare studiedata mars 2025, december 2025 samt december 2026 för att effekten och säkerheten av Tafa-Len skall kunna verifieras. EMA anser att fördelarna med att göra produkten tillgänglig överväger riskerna med att ytterligare data fortfarande krävs.

TLV:s diskussion

Patientkaraktäristika överensstämmer generellt med svenska patienter med R/R DLBCL som inte är lämpade för HDT och efterföljande ASCT enligt TLV:s kliniska expert. Medianåldern för de inkluderade patienterna i L-MIND var 72 år. Medianåldern vid diagnos av R/R DLBCL är omkring 70 år enligt det Nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom [3]. Den kliniska experten uppger att man skulle kunna förvänta sig en större spridning i ålder än det som framgår av primäranalysen, då patienter upp till 80 år skulle kunna komma att vara aktuella för behandling med Tafa-Len. Den genomsnittliga åldern i L-MIND var 69,3 år. TLV:s kliniska expert estimerar att åldern för patienter som kan komma att behandlas med Tafa-Len i genomsnitt kan vara 75 år. Subgruppsanalyser i ålderskategorierna ≤ 70 år och > 70 år visar på sämre ORR för patienter som är äldre än 70 år [27].

11 procent hade genomgått tidigare ASCT. TLV:s kliniska expert hade förväntat sig att en större andel hade genomgått ASCT.

19 procent av patienterna var primärt refraktära. Primär refraktär sjukdom var ett exklusionskriterium i L-MIND. Kriterierna för primär refraktär sjukdom ändrades under studiens gång på inrådan av regulatoriska myndigheter (se avsnitt 1.4.1 Inklusions-och exklusionskriterier). Enligt TLV:s kliniska expert är den reviderade definitionen överförbar i klinisk praxis. Patienter med dubbelpositiv ("double hit") -eller trippelpositiv ("triple hit") DLBCL exkluderades från studien. Dessa patienter har generellt sämre prognos [28]. Enligt TLV:s kliniska expert är troligen resultaten ändå överförbara då det handlar om relativt små patientgrupper.

Majoriteten av patienterna (91%) hade ECOG 0-1 och TLV noterar att merparten av patienterna som inkluderades i L-MIND hade ett relativt gott allmäntillstånd.

Det är en svaghet att studien är öppen, saknar kontrollarm och har få patienter. Detta bidrar till osäkerhet. Studien var av deskriptiv karaktär och ingen statistisk hypotes var definierad då studien inte var designad utifrån att testa en hypotes. Frånvaron av kontrollarm och statistisk hypotes gör effekten svårbedömd. Med en öppen och icke randomiserad studie finns risk för bias avseende effektparametrar som respons och biverkningar. Bedömning av IRC minskar dock denna risk för exempelvis effektmått som PFS. Generellt var de prövarbedömda resultaten och IRC-resultaten väl överensstämmande.

KM-kurvan för OS visar på att sannolikheten att överleva minskar gradvis fram till 18-24 månader varefter den planar ut. KM-kurvan för PFS visar på att sannolikheten till progressionsfri överlevnad minskar gradvis fram till 12 månader varefter den planar ut. Dock är en stor andel av patienterna censurerade i samband med utplaning av kurvorna. Censurerade är de patienter där en händelse inte observerats men där överlevnad är okänd efter tidpunkt för censurering. Stor andel censurerade patienter gör skattning av långtidsöverlevnad mer osäker.

R/R DLBCL bekräftades genom lokala histologiska analyser. Vid den centrala histologiska analysen konstaterades att omkring 10 procent av patienterna inte hade DLBCL eller en alternativ diagnos. Detta kan ha introducerat bias i resultatet i och med att dessa patienter inte representerar den godkända indikationen. Känslighetsanalyser gjordes för de patienter som hade DLBCL i den centrala analysen och jämfördes med de som inte hade det. Resultaten för patienterna med centralt bekräftad DLBCL överensstämde med resultaten för FAS-populationen.

TLV:s bedömning: Effekten av Minjuvi i kombination med lenalidomid hos patienter med R/R DLBCL och som inte är lämpade för ASCT är enligt EMA av klinisk relevans. Då effektdata härrör från en öppen, enkelarmad studie med ett litet patientunderlag är resultaten dock förenande med mycket hög osäkerhet. Därtill gör den stora andelen censurerade patienter överlevnadsdatan mycket osäker.

1.4.2 Indirekta jämförelser

Det finns för närvarande inga direkta jämförande studier mellan Tafa-Len och de relevanta jämförelsealternativen. Företaget har därför analyserat den relativa effekten av Tafa-Len baserat på L-MIND [21, 22] mot andra läkemedel [29, 30, 31, 32, 33, 34] genom indirekta jämförelser (ITC). Företaget har inkommit med följande underlag:

- RE-MIND2 [29, 30] - en retrospektiv observations-kohortstudie som användes för att generera data för olika ESMO²³ / NCCN²⁴-listade behandlingsregimer administrerade i klinisk praxis. Behandlingsregimer inkluderade i RE-MIND2 var bland annat R-GemOx. Företaget har i underlaget dels redogjort för jämförelser mot poolade data, mot R-GemOx och efter förfrågan från TLV även mot Pola-BR.

I denna utredning har TLV bedömt att jämförelserna mot R-GemOx respektive Pola-BR är relevanta.

- Matchad indirekt jämförelse (MAIC) [31, 32, 33, 34] - data för jämförande behandlingsregimer baserades på studier som identifierades genom en litteratursökning (SLR). Företaget har i det inkomna underlaget redogjort för jämförelser mot ett flertal behandlingsregimer; R-GemOx, Pola-BR, BR, R-Len, Len, CAR-T-cellsbehandling, pixantron.

I denna utredning har TLV bedömt att jämförelserna mot R-GemOx respektive Pola-BR är relevanta.

Utöver ovanstående har företaget även inkommit med en retrospektiv observations-kohortstudie, RE-MIND, som användes för att generera data för lenalidomid i jämförelsen mot Tafa-Len [35]. Denna redogörs inte för i detta underlag.

1.4.2.1 Indirekt jämförelse mot R-GemOx

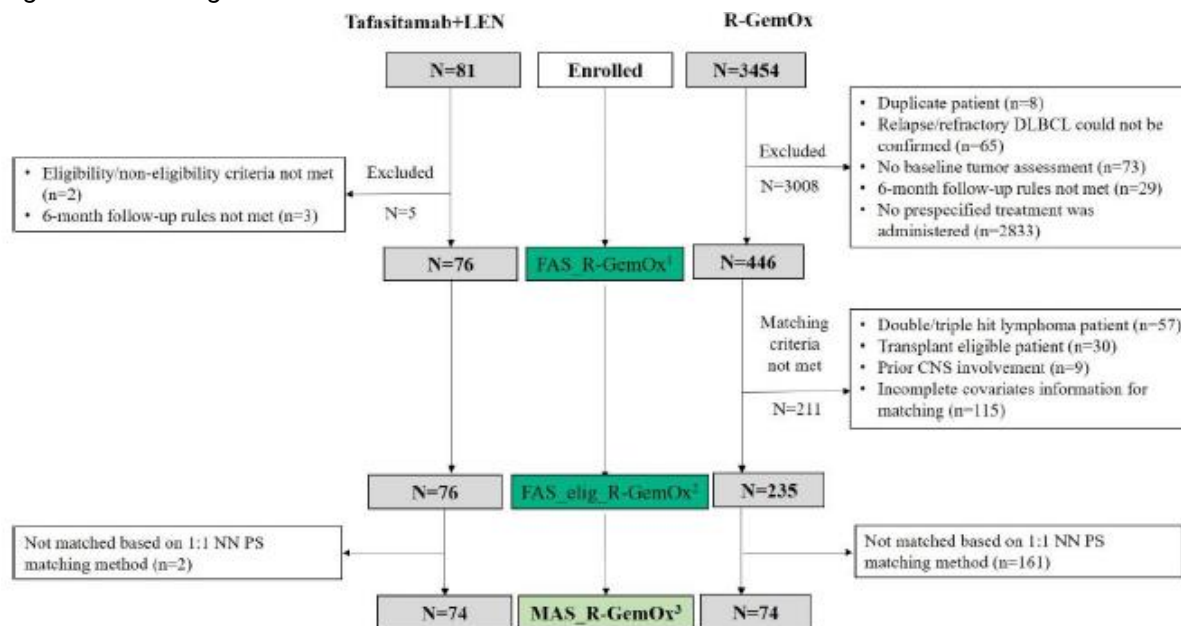
RE-MIND2

Effektdata för R-GemOx inhämtades retrospektivt från bland annat patientjournaler från patienter med R/R DLBCL som hade erhållit behandling med R-GemOx i klinisk rutinvård [29, 30]. Den relativa effekten mellan Tafa-Len från L-MIND och R-GemOx från RE-MIND2 utvärderades sedan genom matchning mellan patientpopulationerna. Matchningsmetoden som användes var "närmaste granne" 1:1 "propensity score"-matchning (1:1 NN PSM) och som illustreras i figuren nedan (Figur 5). NN-metoden innebär att för en given patient i interventionsgruppen matchar man med en patient i kontrollgruppen vars "propensity score" är närmast den för patienten i interventionsgruppen. 1:1-matchning innebär att kontrollgruppen blir identisk i storlek med interventionsgruppen. I denna jämförelse resulterade det i att 74 patienter från L-MIND jämfördes med 74 patienter i RE-MIND2. Patientpopulationen i RE-MIND2 selekterades utifrån liknande inklusions-och exklusionskriterier som i L-MIND för att minska risken för selektionsbias.

²³ ESMO är en förkortning för European Society for Medical Oncology.

²⁴ NCCN är en förkortning för National Comprehensive Cancer Network.

Figur 5. Matchning i RE-MIND2



FAS, totala analyspopulationen; LEN, lenalidomid; MAS, matchade analyspopulationen; NN = närmaste granne; Ob-FAS, Observerade totala analyspopulationen; PS, propensity score
 Källa: Incyte, Data on file (RE-MIND2 CSR) [29]

Vid en indirekt jämförelse behöver man justera för skillnader avseende prognostiska parametrar så att studiepopulationerna överensstämmer med varandra i den mån det är möjligt. Heterogena patientpopulationer introducerar annars en bias. Följande nio baslinjekovariater valdes ut för matchning; ålder, tidigare behandlingslinjer, refraktär mot senaste behandling, primärt refraktär sjukdom, Ann Arbor-stadium, tidigare ASCT, neutropeni, anemi och förhöjt laktatdehydrogenas (LDH) (Tabell 6).

Tabell 6. Kovariater som matchades för i RE-MIND2

Covariates	
1	Age (<70 vs. ≥70 years)
2	Number of prior lines of therapy (1 vs. 2/3)
3	History of primary refractoriness (Yes vs. No)
4	Refractoriness to last therapy line (Yes vs. No)
5	Metastatic disease stage at baseline (Ann Arbor Stage I/II vs. III/IV)
6	Prior ASCT (Yes vs No)
7	Elevated lactate dehydrogenase (LDH > ULN vs. LDH ≤ ULN)
8	Neutropenia (ANC < 1.5 x 10 ⁹ /L vs. ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L)
9	Anemia (haemoglobin [Hb] <10 g/dL vs. Hb ≥10 g/dL)

ULN, upper limit normal; ANC, absolute neutrophil count

Det fanns kovariater som inte matchades för, däribland ECOG-funktionsstatus. Företaget upp-gav att information om ECOG-status saknades för många av patienterna i den jämförande ko-horten, och en justering skulle innebära otillräcklig styrka i jämförelsen. Därtill matchades inte heller för prognostiska variabler som celltypsursprung eller IPI-poäng.

Patientkaraktäristika för L-MIND och RE-MIND2 redovisas i tabellen nedan (Tabell 7).

Tabell 7. Baslinjekaraktäristika L-MIND respektive RE-MIND2

Baslinjekaraktäristika		Tafa + Len (N=74) n (%)	R-GemOx (N=74) n (%)
Ålder, genomsnitt (SD)		69,5 (9,59)	71,0 (9,64)
Ålder	<70 år	31 (41,9)	26 (35,1)
	≥70 år	43 (58,1)	48 (64,9)
Kön	Kvinnor	35 (47,3)	38 (51,4)
	Män	39 (52,7)	36 (48,6)
Ann-Arbour sjukdomsstadium	I+II	18 (24,3)	15 (20,3)
	III+IV	56 (75,7)	59 (79,7)
IPI-poäng, n (%)	0-1	38 (51,4)	20 (27,0)
	3-5	36 (48,6)	43 (58,1)
	Saknas	0	11 (14,9)
ECOG PS, n (%)	0-1	68 (91,9)	37 (50,0)
	≥2	6 (8,1)	28 (37,8)
	Saknas	0	9 (12,2)
Tidigare ASCT	Ja	8 (10,8)	8 (10,8)
	Nej	66 (89,2)	66 (89,2)
Tidigare behandlingslinjer	1	39 (52,7)	41 (55,4)
	2	30 (40,5)	26 (35,1)
	3	5 (6,8)	7 (9,5)
Primär refraktär	Ja	14 (18,9)	14 (18,9)
	Nej	60 (81,1)	60 (81,1)
Refraktär till senaste behandling, n (%)	Ja	33 (44,6)	29 (39,2)
	Nej	41 (55,4)	45 (60,8)
Neutropeni (ANC <1,5 x 10 ⁹ /L)	Ja	2 (2,7)	5 (6,8)
	Nej	73 (97,3)	69 (93,2)
Anemi (hemoglobin [Hb] <10 g/dL)	Ja	6 (8,1)	5 (6,8)
	Nej	68 (91,9)	69 (93,2)
Förhöjda LDH-nivåer (> ULN)	Ja	41 (55,4)	48 (64,9)
	Nej	33 (44,6)	26 (35,1)

Resultat

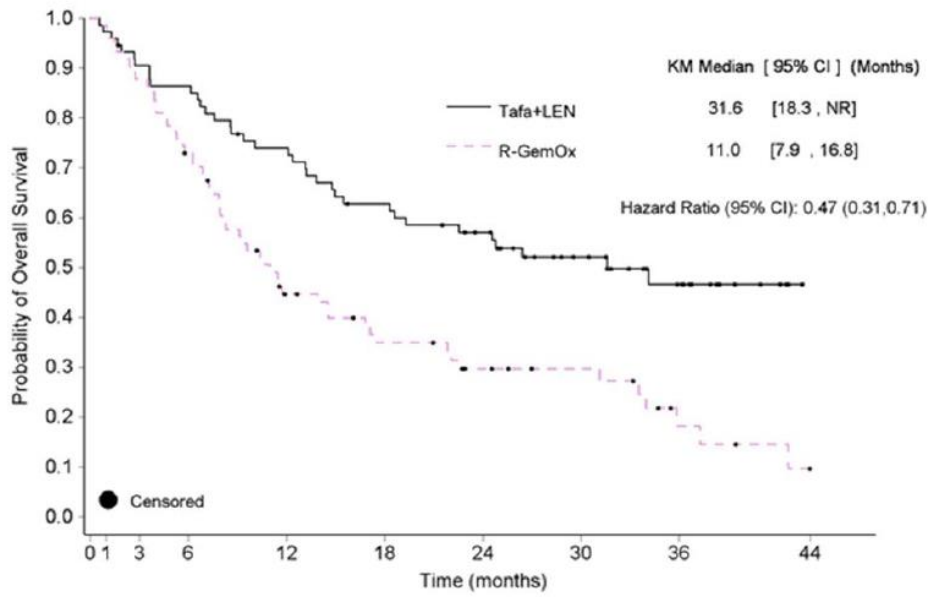
Data för L-MIND härrör från datauttag 30 november 2019 och data för RE-MIND2 från datauttag 13 november 2020. För patienter i den jämförande kohorten tillämpades ett analysfönster på 44 månader motsvarande den maximala uppföljningstiden för en enskild patient i L-MIND (mars 2016 – 30 november 2019). Enrolleringsperiod för patienterna i R-GemOx sträckte sig mellan 14 mars 2011 till 5 februari 2020). Medianuppföljningstiden för Tafa-Len var 32,9 månader och 33,2 månader för R-GemOx.

Den indirekta jämförelsen visar på en statistiskt signifikant effektfördel för Tafa-Len jämfört med R-GemOx med HR=0,467 (95% KI 0,305-0,714); p=0,0004 för OS och HR= 0,433 (95% KI:0,288 - 0,653); p<0,0001 för PFS. Vid en naiv jämförelse har Tafa-Len 20,6 månader längre OS och 9 månader längre PFS. Nedan redovisas en översikt över resultaten i jämförelsen mellan Tafa-Len och R-GemOx (Tabell 8) och i figur 6 och figur 7 presenteras Kaplan-Meier-kurvorna för OS och PFS.

Tabell 8. Resultat indirekt jämförelse RE-MIND2

	Tafa-Len	R-GemOx	HR
OS (mån)	31,6 (18,3-NR)	11,0 (7,9-16,8)	0,467 (95% KI: 0,305–0,714) p=0,0004
PFS (mån)	14,1 (6,3-28,0)	5,1 (3,5-9,5)	0,433 (95% KI:0,288 - 0,653) p<0,0001

Figur 6. Kaplan–Meier kurva för total överlevnad (OS)



Tafa+LEN (N = 74)

at risk

event(s)

censored

74

72

66

63

53

44

37

24

14

0

0

2

7

10

19

27

31

34

36

36

0

0

1

1

2

3

6

16

24

36

R-GemOx (N = 74)

at risk

event(s)

censored

74

73

65

53

29

21

15

12

5

0

0

1

9

20

40

46

49

49

53

55

0

0

0

1

5

7

10

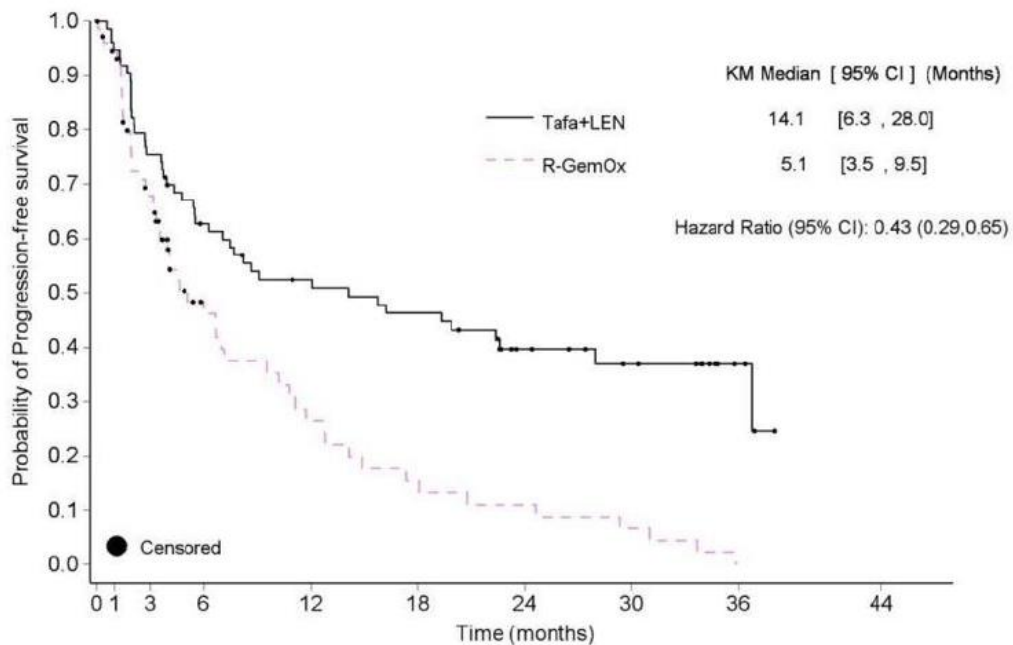
13

16

19

Källa: Incyte, Data on file (RE-MIND2 CSR) [29]

Figur 7. Kaplan–Meier kurva för progressionsfri överlevnad (PFS)



Tafa+LEN (N = 74)

at risk

event(s)

censored

74

69

55

43

34

30

17

12

4

0

0

4

18

27

34

38

42

43

43

44

0

1

1

4

6

6

15

27

30

R-GemOx (N = 74)

at risk

event(s)

censored

74

66

44

21

12

7

5

3

0

0

0

4

22

34

43

46

50

52

55

55

0

4

8

19

19

19

19

19

19

Log-rank test p-value = <.0001

Källa: Incyte, Data on file (RE-MIND2 CSR) [29]

MAIC

Företaget har även inkommit med en indirekt jämförelse, genom en oförankrad MAIC-analys, mellan Tafa-Len och R-GemOx. Företaget har vid litteratursökning identifierat en öppen, enarmad, fas-II studie (N=49) och bedömt den som främst lämpad för en ITC [32]. Resultat från MAIC:en visar en numerisk effektfördel för Tafa-Len jämfört med R-GemOx med HR= [-----] för PFS. Den effektiva patientpopulationen för indirekt jämförelse var [---] patienter i L-MIND, cirka [--] procent av det ursprungliga antalet patienter. Företaget lyfter flera svagheter med den indirekta jämförelsen mot R-GemOx-studien varför den hälsoekonomiska modellen inte är baserad på denna.

1.4.2.2 Indirekt jämförelse vs Pola-BR

MAIC

Vid en litteratursökning identifierades studien GO29365 som mest lämpad att utgå från avseende effektdata (datauttag 30 april 2018) för Pola-BR i den indirekta jämförelsen mot Tafa-Len [33, 34]. Go29365 var en fas Ib/II öppen studie där Pola-BR jämfördes mot BR hos patienter med R/R DLBCL och som inte var lämpade för stamcellstransplantation och som hade erhållit minst en tidigare behandlingslinje, inklusive minst ett anti CD20-läkemedel.

Vid en MAIC tas hänsyn till heterogenitet mellan studiepopulationerna genom att justera prognostiska populationsegenskaperna, kovariater, så att de överensstämmer med varandra i den mån det är möjligt. Det krävs dock en avvägning avseende hur många kovariater som inkluderas i matchningen. Att justera för alla variabler kan exempelvis leda till att den effektiva patientstorleken reduceras så pass mycket att jämförelser inte längre blir tekniskt möjliga att genomföra eller slutsatser inte längre blir tillförlitliga. Strategin som tillämpades var att bibehålla minst 20 procent (d.v.s. ESS ≥ 16) av den ursprungliga L-MIND-populationsstorleken (N=80) samtidigt som man justerade för så många effektmodifierare och prognostiska faktorer som behövdes. En lista på prognostiska faktorer och effektmodifierare inom DLBCL identifierades baserat på information från kliniska experter. Dessa finns listade i tabellen nedan (Tabell 9)

Tabell 9. Prognostiska faktorer och effektmodifierare inom DLBCL

Factors	Prognostic Factor	Effect Modifier
General health		
Age	✓	✓
Sex		✓
ECOG	✓	
Creatinine clearance	✓	✓
Disease characteristics		
Primary refractory disease	✓	✓
IPI score	✓	✓
LDH levels	✓	✓
Cell of origin (ABC and GCB)	✓	✓
Disease stage (Ann-Arbor)	✓	
Extra nodal involvement*	✓	
Cytogenetics factors (MYC, BCL2, BCL6, and double/triple-hit disease)	✓	✓
P53 positivity staining, anti CD10, CD20, CD30 staining, MUM1	✓	✓
High Ki-67 index (>40%)	✓	✓
Prior therapies		
Refractoriness to last therapy line/to rituximab	✓	✓
Duration of response to prior therapy	✓	
Prior ASCT	✓	
Number of prior therapies	✓	

Enligt kliniska experter ansågs matchning utifrån ålder, ECOG-status, IPI-poäng, antalet tidigare behandlingslinjer, refraktäritet (primär refraktäritet eller refraktäritet till tidigare behandlingslinjer), tidigare SCT och celltypsursprung vara av prioritet.

Olika matchning-scenarios utvärderades. Som grundscenario valdes matchning utifrån samtliga prioriterade kovariater exklusive celltypsursprung då det saknades information om denna i L-MIND bland en stor andel av patienterna och skulle reducera den effektiva patientstorleken mycket.

Patientkaraktäristika för L-MIND före och efter justering jämfört med Pola-BR i GO29365 redovisas i tabellen nedan (Tabell 10). Efter matchning reducerades den effektiva patientstorleken till [---] patienter från den ursprungliga populationen på 80 patienter.

Efter matchning försämrades prognosen i den viktade L-MIND kohorten jämfört med populationen i L-MIND innan matchning.

Tabell 10. Baslinjekaraktäristika i L-MIND (oviktad och viktad) och i GO29365

	L-MIND	L-MIND Weighted	GO29365-POLA + BR
Sample size	80	Information sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).	40.000
Age ≥65	0.712		0.575
DLBCL histology	0.886		0.950
History of transformed indolent lymphoma	0.100		0.000
ECOG PS 0–1	0.925		0.825
IPI 3–5	0.500		0.550
1 prior line of therapy	0.500		0.275
Refractory to last prior line of therapy	0.438		0.750
Prior ASCT	0.112		0.250

Resultat

Medianuppföljningstiden för PFS och OS var för Tafa-Len 33,9 månader respektive 42,7 månader (OS) och för Pola-BR 20,6 månader respektive 29,6 månader.

Den indirekta jämförelsen visar på en numerisk effektfördel för Tafa-Len jämfört med Pola-BR med HR= [-----] och HR=[-----] för PFS (IRC) i den viktade analysen. Nedan redovisas en översikt över resultaten i jämförelsen mellan Tafa-Len och Pola-BR (Tabell 11) och i figur 8 och figur 9 presenteras Kaplan-Meier-kurvorna för OS och PFS.

Tabell 11. Resultat indirekt jämförelse MAIC

	HR Ojusterad	HR Justerad
OS (mån)	[-----]	[-----]
PFS-IRC (mån)	[-----]	[-----]

Figur 8. Kaplan–Meier kurva för total överlevnad (OS)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 9. Kaplan–Meier kurva för progressionsfri överlevnad (PFS)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Av KM-estimaterna för PFS och OS (Figur 8 och Figur 9) framgår att de proportionella hasarderna inte tycks hålla i och med att kurvorna för Tafa-Len och Pola-BR korsar varandra omkring fyra månader. Av den anledningen undersöktes tidsvarierande HRs där fyra månader användes som en brytpunkt och som redovisas nedan (Tabell 12).

Tabell 12. Resultat indirekt jämförelse MAIC

	HR tidsvarierad Ojusterad	HR tidsvarierad Justerad
OS (mån)		
0-4 mån	[-----]	[-----]
4 mån – sista uppföljning	[-----]	[-----]
PFS-IRC (mån)		
0-4 mån	[-----]	[-----]
4 mån – sista uppföljning	[-----]	[-----]

Utöver ovanstående har företaget även inkommit med en ytterligare MAIC-analys baserad på en senare uppföljningstid för en randomiserade studien för Pola-BR (N=40) samt data från en förlängningskohort av Pola-BR (N=106) [36]. Medianuppföljningstiden var 48,9 månader för den randomiserade studien och 15,2 månader för förlängningsstudien. Företaget har redovisat ett sammanslaget resultat för dessa samt resultat för patienter med respektive utan primär refraktäritet i L-MIND-populationen. Resultat från MAIC visar en numerisk effektfördel för Tafa-Len jämfört med Pola-BR med HR=[-----] för OS och HR=[-----] för PFS i analysen med primär refraktäritet d.v.s ej justering för de patienter som hade inkluderats i studien utifrån tidigare definitionen av primär refraktär sjukdom. Företaget har även inkommit med en hälsoekonomisk modell baserad på denna analys.

RE-MIND2

Företaget har även inkommit med en indirekt jämförelse där den retrospektiva studien RE-MIND2 användes som dataunderlag för Pola-BR (N=36) [29]. RE-MIND2 härrör från en tidpunkt då Pola-BR endast hade funnits tillgänglig en kortare tid. Resultatet från ITC:n visar en längre total överlevnad och progressionsfri överlevnad med Tafa-Len jämfört med Pola-BR med HR=[-----] respektive [-----]. Företaget har även inkommit med en hälsoekonomisk analys baserad på denna jämförelse.

TLV:s diskussion

För patienter med R/R DLBCL där högdosbehandling följt av stamcellstransplantation inte är möjligt finns idag begränsade behandlingsalternativ och patientgruppen har en dålig prognos. R-GemOx och Pola-BR är behandlingsregimer som används hos patienter som inte är lämpade för stamcellstransplantation och efter att patienten har recidiverat eller är refraktär på tidigare systemisk behandling.

I avsaknad av direkt jämförande studier mellan Tafa-Len och andra behandlingar vid R/R DLBCL har företaget inkommit med indirekta jämförelser mot R-GemOx respektive Pola-BR. Företaget har för båda behandlingsterapierna utvärderat den jämförande effekten av Tafa-Len i L-MIND mot dessa behandlingar genom metoden NN 1:1 matchning baserat på en retrospektiv observationsstudie respektive metoden MAIC. En indirekt jämförelse introducerar osäkerheter i jämförelse med en direkt jämförande studie. Osäkerheten i en indirekt jämförelse minskar om parametrar såsom patientkaraktäristika, studiedesign och inklusions-/exklusionskriterier är jämförbara mellan studierna. Vid matchning tas hänsyn till heterogeniteten mellan studierna genom justering av populationsegenskaperna.

Jämförelse mot R-GemOx

RE-MIND2 användes för att generera en extern kohort för den indirekta jämförelsen genom NN 1:1-metoden [29, 30]. En förutsättning för denna metod är att patientpoolen är tillräckligt stor för att nära matchande patienter skall kunna selekteras ut. Ett tillräckligt stort patientunderlag genererades från RE-MIND2 och överlag var patientpopulationen väl matchad med L-MIND.

Även om inklusions- och exklusionskriterierna i L-MIND tillämpades i RE-MIND2 fanns skillnader beroende på den retrospektiva karaktären av studien. Vid en jämförelse mellan en prospektiv studie med studiedata och en retrospektiv kohortstudie med real-world-data (RWD) är det oundvikligt med skillnader i sådant som datainsamling, utfall (exempelvis definitionen av respons) och undersökningsmetoder, vilket försvårar jämförbarheten. I den indirekta jämförelsen justerades för 9 kovariater; ålder, tidigare behandlingslinjer, refraktär mot senaste behandling, primärt refraktär sjukdom, Ann Arbor-stadium, antal tidigare behandlingslinjer, tidigare ASCT, neutropeni, anemi och förhöjt laktatdehydrogenas (LDH). Dock gjordes ingen justering avseende ECOG-status, IPI-poäng och celltypsprung som samtliga identifierats som prognostiska variabler. Detta är en svaghet och ökar risken för bias. Medan inklusionen i L-MIND var begränsad till ECOG 0-2 fanns inga restriktioner i RE-MIND2, vilket sannolikt kan förklaras med att man i klinisk praxis inte dokumenterar ECOG-status på samma sätt som

i prospektiva studier. I RE-MIND2 inkluderades patienter med ECOG-status högre än 2 och en högre andel hade högre riskpoäng (IPI-poäng 3-5). RE-MIND2 exkluderade inte patienter med dubbelpositiv ("double hit") -eller trippelpositiv ("triple hit") DLBCL, som är en subgrupp som betraktas ha sämre prognos, men om det har någon påverkan på resultatet är svårbedömt. Med en högre andel patienter med ett sämre allmäntillstånd RE-MIND2 kan detta vara till fördel för Tafa-Len.

Medianuppföljningstiden för OS för R-GemOx och Tafa-Len var ungefär densamma i respektive kohort (omkring 33 respektive 32 månader).

Studien Mounier 2013 identifierades för den indirekta jämförelsen mot R-GemOx i MAIC-analysen [32]. Patientpopulationerna i L-MIND och Mounier 2013 var dåligt överlappande och justering av patientkaraktäristika var begränsad. Ingen justering kunde göras avseende refraktäritet vid tidigare behandling, antalet tidigare behandlingslinjer utöver uteslutning av patienter som behandlats i fjärde linjen eller bortom i L-MIND, rituximab-naiva-patienter. Efter matchning som gjordes avseende en del kovariater, minskade den effektiva patientstorleken från 80 till 19,6. Generellt gäller att en omfattande reducering kan indikera dålig överensstämmelse mellan individuella patientdata i Tafa-Len-studien och aggregerade patientdata från R-GemOx-studien. Vidare blir jämförelsen till följd av en omfattande reducering av den effektiva patientstorleken beroende av ett fåtal patienter och är förknippad med högre osäkerhet.

I analysen mot det retrospektiva underlaget visades en signifikant effektfördel och analysen mot data i Mounier visades en numerisk effektfördel. Båda jämförelserna är förenade med osäkerheter och den relativa effekten är svårbedömd. TLV bedömer dock att den retrospektiva kohortstudien RE-MIND2 utgör ett bättre underlag för den indirekta jämförelsen och det är den som ingår i företagets hälsoekonomiska underlaget.

Jämförelse mot Pola-BR

Studien GO29365 identifierades för den indirekta jämförelsen mot Pola-BR i MAIC-analysen [33, 34]. En oförankrad MAIC kräver egentligen en justering av samtliga prognostiska faktorer och effektmodifierare för att jämförelsen inte ska vara förenad med bias. Då data inte fanns tillgängliga för alla kovariater och populationerna inte var överlappande var dock inte detta görbart utan att reducera den effektiva patientstorleken till en nivå som skulle bidra till ökad osäkerhet. Även när man justerade för de kovariater som valdes ut i grundscenariot reducerades patientstorleken i L-MIND (80 till [--] patienter), vilket reducerar den statistiska styrkan och ökar osäkerheten.

Celltypsursprung identifierades som en viktig prognostisk faktor. Dock saknades denna uppgift hos flertalet av patienterna i L-MIND, varför det inte var möjligt att justera för denna faktor, vilket kan ha en inverkan på resultaten och bidra till "unobserved confounding bias".

Olika versioner av IWGRC²⁵-kriterierna användes för att bedöma respons i L-MIND och GO29365. I L-MIND användes versionen som presenterades i Cheson et al. 2007 och i GO29365 användes en version baserad på Lugano-kriterierna²⁶ 2014. I och med att den senare versionen bygger på mer utvecklad monitorering av DLBCL, kan det vara möjligt att respons på behandling fångas upp bättre. Detta kan innebära att surrogatresultaten inte är helt jämförbara i analyserna av L-MIND mot GO29365-studien. Vidare var det skillnader i definitionen av PFS och OS olika i L-MIND och GO29365. I L-MIND definierades PFS som tiden från administration av första studieläkemedlet till tumörprogression eller död. I GO29365 definierades PFS som tiden från randomisering till första dokumentation av sjukdomsprogression eller sjukdom. I L-MIND definierades OS som tiden mellan behandlingsstart och död medan OS i GO29365 definierades som tiden mellan randomisering och död. Om det föreligger en stor

²⁵ IWGRC International Working Group Response Criteria

²⁶ Lugano-kriterier används inom lymfom för att utvärdera behandlingsrespons.

betydande skillnad mellan randomisering och behandlingsstart kan det ha en påverkan på jämförbarheten av dessa effektmått.

Den indirekta jämförelsen där RE-MIND2 används för Pola-BR-data anser TLV är ett underlag som är förenad med större osäkerheter p.g.a. litet patientunderlag än MAIC-analysen, varför TLV inte har valt att inte utgå från denna i den hälsoekonomiska utvärderingen.

Avseende MAIC-analysen med de poolade resultaten anser TLV att det inkorporerar större osäkerheter att slå samman resultaten från den randomiserade studien med längre uppföljningstid och den öppna förlängningsstudien med kortare uppföljningstid. TLV är förvisso av den meningen att det är en fördel med data från senare uppföljningstillfälle men att det är lättare att dra slutsatser då data ej slås samman. Om man jämför Pola-BR data från tidigare analystillfälle (30 april 2018 för PFS respektive 15 mars 2019 för OS) [33, 34] med Pola-BR data från senare analystillfälle (21 oktober 2021) [36] från den randomiserade studien (medianuppföljningstid 48,9 månader) för Pola-BR är median OS densamma, 12,4 månader både vid det tidigare och senare analysdatumet, vilket kan ses som en indikator på att underlaget för Pola-BR som används i detta underlag stämmer överens med senare uppföljningsdata. Om motsvarande jämförelse görs för PFS är median PFS något lägre vid det senare analystillfället än det tidigare; 9,2 vs 9,5 månader. Patienterna i den öppna förlängningsstudien är enligt artikelförfattaren i något sämre skick än patienterna i den randomiserade studien. Att validera de randomiserade resultaten mot resultaten i den förlängningsstudien är enligt TLV förenat med osäkerheter.

TLV:s bedömning:

Vid behandling av DLBCL bedöms effekten avseende OS och PFS troligen vara till fördel för Tafa-Len i förhållande till R-GemOx och Pola-BR. Den exakta storleken på denna effektfördel är dock svårvärderad utifrån befintlig data då indirekta jämförelser utan en gemensam komparator generellt är förknippade med mycket hög osäkerhet och resultat från dessa enligt TLV alltid bör tolkas med stor försiktighet. Indirekta jämförelser omfattar dessutom studier med små patientpopulationer.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en partitioned survival-modell där effekten för Minjuvi i kombination med lenalidomid (forts. Minjuvi-armen) indirekt jämförs med rituximab, gemcitabin och oxaliplatin (R-GemOx). Eftersom TLV även bedömer att polatuzumab, bendamustin och rituximab (Pola-BR) är relevant jämförelsealternativ har företaget inkommit med en sådan indirekt jämförelse på TLV:s begäran.

Modellen består av fyra hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, botad/långsiktigt sjukdomsfri, progredierad sjukdom och död. Alla patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter.

Analysen görs med metoden mixture cure, vilket innebär att en del av patienterna betraktas som botade/långsiktigt sjukdomsfria av behandlingen. Det botade hälsotillståndet innebär att patienterna i princip inte har några uppföljningskostnader, att mortalitetsrisken är samma som för normalbefolkningen, men livskvaliteten är densamma som i det progressionsfria hälsotillståndet.

Patientkaraktäristika i modellen är baserad på L-MIND-studiens patientpopulation där medelåldern var 69,3 år, medelvikten 78,1 kg, medellängd på 167,6 cm och medelkroppsytan 1,9 m²[26]. Modellen har en tidshorisont om 35 år, vilket enligt företaget fångar patienternas förväntade livstid. Modellens cykellängd är fyra veckor och halvcykelkorrigering tillämpas. Analysen utgår ifrån ett svenskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Både kostnader och effekter diskonteras med 3 procent.

TLV:s bedömning: L-MIND är en enkelarmad fas II-studie med få patienter. På grund av den höga osäkerheten i det medicinska underlaget och företagets antagande om bot/ett långsiktigt sjukdomsfritt hälsotillstånd kommer TLV inte presentera ett grundscenario. Istället presenteras scenarioanalyser där bland annat antagandet om bot varierar.

Enligt TLV:s kliniska expert är svenska patienter med R/R DLBCL aktuella för behandling i genomsnitt 75 år. TLV justerar därför startåldern i modellen till 75 år. Ändringen påverkar den modellerade mortalitetsrisken i normalbefolkningen, vilket även påverkar mortalitetsrisken i behandlingsarmarna i modellen. TLV gör även en scenarioanalys med studiepopulationens medelålder 69,3 år.

2.1 Effektmått

Effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri- och total överlevnad (PFS och OS), vilka utgjorde sekundära effektmått i L-MIND-studien [26]. Datauttaget från L-MIND som används i jämförelserna för Minjuvi + lenalidomid har brytdatum i oktober 2020, vilket innebär en medianuppföljningstid om 33,9 månader för PFS och 42,7 månader för OS. För jämförelsealternativet Pola-BR är effektdata baserat på en indirekt jämförelse med data från studien GO29365 med datauttag i 2018 för PFS och 2019 för OS, vilket innebär en medianuppföljningstid på 20,6 månader för PFS och 29,6 månader för OS [29, 30]. För jämförelsealternativet R-GemOx är effektdata baserat på en indirekt jämförelse med den retrospektiva observationsstudien RE-MIND2 med datauttag i november 2020 [33, 34]. Medianuppföljningstiden var 33,2 månader för R-GemOx.

2.1.1 Klinisk effekt

Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden för studierna som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget extrapolerat effektdata. Det är gjort med parametrisk metod och med en tidsvarierande hasardkvot (HR). Företagets val av extrapoleringsfördelningar baseras på statistisk passform till de bakomliggande KM-estimaterna samt visuell inspektion. Mortalitetsrisken i modellen kan inte underskrida den hos normalbefolkningen.

Företaget framhåller att den platå som KM-data i L-MIND-studien uppvisar kan indikera en kurativ aspekt av behandlingen med Minjuvi. Enligt ESMO:s riktlinjer kan DLBCL-patienter som är progressionsfria efter två år anses återfå samma mortalitetsrisk som normalpopulationen [8]. Företaget framhåller att den evidensen gäller första linjen och kanske inte är generaliserbart till R/R DLBCL-patienter, varför företaget tillämpar ett antagande om att 78,6 procent av patienterna med komplett respons (CR) som är progressionsfria vid månad 24 blir botade, enligt utlåtande från företagets kliniska experter. I företagets grundscenario blir andelen botade/långsiktigt sjukdomsfria patienter olika för de olika behandlingarna beroende på andelen patienter med CR som uppmättes i respektive studie²⁷. Från månad 24 antas att 31 procent av de progressionsfria patienterna i Minjuvi-armen bli botade/långsiktigt sjukdomsfria. För jämförelsealternativet Pola-BR modelleras att 39 procent av de progressionsfria patienterna blir botade/långsiktigt sjukdomsfria vid månad 24, och för jämförelsealternativet R-GemOx är andelen 18 procent.

PFS

Företaget har valt extrapoleringsfördelningen generaliserad gamma för Minjuvi-armen och exponentialfördelning för R-GemOx-armen. För Pola-BR-armen har företaget extrapolerat effektdata med en tidsvarierande HR. Valet av en tidsvarierande hasardkvot baseras på en förändring i trenden i den kumulativa hasarden vid månad 4, då Pola-BR har en effektfördel fram till den tidpunkten. Företagets extrapoleringar presenteras i figur 10.

Figur 10. Extrapolerad PFS i företagets hälsoekonomiska modell

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

OS

För Minjuvi-armen och R-GemOx-armen har företaget valt extrapoleringsfördelningen log-normal. För Pola-BR-armen har företaget extrapolerat effekten med en tidsvarierande HR relativt Minjuvi-armen. Företagets extrapoleringar presenteras i figur 11.

²⁷ Andelarna patienter med komplett respons i respektive studie var 40 procent i L-MIND (Minjuvi), 50 procent i GO29365-studien (Pola-BR) och 23 procent i RE-MIND 2 (R-GemOx).

Figur 11. Extrapolerad OS i företagets hälsoekonomiska modell

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets analys med få patienter och indirekta effektjämförelser är förenad med mycket hög osäkerhet. Även företagets antagande om bot/ett långsiktigt sjukdomsfritt hälsotillstånd bedöms vara förenat med mycket hög osäkerhet.

Botandel/långtidsöverlevnad och relativ effekt

Med företagets mixture cure-modellering påverkas den relativa effekten av den botandel som antas. TLV håller med företaget om att en plåtå i KM-data kan skönjas. I de indirekta jämförelserna är det dock en hög andel censurerade patienter och få patienter i slutet av KM-kurvorna, vilket innebär att en slutsats om plåtåns innebörd är svår att dra. Enligt TLV:s kliniska expert är det möjligt att behandlingen kan ha en kurativ effekt på en mindre andel patienter, men dessa långtidsöverlevare skulle alltid ha en förhöjd mortalitetsrisk relativt normalpopulationen. TLV:s kliniska expert anser att det är mer lämpligt att identifiera eventuella långtidsöverlevare utifrån de patienter som är progressionsfria och med komplett respons vid månad 36, och TLV:s kliniska expert uppskattar då att andelen som multipliceras med andelen patienter med CR är lägre än företagets antagande om 78,6 procent. TLV:s expert påtalar dock att patientantalet är för litet och uppföljningstiden alltför kort för att kunna utsluta en betydande andel sena återfall. En kurativ effekt kan finnas, men definitiva slutsatser om en kurativ effekt kan inte dras.

Baserat på TLV:s kliniska experts utlåtande kommer TLV i en av analyserna anta att en mindre andel patienter uppnår långtidsöverlevnad, men att de då innehar en högre mortalitetsrisk än normalpopulationen. Andelarna som uppnår långtidsöverlevnad i denna scenarionanalys blir 16 procent i Minjuvi-armen, 20 procent i Pola-BR-armen och 9 procent i R-GemOx-armen, då alla behandlingsarmarna justeras simultant så som antagandet om ett långsiktigt sjukdomsfritt hälsotillstånd är implementerat i företagets modell.

TLV kommer även presentera resultaten för när ingen bot/långtidsöverlevnad antas. Även den relativa effekten justeras genom att effekten i Minjuvi-armen antas börja minska direkt efter studietiden. Vid år 10, då färre än 10 procent av patienterna står kvar på behandling, sätts HR_{PFS} och HR_{OS} till 1 för PFS- respektive OS-kurvorna så att patienterna i Minjuvi-armen får samma progressions- och mortalitetsrisk som patienterna i jämförelsealternativen.

Det finns ett senare datauttag från L-MIND-studien [36]. I det underlaget presenteras resultatet på så sätt att KM-data har justerats så att de kvarstående patienterna som har behandlats i två år betraktas som progressionsfria vid år noll. Det innebär att resultaten inte kan användas till att validera extrapoleringarna av Minjuvis PFS- och OS-kurvor.

En validering av Pola-BR-armens extrapoleringar har gjorts med KM-estimat från datauttag i oktober 2021 för den randomiserade kohorten i GO29365-studien [36]. Resultaten indikerar att TLV:s justeringar ger extrapoleringar av Pola-BR-armens PFS-kurva som stämmer överens med den KM-data som finns för den längre uppföljningstiden. KM-data för OS indikerar att det från cirka år tre kan föreligga en något högre överlevnad för patienterna behandlade med Pola-BR än estimatet visar i det tidigare datauttaget. Data baseras dock på få patienter vid risk och resultaten bör tolkas med försiktighet.

Den enda möjliga justeringen av Pola-BR-armens OS-kurva som företaget modellerat är att välja en extrapolering med en konstant hasardkvot istället för en tidsvarierande. Den konstanta hasardkvoten överskattar dock överlevnaden något relativt KM-estimatet under en del av studietiden. Då antagandet om proportionella hasarder inte håller²⁸, är modellering med en konstant hasardkvot inte lämplig. Dock kan en tidsvarierande hasardkvot som är beräknad på ett fåtal patienter resultera i missvisande estimat över tid. TLV bedömer att det är osäkert vilken modellering av Pola-BR-armens OS-kurva som bäst reflekterar patienternas överlevnad över tid. TLV gör därför en scenarioanalys där Pola-BR-armens OS-kurva modelleras med en konstant hasardkvot, för att undersöka effekten av vad en högre överlevnad i Pola-BR armen skulle innebära. TLV:s justeringar av PFS och OS framgår i figur 12–15.

Figur 12. TLV:s extrapoleringar av PFS för Minjuvi och Pola-BR över hela tidshorisonten

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

²⁸ Det sker en förändring i trenden i den kumulativa hasarden vid månad 4 i form av att Pola-BR har en effektfördel fram till den tidpunkten.

Figur 13. TLV:s extrapoleringar av OS för Minjuvi och Pola-BR över hela tidshorisonten

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 14. TLV:s extrapoleringar av PFS för Minjuvi och R-GemOx över hela tidshorisonten

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 15. TLV:s extrapoleringar av OS för Minjuvi och R-GemOx över hela tidshorisonten

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: Det föreligger mycket hög osäkerhet kring antagandet om patienter i andra linjen kan botas/uppå långtidsöverlevnad och därmed få samma mortalitetsrisk som normalpopulationen. Till följd av den osäkerhet som är förknippad med den relativa effekten samt andelen patienter som kan tänkas botas/uppå långtidsöverlevnad presenterar TLV scenarioanalyser.

I en av TLV:s scenarioanalyser presenteras resultatet när en mindre andel patienter antas uppå långtidsöverlevnad, baserat på TLV:s klinisk experts utlåtande om en möjlig andel långtidsöverlevare. TLV presenterar även resultatet för när inga patienter blir långsiktigt sjukdomsfria. Effekten justeras att minska direkt efter studietiden. Vid år 10, då mindre än 10 procent av patienterna står på behandling, sätts HR_{PFS} och HR_{OS} till 1 så att patienterna i Minjuvi-armen får samma progressions- och mortalitetsrisk som patienterna i respektive jämförelsearm. I TLV:s analyser är mortalitetsrisken hela tiden högre än för normalpopulationen, även när en andel patienter antas uppå långtidsöverlevnad.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet uppmättes inte i L-MIND-studien. Företaget har valt att använda samma nyttovikter som användes i NICE:s utvärdering av Pola-BR för behandling av återfall eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom 2020²⁹.

Den andel av patienter som antas bli botade/långsiktigt sjukdomsfria bibehåller samma nytto vikt som patienterna i det progressionsfria hälsotillståndet. Detta antagande baseras på ett utlåtande från företagens kliniska expert om att R/R DLBCL-patienter inte kan ha samma nytto vikter som normalbefolkningen även om de bedöms vara botade/sjukdomsfria. Företaget framhåller detta antagande som konservativt. Nyttovikterna som används i företagens grundscenario presenteras i tabell 13.

Tabell 13. Hälsorelaterad livskvalitet i företagens grundscenario

Hälsotillstånd	Nyttovikter	Källa
Långsiktigt sjukdomsfri	0,72	Antagande
Progressionsfri	0,72	NICE TA649
Progredierad sjukdom	0,65	NICE TA649

Företaget har inkluderat livskvalitetsförlust till följd av biverkningar av grad 3+ som observerats och baserar nyttoförlusten (och durationen) på en litteraturstudie.

TLV:s diskussion

Att nytto vikterna inte är baserade på hälsorelaterad livskvalitet uppmätt i den kliniska studien är förknippat med hög osäkerhet. I NICE:s utvärdering baserades nytto vikterna på studien ZUMA-1, där 34 patienter behandlade med Yescarta rapporterade livskvalitet med EQ-5D-5L. Att nytto vikterna baseras på ett litet antal patienter innebär också osäkerhet. Dock har företags val av nytto vikter använts i TLV:s tidigare hälsoekonomiska utvärdering av Polivy vid R/R DLBCL [19]. TLV väljer därför att utgå från företagens nytto vikter i brist på alternativa källor och att de i det här fallet inte är drivande i estimeringen av kostnad per vunnet QALY.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att nytto vikterna är förenade med osäkerhet då dessa inte är hämtade från den kliniska studien. De är dock i linje med vad TLV har antagit i tidigare hälsoekonomiska bedömningar.

²⁹ TA649, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649>

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader förknippade med läkemedelsbehandlingen med Minjuvi är de kostnadsposter som främst påverkar den totala kostnadsskillnaden i analysen.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det angivna priset för Minjuvi är 8 392,46 kronor för en injektionsflaska om 200 mg. Rekommenderad dos för Minjuvi är 12 mg per kilo kroppsvikt. Minjuvi ges i kombination med lenalidomid de första 12 cyklerna och därefter i monoterapi. Lenalidomid ges som kapslar enligt rekommenderad startdos på 25 mg dagligen under dag 1 till 21 av varje cykel (28 dagar).

Behandling med Pola-BR ges en gång per 21-dagars cykel och behandling med R-GemOx ges två gånger per modelcykel (28 dagar). Polatuzumab har avtalat pris som omfattas av sekretess och rituximab har ett upphandlat pris i regionerna som skiljer sig från priserna för dessa läkemedel som används i den hälsoekonomiska modellen. Det innebär att de faktiska kostnaderna för läkemedlen är lägre än vad som redovisas i tabell 14. Med anledning av detta presenterar TLV kostnader per QALY vid olika prisnivåer på läkemedlen (se avsnitt 3.2.3). I tabell 14 presenteras genomsnittskostnader för läkemedlen som ingår i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 14. Läkemedelskostnader per cykel (28-dagar) i företagets hälsoekonomiska modell

Behandling	Dosering	Frekvens per cykel	Antal cykler (28-dagars)	Relativ dosintensitet	Läkemedelskostnad per cykel
Minjuvi + Lenalidomid					
Minjuvi	12mg/kg	2*	Till progression	[---]	[---]
Lenalidomid	25 mg/dag	21	12	[---]	[---]
Pola-BR					
Polatuzumab	1,8mg/kg	1,33***	1-4,5***	100%	160 969 kr
Bendamustin	90mg/m ²	1,67***	1-4,5***	95%	950 kr
Rituximab	375mg/m ²	1,33***	1-4,5***	99%	17 719 kr
R-GemOx					
Rituximab	375mg/m ²	2	1-4	91,6%	24 592 kr
Gemcitabin	1000mg/m ²	2	1-4	93,3%	454 kr
Oxaliplatin	100mg/m ²	2	1-4	92,5%	246 kr

*Underhållsdos, i cykel 1 ges 5 doser och i cykel 2-3 ges 4 doser.

**Genomsnitt per månad för en patient i företagets modell som står på behandling under 12 cykler.

***21-dagarscykel omräknad till 28-dagars cykel för att skapa jämförbarhet i läkemedelskostnaden per cykel som anges i tabell 14.

Företaget antar att [---] procent av patienterna som behandlas med Minjuvi och lenalidomid även får andra läkemedel under behandlingen för att hantera infusionsrelaterade komplikationer³⁰. För behandling med Minjuvi är denna kostnad per cykel strax under 34 000 kronor under induktionsbehandling och strax under 17 000 kronor vid underhållsbehandling. För Polivy antas ingen kostnad. För behandling med R-GemOx antas en kostnad om strax över 12 000 kronor per cykel under induktionsbehandlingen.

2.2.2 Behandlingsduration

Företaget har valt att extrapolera kurvan för tid till behandlingsavbrott i Minjuvi-armen med lognormalfördelning baserat på den statistiska passformen. Då företaget antar att en andel av patienterna blir botade vid månad 24 antas denna andel avbryta behandling med Minjuvi i

³⁰ Läkemedel såsom paracetamol, metylprednisolon, diphenhydramin och meperidin m.fl. och eventuella administreringskostnader för dessa. I L-MIND-studien var sammedicinering för patienter som inte upplevde några infusionsrelaterade reaktioner på tafasitamab under de första tre infusionerna (doserna) valfria för efterföljande infusioner enligt provarens val. I annat fall fortsatte sammedicineringen i efterföljande administreringar. I avsaknad av data om andelen patienter som fick sammedicinering, antas en genomsnittlig procentandel på [---] % för patienter som kräver samtidig medicinering med tafasitamab och lenalidomid. Data on file (L-MIND CSR Addendum 3) [26]

företagets grundscenario. För lenalidomid, som ges i kombination med Minjuvi i upp till 12 månader, används KM-data från studien för lenalidomids behandlingduration. För R-GemOx används KM-data från RE-MIND2-studien för behandlingdurationen. För Pola-BR modelleras behandlingdurationen med mediantiden på behandling enligt GO29365-studien. Företagets modellering av behandlingduration visas i figur 16.

Figur 16. Tid till avslutad behandling, extrapolering i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s kliniska expert är det rimligt att de patienter som responderar mycket bra skulle avsluta behandling med Minjuvi efter en tid. Då extrapoleringen av behandlingduration för Minjuvi-armen påverkas av den antagna andelen patienter som uppnår bot/långtidsöverlevnad kommer extrapoleringen av behandlingduration indirekt att justeras i TLV:s scenarioanalyser. I TLV:s scenario där en andel långtidsöverlevare inkluderas innebär det att TTD-kurvan justeras så att en mindre andel långtidsöverlevande patienter avbryter behandlingen vid månad 36. I TLV:s scenario utan bot/långtidsöverlevnad kommer extrapoleringen att följa KM-data över tid.

2.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Frekvensen av vård- och resursutnyttjande som kostnaderna baseras på är hämtade från studierna L-MIND, RE-MIND 2, Sehn 2020, ESMO:s riktlinjer, utlåtande från företagets kliniska experter samt ett antal tidigare utvärderingar av NICE och TLV. För kostnaderna används Södra sjukvårdsregionens prislista 2022 [37].

Administreringskostnader

Administreringskostnaden för intravenös läkemedelstillförsel tillämpas för alla läkemedel utom lenalidomid och är 6 037 kronor.

Uppföljningskostnader

För en progressionsfri patient antas uppföljningskostnaderna per cykel vara 6 783 kronor vid behandling med Minjuvi, 1 156 kronor vid behandling med Pola-BR och 275 kronor vid behandling med R-GemOx. För patienter som befinner sig i det progressionsfria hälsotillståndet i mer än två år och antas bli botade/långtidsöverlevare antas i princip inga uppföljningskostnader. Företaget har även inkluderat en engångskostnad för uppföljning för att fånga kostnader som är aktuella under en begränsad tid men som dokumenterades i L-MIND-studien³¹. Kostnaden som används i modellen är strax under 12 000 kronor för behandling med Minjuvi

³¹ Testen innefattade B-, T- och NK- cellflödescytometri, EKG, och positronemissionstomografi och datortomografi.

och cirka 3 300 kronor för behandling med R-GemOx. Ingen kostnad antas för behandling med Pola-BR.

Sjukdomshanteringskostnader/vårdutnyttjande

Företaget antar att de patienter som är progressionsfria och på behandling har sjukdomshanteringskostnader per cykel på cirka 2 700 kronor i Minjuvi-armen, cirka 46 900 kronor i Pola-BR-armen och cirka 1000 kronor i R-GemOx-armen.

För de patienter som är progressionsfria men inte står på behandling antar företaget att sjukdomshanteringskostnaderna per cykel är samma som på behandlingen för Minjuvi-armen respektive R-GemOx-armen, men cirka 15 200 kronor i Pola-BR-armen.

För patienter som befinner sig i det progressionsfria hälsotillståndet i mer än två år och antas bli botade/långtidsöverlevare antas låga sjukdomshanteringskostnader.

För det progredierade hälsotillståndet tillämpar företaget samma kostnad i alla behandlingsarmarna om cirka 56 600 kronor per cykel.

Företaget antar en engångssjukdomshanteringskostnad om strax under 16 000 kronor vid progression. Företaget antar även en engångskostnad om 83 200 kronor för vård i livets slutskede och uppräknat från TLV:s utredning av Polivy (dnr 2889/2019) [20].

Biverkningskostnader

Företaget har inkluderat kostnader för biverkningar av behandling av grad 3 och 4 som rapporterats hos åtminstone tre procent av patienterna. Kostnaden appliceras som en engångskostnad i början av modellen och är 13 600 för Minjuvi, 16 900 kronor för Pola-BR och 14 900 kronor för R-GemOx.

Efterföljande behandling

Företaget har modellerat olika andelar och typer av efterföljande behandlingar för respektive primärbehandling baserat på RE MIND 2-studien. Företaget antar bland annat att patienter som behandlas med Minjuvi inte får efterföljande behandling med CAR-T, med anledning av att behandlingarna riktar sig mot samma antigen CD19. I företagens analys är kostnaden för efterföljande behandling 64 184 kronor i Minjuvi-armen, 211 771 kronor i Pola-BR-armen och 178 320 kronor i R-GemOx-armen. Företagens antaganden om efterföljande behandling i respektive behandlingsarm redovisas i tabell 21 i appendix.

TLV:s diskussion

Kostnadsposter såsom uppföljnings- och sjukdomshanteringskostnader antas gå i linje med antagandet om bot/långtidsöverlevnad. I TLV:s första scenarioanalys, där en andel patienter antas uppnå långtidsöverlevnad vid månad 36, minskar dessa kostnader i linje med antagandet om en mindre andel som botas/uppnår långtidsöverlevnad från denna tidpunkt (en ökning relativt företagens grundscenario). I TLV:s andra scenarioanalys, där ingen andel patienter uppnår bot/långtidsöverlevnad, minskar inte dessa kostnader vid någon tidpunkt.

TLV:s kliniska expert bedömer att regimerna för efterföljande behandling i svensk klinisk praxis skiljer sig från företagens antaganden. TLV:s kliniska expert framhåller att det är svårt att uppskatta andelarna efterföljande behandling med anledning av att det inte finns data från svensk klinisk praxis att validera efterföljande behandlingar med. Dock tror TLV:s kliniska expert att principerna för valet av efterföljande behandling inte skiljer sig mellan behandlingsregimerna utan att det görs en individuell bedömning utifrån patientens behandlingshistorik och allmäntillstånd. TLV justerar efterföljande behandlingar i enlighet med utlåtande från TLV:s kliniska expert. TLV antar inga kostnader för palliation då det inte medför några betydande läkemedelskostnader, och en kostnad för vård i livets slutskede är inkluderat som en ytterligare kostnadspost i modellen.

Tabell 15. TLV:s justering av efterföljande behandling

Efterföljande behandling	Andel patienter		
	Initial behandling		
	Tafasitamab & Lenalidomid	Rituximab, Gemcitabin & Oxaliplatin	Polatuzumab, Bendamustin & Rituximab
Rituximab, Gemcitabin & Oxaliplatin*	25%	-	30%
Bendamustin, Polatuzumab & Rituximab*	50%	30%	-
Bendamustin**	15%	40%	40%
Palliation*** (medför inga betydande läkemedelskostnader)	10%	30%	30%
TOTAL KOSTNAD	238 795 kr	55 644 kr	134 813 kr

* Eventuellt utan rituximab om detta getts nyligen

** Eventuellt bendamustin som singelbehandling

*** Eventuellt kombinerat med kortison

TLV:s bedömning: Övriga kostnader har generellt en liten påverkan på resultatet. Ett antal av kostnadsposterna som inkluderats av företaget har stämts av med TLV:s kliniska expert och har förutom för efterföljande behandling uppskattats vara rimliga. Uppföljnings- och sjukdomshanteringskostnader i analysen justeras enligt antaganden om tidpunkt och andel patienter som blir botade/långsiktigt sjukdomsfria.

3 Resultat

I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,3 miljoner kronor jämfört med Pola-BR och cirka en miljon kronor jämfört med R-GemOx.

Med anledning av den osäkerhet som är förknippad med den relativa effekten samt antaganden om andelen patienter som kan bli långsiktigt sjukdomsfria presenterar TLV scenarioanalyser istället för ett grundscenario. I analyserna varierar andelen bot/långtidsöverlevnad, relativ effekt samt extrapoleringarna av OS-kurvor.

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnen QALY mellan cirka 2,3 – 3,9 miljoner kronor vid jämförelse mot Pola-BR och mellan cirka 1,9 – 2,9 miljoner kronor vid jämförelse mot R-GemOx.

Företagets jämförelse med Pola-BR respektive R-GemOx redovisas i stycke 3.1. TLV:s scenarioanalyser presenteras i stycke 3.2.

3.1 Företagets jämförelser mot Pola-BR och R-GemOx

3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisont på 35 år.
- Effektdata för de indirekta jämförelserna är hämtade från studierna L-MIND, RE-MIND 2 och GO29365.
- PFS- och OS-kurvorna för Minjuvi-armen extrapoleras med fördelningarna generaliserad gamma och lognormal.
- PFS- och OS-kurvor för Pola-BR extrapoleras med en tidsvarierande HR relativt Minjuvi-armen.
- PFS- och OS-kurvorna för R-GemOx extrapoleras med fördelningarna exponential och lognormal.
- Andelarna som enligt mixture cure-modellen antas bli botade utifrån de patienter som är progressionsfria vid månad 24 är 31 procent i Minjuvi-armen, 39 procent i Pola-BR-armen och 18 procent i R-GemOx-armen.
- Efterföljande behandling enligt RE-MIND 2 och estimat.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario – Pola-BR

Tabell 16. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat framgår

Kostnader	Minjuvi + len	Pola-BR	Skillnad
Läkemedel	2 312 077 kr	453 079 kr	1 858 997 kr
Sammedicinering	531 642 kr	36 kr	531 606 kr
Läkemedelsadministrering	320 436 kr	81 104 kr	239 332 kr
Vårdbesök, sjukdomshantering, biverkningar	1 161 355 kr	881 505 kr	279 849 kr
Efterföljande behandling	61 149 kr	208 228 kr	-147 079 kr
Kostnader totalt	4 386 658 kr	1 623 953 kr	2 762 705 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	2,14	1,21	0,93
Totala levnadsår (odiskonterade)	8,26	4,44	3,82
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	4,66	2,61	2,05
Kostnad per vunnet levnadsår			949 104 kr

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)	1 346 404 kr
--	---------------------

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser – Pola-BR

I företagets känslighetsanalyser hade startålder, extrapoleringsfördelning för Minjuvi-armens OS-kurva samt behandlingsduration med Minjuvi störst påverkan på resultatet.

3.1.4 Resultatet i företagets grundscenario – R-GemOx

Tabell 17. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat framgår

Kostnader	Minjuvi + len	R-GemOx	Skillnad
Läkemedel	2 312 077 kr	78 157 kr	2 233 920 kr
Sammedicinering	531 642 kr	22 527 kr	509 115 kr
Läkemedelsadministrering	320 436 kr	102 575 kr	217 861 kr
Vårdbesök, sjukdomshantering, biverkningar	1 161 355 kr	885 610 kr	275 745 kr
Efterföljande behandling	61 149 kr	176 962 kr	-115 813 kr
Kostnader totalt	4 386 658 kr	1 265 831 kr	3 120 827 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	2,14	0,69	1,45
Totala levnadsår (odiskonterade)	8,26	2,5	5,76
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	4,66	1,52	3,14
Kostnad per vunnet levnadsår			714 099 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)			994 152 kr

3.1.5 Företagets känslighetsanalyser – R-GemOx

I företagets känslighetsanalyser hade startålder, nyttovikten i det långsiktigt sjukdomsfria hälsotillståndet samt extrapoleringsfördelning av PFS-kurvan för R-GemOx.

3.2 TLV:s scenarioanalyser

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

- Patienternas medelålder justeras till 75 år.
- Patienternas mortalitetsrisk är alltid något förhöjd relativt normalbefolkningen.
- För behandling där Rituximab ingår används det upphandlade priset.
- Efterföljande behandling justeras i enlighet med behandlingar i svensk klinisk praxis.

3.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

Den första scenarioanalysen baseras på att en andel av patienterna (16 procent för Minjuvi, 20 procent för Pola-BR och 9 procent för R-GemOx) antas bli långsiktigt sjukdomsfria från månad 36. Den andra scenarioanalysen baseras på att inga patienter blir långsiktigt sjukdomsfria och att Minjuvi-armen får samma progressions- och mortalitetsrisk som patienterna i respektive jämförelsearm. Effekten antas börja minska direkt efter studietiden och vid år 10 sätts HR_{PFS} och HR_{OS} till 1 relativt respektive jämförelsealternativ.

TLV gör även ytterligare scenarioanalyser, med alternativa justeringar av variabler förknippade med osäkerhet, då främst avseende extrapoleringsfördelningar för total överlevnad och den relativa effekten. För respektive scenario undersöker TLV även effekten av att patienternas medelålder är samma som studiepopulationens 69,3 år. Justeringar avseende extrapoleringsfördelning för OS inkluderar de extrapoleringsfördelningar som hade bland de bästa statistiska passformerna efter den lognormala, vilket var log-logistisk i jämförelsen mot Pola-BR och log-logistisk samt Weibull i jämförelsen mot R-GemOx. Då en senare uppföljning av patienterna i

Pola-BR-armen indikerar att överlevnaden kan vara underskattad i företagens och TLV:s analys. Även en analys av resultatet när Pola-BR-armens OS-kurva är extrapolerad med en konstant hasardkvot. Detta är den enda möjliga justeringen i modellen för att undersöka resultatet med högre överlevnadsestimat i Pola-BR-armen vilket innebär en mindre relativ effektfördel för Minjuvi.

I scenarioanalyserna varierar kostnaden per vunnen QALY mellan cirka 2,3 – 3,9 miljoner kronor vid jämförelse mot Pola-BR och mellan cirka 1,9 – 2,9 miljoner kronor vid jämförelse mot R-GemOx.

Tabell 18. TLV:s scenarioanalyser

Scenarioanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Minjuvi relativt Pola-BR			
Scenario 1			
TLV:s antaganden i punktlistan & en mindre andel långtidsöverlevnad*	4 408 947 kr	1,74	2 531 857 kr
Scenario 1 – men medelålder 69,3 år enligt studiepopulationen	4 689 263 kr	2,07	2 262 409 kr
Scenario 1 + Minjuvi-armen extrapolerad med log-logistisk fördelning	4 378 690 kr	1,71	2 554 458 kr
Scenario 1 + Pola-BR-armen extrapolerad med konstant hasardkvot	3 834 487 kr	1,12	3 436 243 kr
Scenario 2			
TLV:s antaganden i punktlistan, ingen långtidsöverlevnad, effekten minskar efter studietiden och HR=1 år 10 (PFS och OS)*	4 338 523 kr	1,48	2 924 009 kr
Scenario 2 – men medelålder 69,3 år enligt studiepopulationen	4 495 072 kr	1,55	2 898 330 kr
Scenario 2 + Minjuvi-armen extrapolerad med log-logistisk fördelning	4 307 999 kr	1,44	2 984 485 kr
Scenario 2 + Pola-BR extrapolerad med konstant hasardkvot	3 848 951 kr	0,99	3 902 250 kr
Minjuvi relativt R-GemOx			
Scenario 1			
TLV:s antaganden i punktlistan & en mindre andel långtidsöverlevnad*	4 692 805 kr	2,25	2 089 975 kr
Scenario 1 – men medelålder 69,3 år enligt studiepopulationen	5 004 966 kr	2,70	1 855 888 kr
Scenario 1 + Minjuvi-armen extrapolerad med log-logistisk fördelning	4 648 674 kr	2,19	2 126 077 kr
Scenario 1 + Minjuvi-armen extrapolerad med Weibull-fördelning	4 448 543 kr	2,01	2 209 139 kr
Scenario 2			
TLV:s antaganden i punktlistan samt ingen långtidsöverlevnad, effekten minskar efter studietiden och HR=1 år 10 (PFS och OS)*	4 567 000 kr	1,87	2 442 896 kr
Scenario 2 – men medelålder 69,3 år enligt studiepopulationen	4 735 888 kr	1,96	2 416 436 kr
Scenario 2 + Minjuvi-armen extrapolerad med log-logistisk fördelning	4 525 995 kr	1,78	2 535 782 kr
Scenario 2 + Minjuvi-armen extrapolerad med Weibull-fördelning	4 125 551 kr	1,40	2 944 802 kr

*Används i analyserna av kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer avsnitt 3.2.3.

3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I tabell 19 och 20 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s scenarioanalyser 1 och 2 vid olika prisnivåer av Minjuvi relativt Pola-BR.

Tabell 19. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) – Minjuvi relativt Pola-BR scenario 1

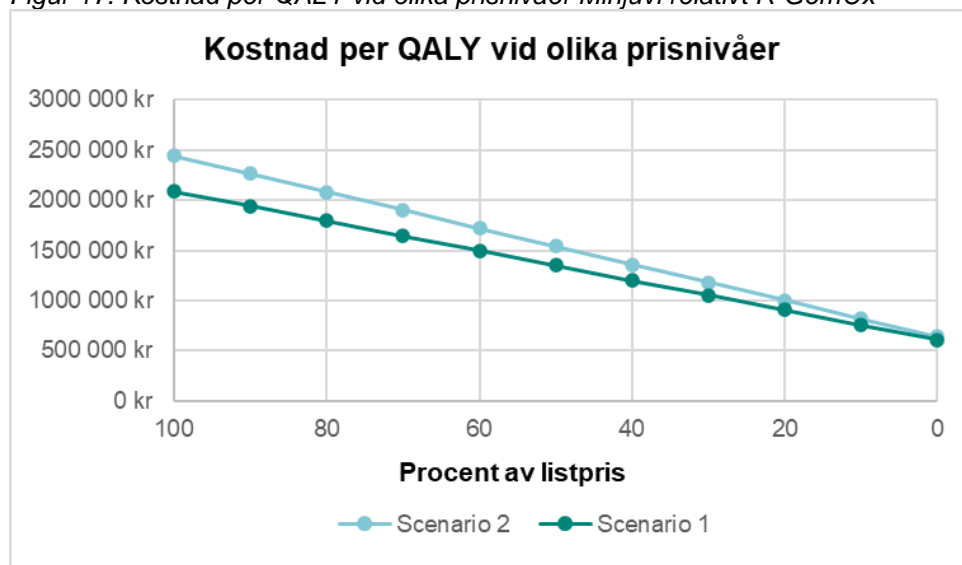
		Procent av listpris på Minjuvi										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Pola-BR	100%	2,53	2,34	2,15	1,96	1,77	1,58	1,39	1,2	1	0,8	0,6
	90%	2,55	2,36	2,16	1,97	1,78	1,59	1,40	1,21	1,02	0,83	0,64
	80%	2,56	2,37	2,18	1,99	1,8	1,6	1,42	1,23	1,03	0,84	0,65
	70%	2,58	2,39	2,19	2,01	1,81	1,62	1,43	1,24	1,05	0,86	0,68
	60%	2,59	2,4	2,2	2,02	1,83	1,64	1,45	1,26	1,06	0,87	0,68
	50%	2,6	2,42	2,22	2,03	1,84	1,65	1,46	1,27	1,08	0,89	0,7
	40%	2,62	2,43	2,24	2,05	1,86	1,67	1,48	1,28	1,09	0,9	0,71
	30%	2,64	2,44	2,25	2,06	1,87	1,68	1,49	1,3	1,12	0,92	0,73
	20%	2,65	2,46	2,27	2,08	1,89	1,7	1,5	1,31	1,12	0,93	0,74
	10%	2,67	2,47	2,28	2,09	1,9	1,71	1,52	1,33	1,14	0,95	0,76
	0%	2,68	2,49	2,3	2,1	1,92	1,73	1,54	1,34	1,15	0,96	0,77

Tabell 20. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) – Minjuvi relativt Pola-BR scenario 2

		Procent av listpris på Minjuvi										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Pola-BR	100%	2,9	2,68	2,46	2,23	2,01	1,79	1,56	1,34	1,11	0,88	0,66
	90%	2,92	2,7	2,48	2,25	2,03	1,8	1,58	1,35	1,13	0,9	0,68
	80%	2,94	2,72	2,49	2,27	2,05	1,82	1,59	1,37	1,15	0,92	0,69
	70%	2,96	2,74	2,51	2,29	2,06	1,84	1,61	1,39	1,16	0,94	0,71
	60%	2,98	2,75	2,53	2,3	2,08	1,86	1,63	1,4	1,18	0,96	0,73
	50%	3	2,77	2,55	2,32	2,1	1,87	1,65	1,42	1,2	0,97	0,75
	40%	3,01	2,79	2,56	2,34	2,12	1,89	1,67	1,44	1,22	0,99	0,77
	30%	3,03	2,8	2,58	2,36	2,13	1,91	1,68	1,46	1,23	1	0,78
	20%	3,05	2,82	2,6	2,37	2,15	1,93	1,7	1,48	1,25	1,02	0,8
	10%	3,07	2,84	2,62	2,39	2,18	1,94	1,72	1,49	1,27	1,04	0,82
	0%	3,08	2,86	2,63	2,4	2,19	1,96	1,75	1,51	1,29	1,06	0,84

I figur 17 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s scenarioanalys 1 och 2 vid olika prisnivåer av Minjuvi relativt R-GemOx. Varje steg neråt med 10 procent minskar kostnaden per QALY för Minjuvi med 148 000 kronor i scenario 1 och 180 000 kronor i scenario 2. Även om Minjuvi skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår cirka 600 000 kronor per QALY vilket beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

Figur 17. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer Minjuvi relativt R-GemOx



3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög. Detta beror främst på osäkerhet förknippad med att effektresultaten baseras på en enkelarmad fas II-studie och indirekta jämförelser med få patienter, och därmed överlevnadsestimaten som den relativa effekten resulterar i över tid. Även företagets antagande om bot/långtidsöverlevnad, som påverkar den relativa effekten, är förknippat med osäkerhet.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att år 2026 är cirka [---] patienter aktuella för behandling med Minjuvi och uppskattar försäljningsvärdet till cirka [---] miljoner kronor.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög. Detta beror främst på osäkerheter förknippade med den relativa effekten mellan Tafa-Len och jämförelsealternativen R-GemOx respektive Pola-BR. Även företagets antagande om bot/långtidsöverlevnad är osäker och påverkar den relativa effekten i modellen. Till följd av detta presenterar TLV inte något grundscenario utan enbart scenarioanalyser för att visa på hur kostnaden per vunnet QALY påverkas då osäkra antaganden varierar.

I TLV:s scenarioanalyser är kostnaden per vunnen QALY jämfört med Pola-BR mellan cirka 2,3 – 3,9 miljoner kronor. I TLV:s scenarioanalyser är kostnaden per vunnen QALY jämfört med R-GemOx mellan cirka 1,9 – 2,9 miljoner kronor.

4 Referenser

1. Socialstyrelsen, "Cancer i siffror 2018". Tillgänglig på: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepointdokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>.
2. H. Hagberg, "Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)," *Internetmedicin*, 2021.
3. Regionala Cancercentrum i samverkan, "Nationellt vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom Version 6.0", 2023-01-25.
4. S. Ekberg et al., "Trends in the prevalence, incidence and survival of non-Hodgkin lymphoma subtypes during the 21st century - a Swedish lymphoma register study", *Br J Haematol.* 2020;189(6):1083-92.
5. E. Szekely et al., "Improvement in survival of diffuse large B-cell lymphoma in relation to age, gender, International Prognostic Index and extranodal presentation: a population based Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia & lymphoma*", 2014.
6. EMA, "EPAR Public Assessment report Minjuvi EMA/426468/2021," 2021-06-24.
7. J. W. Friedberg, "Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *Hematology*, 2011; 2011(1):498-505.
8. H. Tilly et al., "Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, 2015;26(Supplement 5): v116-v125.
9. M.J. Maurer et al., "Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy", *J Clin Oncol*, 2014;32(10):1066-73.
10. K.E. Ekström Smedby 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):4111-4111.
11. M. Crump, "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study," *Blood*, 2017; 130(16): 1800-08.
12. A. Arcari et al., "Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study", *Leuk Lymphoma*, 2016;57(8):1823-30.
13. M.S. Czuczman et al., "A phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *Clin Cancer Res.*, 2017;Aug 1;23(15):4127-37
14. EMA, "Minjuvi: EPAR - Product information 08/09/2021".
15. EMA, "Minjuvi: EPAR - Medicine overview 08/08/2021".
16. EMA, "Minjuvi: Orphan Maintenance Assessment Report, 26 August 2021, 08/09/2021".
17. Regionernas samverkansmodell för läkemedel, "NT-rådets yttrande till landstingen, Polivy (polatuzumab vedotin) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) 2020-09-11."
18. Regionernas samverkansmodell för läkemedel, "NT-rådets yttrande till regionerna, Yescarta (axikabtagenciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) 2019-09-06"
19. TLV, "Hälsoekonomisk bedömning av Yescarta", dnr 0051/2018 2018.
20. TLV, "Hälsoekonomisk bedömning av Polivy," dnr 2889/2019, 2020.
21. G. Salles, "Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study," *Lancet Oncol*, 2020; 2020;21(7):978-988.
22. J. Duell, "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):2417-26.

23. B.D. Cheson et al., "Revised response criteria for malignant lymphoma", *J Clin Oncol*, 2007;25(5):579-586.
24. J. Duell 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):6596-98.
25. J. Düll et al., "Long-term analyses from L-MIND, a phase II study of tafasitamab (MAR208) combined with lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL)." Abstract PB1444. European Hematology Association Virtual Meeting, June 9–17, 2021.
26. MorphoSys AG, Data on file. Clinical Study Report Addendum 3.0 "A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R-R DLBCL)", 2021, p 1–109.
27. EMA, "Minjuvi: EPAR Public Assessment Report 24 June 2021, 08/09/2021".
28. A. Rosenthal, A. Younes, "High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma", *Blood Rev*, 2017;31(2):37-42.
29. MorphoSys AG, Data on File. Study Report "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 (RE-MIND2)", 2021. p. 1–257.
30. ClinicalTrials.gov. "Observational Retrospective Cohort Study of Systemic Therapies for R/R DLBCL (RE-MIND2)" Senast uppdaterad 20 October 2021, Tillgänglig på: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697160>.
31. R. Cordoba et al., "Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison", *Adv Ther*, 2022; 39(6): 2668–87.
32. N. Mounier 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;98:1726-31.
33. L.H. Sehn et al., "Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Updated Results of a Phase (Ph) Ib/II Study", *Blood*, 2018;132(Supplement 1):1683-1683.
34. L.H. Sehn et al., "Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study", *Blood*, 2019: 134(Supplement 1): 4081.
35. G.S. Nowakowski et al., "RE-MIND study: A propensity score-based 1:1 matched comparison of tafasitamab + lenalidomide (L-MIND) versus lenalidomide monotherapy (real-world data) in transplant- ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)", ASCO 2020 Abstract 2080.
36. L.H. Sehn et al., "Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data" *Blood Adv*, 2022;6(2):533-543.
37. Södra Regionvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2022", 2021-11-12

5 Appendix

Tabell 21. Efterföljande behandling i företags grundscenario

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).