

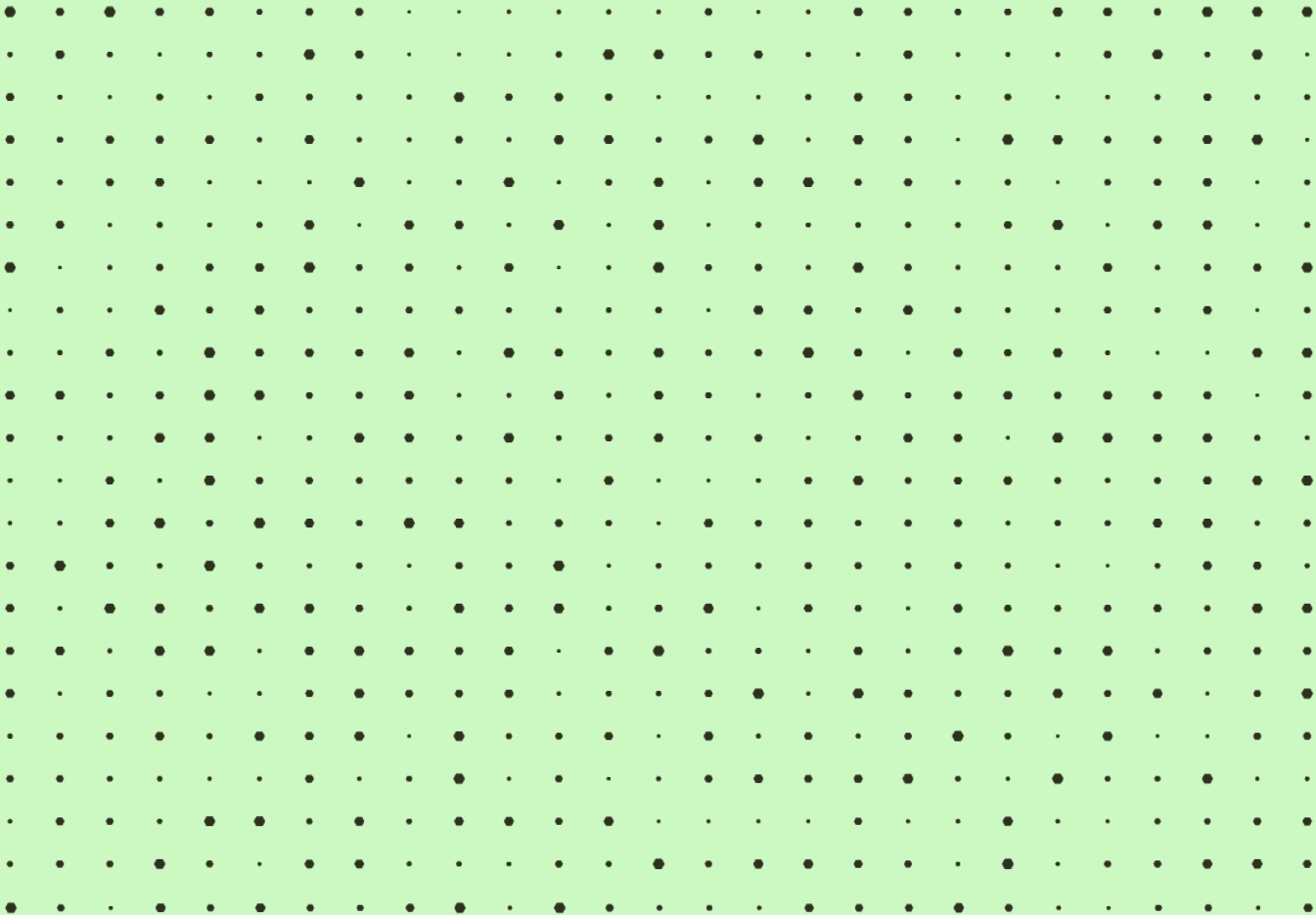
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Tafasitamab (Minjuvi)

I kombinasjon med lenalidomid og rituksimab til behandling av pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling

ID2025_059

18.08.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Minjuvi (tafasitamab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (R²) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte Biosciences Distribution B.V. (heretter Incyte). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av tafasitamab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_059 En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab til behandling av pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNHB.
Legemiddelfirma	Incyte Biosciences Distribution B.V.
Preparat	Minjuvi
Virkestoff	Tafasitamab
ATC-kode	L01FX12
Aktuell indikasjon	Tafasitamab er indisert i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling.
Virkningsmekanisme	Tafasitamab er et Fc-forsterket monoklonalt antistoff som binder seg til CD19, et overflateantigen som uttrykkes på pre-B- og modne B-lymfocytter, inkludert maligne B-celler. Ved binding til CD19 merkes B-cellene for eliminering av immunsystemet. Fc-forsterkningen gir økt evne til å rekruttere og aktivere immuneffektorceller, særlig naturlige dreperceller (NK-celler) og fagocytter, noe som resulterer i effektiv antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet og fagocytose. Tafasitamab kan også bidra til direkte induksjon av programmert celledød (apoptose).
Dosering	Den anbefalte dosen av tafasitamab er 12 mg/kg, administrert som en intravenøs infusjon (IV) ukentlig i de første 3 syklusene, og deretter annenhver uke, i opptil maksimalt 12 sykluser. Hver syklus består av 28 dager. Rituksimab administreres som en IV infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 1, og på dag 1 i syklus 2 til 5. Den anbefalte startdosen av rituksimab er 375 mg/m²

	I tillegg bør pasienter selv administrere lenalidomid-kapsler med den anbefalte startdosen på 20 mg daglig fra dag 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, i opptil maksimalt 12 sykluser. Pasienter bør fortsette å få tafasitamab-infusjoner til sykdommen forverres eller uakseptabel toksisitet oppstår, inntil maksimalt 12 sykluser (European Medicines Agency (EMA)) ((1)).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Leverandøren har ikke etterkommet ønsket om å levere dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNHB.

Sykdom

Residiverende / refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling	
Om sykdommen	Follikulært lymfom (FL) grad 1–3A er en langsomt voksende form for B-celle non-Hodgkin-lymfom (NHL) som hovedsakelig påvirker lymfeknuter og beinmarg. Median debutalder er rundt 60 år. I tidlige stadier kan sykdommen være asymptomatisk, men ved mer avansert eller progredierende sykdom oppstår ofte symptomer som lymfadenopati, fatigue og B-symptomer. FL kjennetegnes ved et kronisk og residiverende forløp, med lang median totaloverlevelse i de første behandlingslinjene. Femårs overlevelse overstiger 80 %, men sykdommen er sjelden kurabel, og prognosen forverres betydelig ved gjentatte tilbakefall. Klinisk sett er FL svært heterogen, med stor variasjon i både progresjonshastighet og behandlingsrespons. Den prognostiske risikoen vurderes blant annet ved hjelp av Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI-skår), som tar hensyn til faktorer som alder og sykdomsutbredelse.
Pasientgrunnlag i Norge	FL er en av de vanligste undergruppene av NHL og årlig får omlag 230 personer denne diagnosen i Norge (2). Ikke alle vil trenge systemisk behandling, men av de som mottar behandling, vil en relativt stor andel etter hvert oppleve tilbakefall eller behandlingsresistens. Den medisinske fageksperten rekruttert til metodevurderingen, anslår at om lag 40 - 60 pasienter årlig vil falle inn under indikasjonen for tafasitamab i Norge. Andelen som vil behandles med tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (R²) er usikker, men det anslås at om lag 25 % - 50 %, dvs. 10 – 30 pasienter årlig, vil kunne være aktuelle for behandling. Det øvre pasientanslaget ligger noe høyere enn Incyte sitt anslag på 21 pasienter årlig (i år 5) (basert på en antatt markedsandel på 25 %).
Behandling i norsk klinisk praksis	Retningslinjer for behandling av FL er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram for lymfekreft, sist oppdatert i mai 2025 (3). Behandlingsrekkefølgen vil kunne variere avhengig av flere faktorer som alder, komorbiditet, sykdomsstadium og risikoskår (FLIPI). Pasientgruppen er heterogen, og det er ingen entydig definert sekvens av behandlinger som benyttes når pasientene blir behandlingstrengende. I første linje gis rituksimab, enten som monoterapi, der det ikke foreligger krav til rask respons, eller i kombinasjon med kjemoterapi eller lenalidomid (R² er imidlertid kun godkjent fra andre behandlingslinje), ved utbredt og mer aggressiv sykdom. Obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi er også

	innført i første linje (ID2017_004). Rituximab vedlikeholdsbehandling vurderes for utvalgte pasienter. Ved residiv eksisterer flere behandlingsalternativer, inkludert re-behandling med rituksimab-monoterapi, eller bytte til annet rituksimab-basert regime (kombinasjon med kjemoterapi eller lenalidomid (ID2019_054)), supplert med rituksimab vedlikeholdsbehandling. Ved rituksimab-refraktær sykdom, kan man benytte obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin (ID2016_013) eller kjemoterapi, etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling. Fra 3. behandlingslinje er PIK3-hemmeren, idelalisib (Zydelig, ID2014_020) samt det CD3 / CD20 bispesifikke antistoffet epocoritamab (Tepkinley, ID2024_084), godkjent og innført. Idealisib benyttes i liten grad pga. toksisitetsprofilen. Pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand kan også være aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) men fortrinnsvis ved 2. eller senere residiv, allogene stamcelletransplantasjon har kurativt potensiale og kan vurderes hos utvalgte pasienter.
--	--

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling.
Intervensjon	Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (R ²)
Komparator	Lenalidomid og rituksimab (R ²).
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	inMIND studien, fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 40 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Incyte og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Tabell 1. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tafasitamab (+ R ²)	R ²	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 972 000	2 698 000	1 274 000
Totale QALYs	7,75	6,89	0,86
Totale leveår	9,23	8,24	1,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 492 000		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 278 000		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med R² er vurdert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL, grad 1–3a) etter minst én tidligere systemisk behandling. Effekt og sikkerhet er dokumentert i den randomiserte, dobbelt blindede, placebokontrollerte fase 3-studien, inMIND. Studien inkluderte 548 pasienter med FL, hvorav en stor andel hadde høy risiko - sykdom basert på FLIPI-skår og avansert sykdomsstadium.

Primærendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av utprøver. PFS vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC) var inkludert som et sekundært endepunkt og benyttes i den helseøkonomiske analysen, da blindet vurdering innebærer mindre risiko for skjevhet. Til tross for umodne data (21,6 % og 40,4 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hadde hatt en PFS hendelse ved datakutt), viste studien en signifikant PFS-gevinst til fordel for tafasitamab + R² med en hazard ratio (HR) på 0,403 (95 % KI: 0,294–0,563). Median PFS ble ikke nådd i intervensjonsarmen, mens median PFS var 16,0 måneder (95 % KI: 13,9–21,1) i komparatorarmen. Etter 12 måneder var den estimerte PFS-raten 83,1 % i tafasitamab + R²-armen mot 59,8 % i komparatorarmen.

OS ble ikke formelt evaluert ved det primære datakuttet, men det ble gjennomført en interim-analyse med vurdering av «futility». På dette tidspunktet hadde 5,5 % og 8,4 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en OS hendelse. HR-estimatet var 0,587 (95 % KI: 0,306–1,128), og landmark-dataene viste en numerisk fordel for tafasitamab + R² sammenlignet med R² alene, med OS-rater på henholdsvis 96,4 % mot 93,7 % etter 12 måneder, og 92,5 % mot 85,5 % etter 2 år. Pga. umodne data etterspurte EMA en «restricted mean survival time» (RMST)-analyse av OS. Denne viste en numerisk økning på 0,89 måneder i favør av behandlingsarmen men forskjellen var ikke statistisk signifikant (p = 0,0609) (4). Samlet sett gir disse resultatene begrenset evidens for en overlevelsesgevinst.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med tafasitamab i kombinasjon med R² i gjennomsnitt får 0,85 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med R² alene. Tillegg av tafasitamab gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor den største helsegevinsten skjer.

Sikkerhetsprofilen til tafasitamab + R² var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til R², uten nye sikkerhetsproblemer. Den samlede forekomsten av uønskede hendelser oppstått under behandling (TEAEs) var lik mellom gruppene, selv om tafasitamab + R²-gruppen viste en noe høyere andel alvorlige TEAEs (36,1 % vs. 31,6 %). Vanlige alvorlige bivirkninger inkluderte lungebetennelse, febril nøytropeni og trombocytopeni. Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger var høy i begge behandlingsarmer (71,2 % i tafasitamab + R²-gruppen vs. 69,5 % i komparatorgruppen). Fatale bivirkninger var likt fordelt mellom armene (2,2 %), og ingen fatale hendelser ble direkte tilskrevet tafasitamab. Det ble rapportert en noe høyere andel behandlingsavbrudd av tafasitamab (vs. placebo) relatert til bivirkninger i tafasitamab + R²-gruppen (10,9 % vs. 6,6 %).

I den helseøkonomiske modellen inkluderes grad 3+ bivirkninger som forekom hos minst 2 % av pasientene i hver behandlingsarm i inMIND-studien. Disse bivirkningene er implementert som engangskostnader og nyttetap i den første syklusen av modellen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tafasitamab er om lag 117 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med tafasitamab + R² er ca. 4 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 1,3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med R².

DMP har estimert at merkostnad for tafasitamab + R² sammenliknet med R² basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1,3 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

DMP har estimert at residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL, grad 1–3a) for denne populasjonen behandlet med R² har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk tafasitamab + R² ved behandling av residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL, grad 1–3a) vil være om lag 26 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 21 pasienter vil behandles med tafasitamab + R² i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

InMIND er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Tafasitamab + R² er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og oppnevnte medisinske fageksperter vurderer at pasientene i InMIND i all utstrekning er representative for aktuelle norske pasienter. Til tross for gode resultater på progresjonsfri overlevelse, er det imidlertid flere usikkerhetsmomenter knyttet til vurderingen av tafasitamab i kombinasjon med R²:

Framskrivning av PFS: Selv om dataene for progresjonsfri overlevelse (PFS) er mer modne enn dataene for totaloverlevelse (OS), er det fortsatt betydelig sensurering i dataene, samt begrenset informasjon om effekten i «off-treatment»-perioden. Valg av parametrisk modell har moderat innvirkning på estimater for helsegevinster og kostnadseffektivitet. DMP har valgt uavhengig modellering med log-logistisk funksjon, basert på statistisk og visuell tilpasning. Mangelen på eksterne data og begrenset erfaringsbasert validering fra fagekspertene skaper imidlertid usikkerhet rundt modellens langsiktige prediksjoner.

«Treatment waning» er ikke inkludert i framskrivningen av PFS, da de individuelt tilpassede kurvene konvergerer over tid. Det modelleres imidlertid en vedvarende effektforskjell mellom intervensjon og komparator (ca. 10 % ved 5 år), som per nå ikke støttes av de kliniske dataene (median oppfølgingstid 14,1 måneder). Det kan ikke utelukkes at behandlingseffekten vil avta raskere enn modellert etter avsluttet behandling. En slik utvikling vil kunne redusere den estimerte kostnadseffektiviteten.

Framskrivning av OS: Dataene for totaloverlevelse (OS) er svært umodne, med få observerte hendelser ved datakutt. Studien dokumenterer ingen signifikant OS-gevinst til fordel for tafasitamab + R², selv om det observeres en numerisk trend i favør av intervensjonen. Videre er det betydelig usikkerhet knyttet til behandlingseffektens varighet, da behandlingen kun gis over en 12-måneders periode, og den korte oppfølgingstiden gir begrenset informasjon om effekten i «off-treatment»-fasen. I tillegg foreligger ikke tilstrekkelig datagrunnlag eller kliniske erfaring med R² til at de medisinske fagekspertene kan gi sikre innspill på den eksterne validiteten av de modellerte overlevelseskurvene.

Det er dermed stor usikkerhet knyttet til en eventuell OS gevinst ved tafasitamab + R², og ekstrapoleringen av langtidseffekten er svært sensitiv for valg av modell og antagelser. For å håndtere denne usikkerheten har DMP valgt en avhengig parametrisk modell med «treatment waning» fra måned 28 i sin hovedanalyse. Denne tilnærmingen reflekterer en gradvis reduksjon i behandlingseffekten over tid. Dette er i tråd med innspill fra en av fagekspertene som påpeker at en tilleggseffekt på OS (og PFS) sannsynligvis kan vedvare utover den 12 måneder lange behandlingsperioden (i opptil flere år etter avsluttet behandling), men at effekten gradvis vil avta over tid, og at en modell som justerer for avtagende behandlingseffekt anses som mer klinisk realistisk. Startpunktet for avtagende behandlingseffekt (28 måneder) ble valgt for å reflektere oppfølgingstiden fra studien, der ytterligere hendelser ikke ble observert etter dette tidspunktet. Det ble utført sensitivitetsanalyser med alternative parametriske modeller samt ulike antakelser for «treatment waning» i OS analysen. Blant de utførte analysene viser endringen fra log-logistisk til gamma-funksjon en økning i IKER på omtrent 152 000 NOK, en inkludering av «treatment waning» ved år 5 i OS analysen resulterer i en nedgang i IKER på omtrent 324 000 NOK, mens et scenario uten avtagende behandlingseffekt fører til en nedgang i IKER på omtrent 552 000 NOK.

Den betydelige påvirkningen på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER), understreker betydningen av usikkerheten knyttet til estimater for langtidsgevinster.

Påfølgende behandling: Basert på inMIND studien har Incyte lagt til grunn at 53,73 % i intervensjonsarmen og 62,9 % i komparatorarmen mottar påfølgende behandling. I tråd med innspill fra medisinske fagekspertene, vurderer DMP at disse andelene ikke fullt ut reflekterer behandlingsforløpet over et livstidsperspektiv, der majoriteten (60 % - 90 %) av pasientene forventes motta påfølgende behandling. DMP har derfor valgt å modellere påfølgende behandling for 80 % av pasientene. Type og fordeling av behandlingsregimer er basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og skiller seg fra de som er benyttet av Incyte. Særlig forventes en betydelig økning i bruk av epkoritamab fra tredje behandlingslinje (3L) i norsk klinisk praksis.

Disse justeringene har moderat innvirkning på inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) og bidrar til ytterligere usikkerhet i analysen.

Suboptimal komparator: Om lag 40 % av pasientene i studien var refraktære mot rituksimab. Det er usikkert i hvilken grad tillegg av tafasitamab kan motvirke rituksimab-refraktaritet, og medisinske fagekspertene antar at det i norsk praksis vil være tilbakeholdenhet med å bruke R² i denne pasientgruppen. Videre hadde omtrent 45 % av pasientene fått to eller flere tidligere behandlingslinjer. For pasienter i tredje linje eller senere vil epkoritamab trolig være mer aktuelt enn R². Komparatorarmen kan derfor ha vært delvis suboptimal, noe som kan ha overestimert den relative effekten av tafasitamab + R² med ukjent betydning for kostnadseffektivitet.

Konklusjon: Det er fortsatt behov for lengre oppfølging og mer modne data for å redusere usikkerheten knyttet til effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved tafasitamab + R². DMP har gjennomført sensitivitets- og scenarioanalyser, men resultatene er fortsatt usikre og må tolkes med varsomhet. Ifølge EPAR skal innehaver av markedsføringstillatelsen levere endelige effekt- og sikkerhetsanalyser fra inMIND-studien ved studieslutt, etter at siste pasient har fullført minst fem års oppfølging. De endelige analysene vil kunne bidra til å redusere usikkerheten i framskrivningene av PFS og OS.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	12
Liste over figurer	14
Logg	17
Forkortelser	19
1. Bakgrunn	22
1.1 Oversikt over oppdraget	22
1.1.1 Intervensjon	22
1.1.2 Oppdragsramme	22
1.2 Residiverende / refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling	23
1.3 Behandling av follikulært lymfom (FL) i norsk klinisk praksis	24
1.4 Forventet plassering av tafasitamab i behandlingsalgoritmen	24
2. Klinisk evidensgrunnlag	25
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	25
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	25
3. Analysemetode og PICO	28
3.1 Problemstilling	28
3.2 Helseøkonomisk modell	28
3.3 Pasientpopulasjon	29
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	29
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	31
3.3.3 Norsk klinisk praksis	31
3.3.4 DMPs vurdering	31
3.4 Intervensjon	32
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	32
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	33
3.4.3 DMPs vurdering	34
3.5 Komparator	34

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	34
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	35
3.5.3 DMPs vurdering	36
3.6 Kliniske utfallsmål.....	36
3.6.1 Relativ effekt	36
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser.....	48
3.6.3 Livskvalitet.....	50
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	53
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	53
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	55
3.7.3 Administrasjonskostnader	58
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	59
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	59
3.7.6 Øvrige kostnader.....	61
4. Analyseresultater	62
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	62
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	62
4.1.2 DMPs hovedanalyse	62
4.1.3 Analyser av usikkerhet.....	65
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	66
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	67
5. Budsjettberegninger	68
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med tafasitamab + R ² , ved residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL, grad 1–3a) etter minst én tidligere systemisk behandling i Norge.....	68
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	68
5.3 Budsjettkonsekvenser	69
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	69
Referanser	70
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	71
Generelt	71
Behandlingsvarighet	71
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	72
Total overlevelse (OS).....	85
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	98
Appendiks 3: Kostnader	101
Vedlegg 4: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....	104
Vedlegg 5: Kommentarer fra produsent	105

Liste over tabeller

Tabell 1. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	6
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	22
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen	23
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	25
Tabell 5. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen	28
Tabell 6. Baselinjekarakteristikk for FL FAS-populasjonen i InMIND-studien.	30
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	31
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: firmas innsendelse)	32
Tabell 9. Karakteristikk ved komparator (Kilde: firmas innsendelse)	34
Tabell 10. Framskrivning av PFS - IRC i Incyte sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	37
Tabell 11. Framskrivning av OS i Incyte sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	42
Tabell 12. Oppsummering av TEAE (FL sikkerhetspopulasjon: N=546), n (%)	48
Tabell 13. Uønskede hendelser av Grad 3 eller høyere som forekom hos minst 2 % av pasientene i InMIND studien	49
Tabell 14. Estimerte nyttevekter, antall målinger og pasienter som ligger til grunn for nyttevektene (kilde: Incyte).	51
Tabell 15. Nyttetap og varighet av bivirkninger	52
Tabell 16. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP ekskludert mva. (kilde: Incyte). Tabellen er korrigert av DMP. Det foreligger forhandlende rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene.	54
Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: Incyte sin helseøkonomiske modell)	54
Tabell 18. Dosering av forbehandling (kilde: Incyte)	55
Tabell 19. Enhetskostnader av legemidler til forbehandling (kilde: Incyte)	55
Tabell 20. Fordeling av påfølgende behandlinger i Incyte sin grunnanalyse (kilde: Incyte).	56
Tabell 21. Andel av 2L+ pasienter som mottar påfølgende behandlingslinjer (per syklus-tilnærming, anvendt for nylig progredierte pasienter, kilde: Roche)	56
Tabell 22. Gjennomsnittlig behandlingstid av påfølgende behandling (Kilde: Incyte)	56
Tabell 23. Kostnader for stamcelletransplantasjon og strålebehandling (Kilde: Incyte)	57
Tabell 24. Andel av 2L+ pasienter som mottar påfølgende behandlingslinjer i DMPs hovedanalyse (per syklus-tilnærming, anvendt for nylig progredierte pasienter)	57
Tabell 25. Fordeling av påfølgende behandlinger i DMPs hovedanalyse	58
Tabell 26. Administrasjonskostnader (kilde: Incyte)	58
Tabell 27. Kostnader knyttet til bivirkninger	59
Tabell 28. Frekvens av helseressursbruk fra britisk real-world-studien basert på progresjonsstatus, 2L+, anvendt i Incyte sin helseøkonomiske analyse (kilde: Incyte)	60
Tabell 29. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	62
Tabell 30. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Incyte sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	64
Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	65
Tabell 32. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	65
Tabell 33. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	66
Tabell 34. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	68

Tabell 35. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for tafasitamab + R ² og R ² , Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	68
Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tafasitamab + R ² til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	69
Tabell 37. Dokumentasjon levert av <firma> for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	71
Tabell 38. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Incyte, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	98
Tabell 39. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Incyte, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell	98
Tabell 40. Koeffisienter for mixed-effects regresjonsmodellen basert på inMIND EQ-5D-5L-data (kilde: Incyte).....	98
Tabell 41. Mønster for manglende data og fullføring (kilde: Incyte)	99
Tabell 42. Legemidler, doser og doseringsfrekvenser for hvert behandlingsregime (Kilde: Incyte)	101
Tabell 43. Enhetskostnader knyttet til ressursbruk (kilde: Incyte)	102

Liste over figurer

Figur 1. Innsendt helseøkonomisk modell	28
Figur 2. Observerte Kaplan–Meier-kurve for TTD, 2L+ – tafasitamab + R ² versus R ²	34
Figur 3. Kaplan–Meier-kurve (PFS, 2L+, IRC) – tafasitamab + R ² versus R ²	37
Figur 4. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av PFS-IRC – tafasitamab + R ²	38
Figur 5. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av PFS-IRC – R ²	38
Figur 6. Avhengig modellering overestimerer behandlingseffekten.	39
Figur 7. DMPs hovedanalyse for PFS: uavhengig log-logistisk i intervensjonsarmen og komparatorarmen.	41
Figur 8. Kaplan–Meier curve (OS, 2L+) – tafasitamab + R ² versus R ²	41
Figur 9. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av OS – tafasitamab + R ²	43
Figur 10. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av OS – R ²	43
Figur 11. Firmas grunnanalyse: parametrisering av OS med avhengig gamma funksjon	44
Figur 12. Glattet hasardplot med modellert hasard basert på uavhengige parametriske funksjoner	44
Figur 13. Glattet hasardplot med modellert hasard basert på avhengige parametriske funksjoner	45
Figur 14. Tilpasning av avhengige standard parametriske funksjoner til OS KM data	46
Figur 15. Parametrisering med avhengig log-logistisk.	47
Figur 16. DMPs hovedanalyse: parametrisering av OS med avhengig log-logistisk funksjon med «treatment waning» fra måned 28.	47
Figur 17. Forest-plott av subgruppeanalyser for PFS fra InMIND-studien (kilde: EPAR).	48
Figur 18. Observerte Kaplan–Meier kurve ov TTD, 2L+ – tafasitamab + R ² versus R ²	71
Figur 19. Schoenfeld residual-plot (PFS, 2L+, IRC) – tafasitamab + R ² versus R ²	72
Figur 20. Log-kumulativ hasard-plot (PFS, 2L+, IRC) – tafasitamab + R ² versus R ²	72
Figur 21. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på avhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R ²	73
Figur 22. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på avhengige parametriske funksjoner - R ²	73
Figur 23. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på uavhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R ²	74
Figur 24. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på uavhengige parametriske funksjoner - R ²	74
Figur 25. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R ² versus R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner.....	75
Figur 26. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R ² versus R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 21 men med kortere x-akse	75
Figur 27. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R ² versus R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner.	76
Figur 28. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R ² versus R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 22 men med kortere x-akse	76
Figur 29. Smoothed hasardplott av PFS for R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner.....	77
Figur 30. Smoothed hasardplott av PFS for R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 24 men med kortere x-akse.	77
Figur 31. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner.	78
Figur 32. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R ² , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 26 men med kortere x-akse.....	78
Figur 33. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på avhengig parametriske funksjoner for PFS.	79

Figur 34. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	80
Figur 35. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 29 men med kortere x-akse.	80
Figur 36. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. KM med konfidensintervall.	81
Figur 37. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 31 men med kortere x-akse.	81
Figur 38. Smoothed hasardplott av PFS for R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	82
Figur 39. Smoothed hasardplott av PFS for R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 33 men med kortere x-akse.	82
Figur 40. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	83
Figur 41. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 34 men med kortere x-akse.	83
Figur 42. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for PFS for tafasitamab + R^2	84
Figur 43. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for PFS for R^2	84
Figur 44. Schoenfeld residual plot (OS, 2L+) – tafasitamab + R^2 versus R^2	85
Figur 45. Log-kumulativ hasard-plot (OS, 2L+) – tafasitamab + R^2 versus R^2	85
Figur 46. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på avhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R^2	86
Figur 47. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på avhengige parametriske funksjoner - R^2	86
Figur 48. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på uavhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R^2	87
Figur 49. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på uavhengige parametriske funksjoner - R^2	87
Figur 50. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.	88
Figur 51. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 41 men med kortere x-akse.	88
Figur 52. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.	89
Figur 53. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 43 men med kortere x-akse.	89
Figur 54. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.	90
Figur 55. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 45 men med kortere x-akse.	90
Figur 56. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.	91
Figur 57. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 47 men med kortere x-akse.	91
Figur 58. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på avhengig parametriske funksjoner for OS.	92
Figur 59. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	93
Figur 60. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 51 men med kortere x-akse.	93

Figur 61. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	94
Figur 62. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 52 men med kortere x-akse.	94
Figur 63. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	95
Figur 64. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 54 men med kortere x-akse.	95
Figur 65. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.	96
Figur 66. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 56 men med kortere x-akse.	96
Figur 67. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for OS for tafasitamab + R^2	97
Figur 68. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for OS for R^2	97

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	15-12-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-10-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	17-02-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-11-2025
Saken tildelt saksutredere	18-02-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	07-05-2026
Rapport ferdigstilt	18-08-2026
Total tid hos DMP ¹	182 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	45 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	137 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	1 dag

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Ana Margarida Rodrigues	Helse Sør-Øst
Turid Løkeland	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Helga Haugom Olsen	Utredningsleder	Overlege
Liva Eline Husebø	Saksutreder	Rådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder/statistiker	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til å forbedre tekst, samt til oppsummering og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen og kvalitetssikring. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
1L, 2L, 3L, 4L	Første, andre, tredje, fjerde behandlingslinje
AFT	Accelerated Failure Time
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criterion
BR	Bendamustin + rituksimab
CR	Komplett respons
CRS	Cytokinstorm
CT	Computertomografi
DLBCL	Diffust storcellet B-cellelymfom
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DRG	Diagnoserelaterte grupper
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency / Det europeiske legemiddelbyrået
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensjoner, 5 nivåer
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
Fc	Fragment crystallizable
FDG	Fluorodeoksyglukose
FL	Follikulært lymfom
FL-FAS	Follikulært lymfom – Full Analyse Set
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
HR	Hazard ratio

HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IRC	Uavhengig vurderingskomité
IRR	Infusjonsrelatert reaksjon
ISF	Innsatsstyrt finansiering
ITT	Intensjon-til-behandling
IV	Intravenøs
JNHB	Joint Nordic HTA-Bodies
KI	Konfidensintervall / kunstig intelligens (avhengig av kontekst)
KM	Kaplan–Meier
KOL	Key opinion leader / klinisk ekspert
LDH	Laktatdehydrogenase
LY	Leveår
MAH	Innehaver av markedsføringstillatelse
mAb	Monoklonalt antistoff
MR	Magnetisk resonanstomografi
MRD	Minimal restsykdom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
MZL	Marginalsone-lymfom
NA	Ikke aktuelt
NHL	Non-Hodgkin lymfom
NK-celler	Naturlige dreperceller
NOK	Norske kroner
O-Benda	Obinutuzumab + bendamustin
O-CHOP	Obinutuzumab + syklosfosamid, hydroksydaunorubicin, oncovin (vinkristin), prednisolon
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progresdiert sykdom
PET-CT	Positronemisjonstomografi–computertomografi
PFS	Progresjonsfri overlevelse

PFS2	Progresjonsfri overlevelse 2
PH	Proporsjonal hazard
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål
PIK3	Fosfatidylinositol-3-kinase
POD24	Progresjon av sykdom innen 24 måneder etter den opprinnelige diagnosen
PO	Peroralt
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
Q-Q plot	Quantile–Quantile-plot
R-benda	Rituksimab + bendamustin
R-CHOP	Rituksimab, cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon
R-CVP	Rituksimab, cyklofosamid, vinkristin og prednisolon
R/R	Residiverende/refraktært
RCT	Randomisert kontrollert studie
RDI	Relativ doseintensitet
RHF	Regionalt helseforetak
RMST	Restricted Mean Survival Time
R ²	Rituksimab + lenalidomid
SmPC	Summary of Product Characteristics / preparatomtale
TEAE	Treatment-emergent adverse event / behandlingsoppstått uønsket hendelse
TLS	Tumorlysesyndrom
TTD	Tid til behandlingsavbrudd
TTNT	Tid til neste behandling
UL	Ultralyd
VAS	Visual Analogue Scale

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tafasitamab i kombinasjon med R² har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Incyte.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Minjuvi (tafasitamab)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Tafasitamab er indisert i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	ID2020_111: Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av tafasitamab-monoterapi til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Besluttet ikke innført av Nye metoder.
Virkningsmekanisme	Tafasitamab er et Fc-forsterket monoklonalt antistoff som binder seg til CD19, et overflateantigen som uttrykkes på pre-B- og modne B-lymfocytter, inkludert maligne B-celler. Ved binding til CD19 merkes B-cellene for eliminering av immunsystemet. Fc-forsterkningen gir økt evne til å rekruttere og aktivere immuneffektorceller, særlig naturlige dreperceller (NK-celler) og fagocytter, noe som resulterer i effektiv antistoffavhengig cellulær cytotoxisitet og fagocytose. Tafasitamab kan også bidra til direkte induksjon av programmert celledød (apoptose).
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen av tafasitamab er 12 mg/kg, administrert som en intravenøs infusjon (IV) ukentlig i de første 3 syklusene, og deretter annenhver uke, i opptil maksimalt 12 sykluser. Hver syklus består av 28 dager. Rituksimab administreres som en IV infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 1, og på dag 1 i syklus 2 til 5. Den anbefalte startdosen av rituksimab er 375 mg/m². I tillegg bør pasienter selv administrere lenalidomid-kapsler med den anbefalte startdosen på 20 mg daglig fra dag 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, i opptil maksimalt 12 sykluser. Pasienter bør fortsette å få tafasitamab-infusjoner til sykdommen forverres eller uakseptabel toksisitet oppstår, inntil maksimalt 12 sykluser.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 15.12.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Tabell 6: Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_059: Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med rituksimab og lenalidomid (R ²) til behandling av residivert/refraktært (R/R) follikulært lymfom (FL). En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Tafasitamab i kombinasjon med R ²	3.4
Komparator	Lenalidomid og rituksiumab (R ²)	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

1.2 Residiverende / refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling.

Follikulært lymfom (FL) er en vanlig undergruppe av non-Hodgkin lymfom (NHL), og årlig får omlag 230 personer denne diagnosen i Norge (2). Sykdommen oppstår fra B-celler og påvirker vanligvis både perifere og sentrale lymfeknuter, samt benmarg (hos omtrent 40 % av pasientene) (3). FL kan deles inn i to hovedkategorier: saktevoksende (grad 1, 2 og 3A) og hurtigvoksende/aggressiv (grad 3B). Denne metodevurderingen gjelder kun den saktevoksende varianten. Disse utgjør opp mot 60 % av de indolente lymfomene og ca. 25 % av alle NHL (3).

FL presenteres ofte med smertefri lymfadenopati (forstørrede lymfeknuter), og mange pasienter forblir asymptomatiske i lengre tid. Etter hvert kan enkelte utvikle B-symptomer som nattesvette, feber og vekttap. Andre symptomer kan inkludere hudkløe, gjentatte infeksjoner, blødningstendens og forstørrede lymfeknuter (5).

Sykdommen har et kronisk forløp med vedvarende risiko for tilbakefall. Likevel er prognosen generelt god, med en median overlevelse på rundt 20 år fra diagnosetidspunktet. For å vurdere prognosen benyttes FLIPI-skår (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), som klassifiserer pasienter i lav, middels eller høy risikogruppe basert på følgende faktorer: alder >60 år, forhøyet LDH (laktatdehydrogenase), Ann Arbor stadium III-IV, hemoglobinnivå <12,0 g/dl, og >4 affiserte nodale stasjoner (2). Femårs overlevelse etter diagnose er generelt høy (>80 %), der pasienter med lav risiko har en relativ overlevelse på 99,7 %, middels risiko 95,8 %, og høy risiko 82,0 % (2).

Pasientene som omfattes av denne metodevurderingen har fått tilbakefall etter, eller er behandlingsresistente mot, minst én tidligere behandlingslinje. Disse pasientene har en dårligere prognose, da responsvarighet etter kjemoterapi reduseres med hver påfølgende behandling (6). I en retrospektiv registerstudie ble det observert en median OS og PFS på henholdsvis 11,7 og 1,5 år etter andre linje, og 8,8 og 1,1 år etter tredje linje (7). Transformasjon av FL til aggressivt lymfom forekommer hos 8,4–25 % av pasientene innen 10 år og er assosiert med en dårlig prognose (8, 9).

I henhold til inklusjonskriteriene i inMIND-studien var deltakerne kvalifisert for inklusjon dersom de hadde dokumentert uttrykk av CD19 og CD20 på lymfomcellene før randomisering. I norsk klinisk praksis inngår

CD19 og CD20 i rutinemessig immunfenotyping / immunhistokjemisk karakterisering som del av standard diagnostisk utredning av B-celle lymfomer. Bruk av tafasitamab i kombinasjon med rituksimab og lenalidomid medfører derfor ikke behov for ytterligere tester eller diagnostikk utover dagens praksis.

1.3 Behandling av follikulært lymfom (FL) i norsk klinisk praksis

Retningslinjer for behandling av FL er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram for lymfekreft, sist oppdatert i mai 2025 (3).

Pasientgruppen er heterogen og behandlingsvalg og rekkefølge vil kunne variere avhengig av flere faktorer som alder, komorbiditet, sykdomsstadium og risikoskår (FLIPI-skår). For behandlingstrengende pasienter, gis gjerne rituksimab i første linje, enten som monoterapi, der det ikke foreligger behov for rask respons, eller i kombinasjon med kjemoterapi eller lenalidomid (R^2 er imidlertid kun godkjent fra andre behandlingslinje), ved utbredt og mer aggressiv sykdom. Obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi er også innført i første linje (10). Rituximab vedlikeholdsbehandling vurderes for utvalgte pasienter.

Ved residiv eksisterer flere behandlingsalternativer. Dersom pasienten fortsatt er følsom for rituksimab vil re-behandling med samme regime som i førstelinje kunne forsøkes, eventuelt med tillegg av kjemoterapi (R-CHOP, RCVF, BR, klorambucil). Rituksimab i kombinasjon med lenalidomid er et godt alternativ til kjemoterapi, og kombinasjonen er godkjent av Beslutningsforum (ID2019_054, 17.01.2022) ved tidligere behandlet FL (11). Lik som i første linje kan behandlingen i andre linje suppleres med rituksimab vedlikeholdsbehandling.

Ved rituksimab-refraktær sykdom (dårlig eller kortvarig respons <6 måneder på siste behandling) kan man benytte obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin (12) eller kjemoterapi (O-CHOP), etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling. Et annet alternativ som fremheves av en av fagekspertene, er å søke lokal godkjenning for bruk av obinutuzumab-lenalidomid.

Fra 3. behandlingslinje er PIK3-hemmeren, idelalisib (Zydelig, ID2014_020) samt det CD3 / CD20 bispesifikke antistoffet epcoritamab (Tepkinly, ID2024_084), godkjent og innført (13, 14). Idelalisib benyttes i liten grad i klinisk praksis i dag, pga. toksisitet. Epcoritamab i 3. linje er relativt nylig innført, men forventes benyttes i økende grad framover. En fagekspert estimerer at ca. 50% av pasientene på sikt vil motta epcoritamab i 3L.

1.4 Forventet plassering av tafasitamab i behandlingsalgoritmen

I norsk praksis vil tafasitamab + R^2 trolig bli brukt hos pasienter som er egnet for kombinasjonsbehandling, og der man ønsker å intensivere effekten utover etablerte regimer som R^2 alene. Det antas at omtrent 25 % – 50 % av aktuelle pasienter vil få tafasitamab + R^2 , mens 50 % – 75 % vil få andre tilgjengelige behandlinger (anti-CD20 monoterapi for utvalgte pasienter), R^2 alene (rebehandling eller standard bruk), bendamustin + anti-CD20, stråleterapi og eventuelt inklusjon i kliniske studier.

Tafasitamab + R^2 forventes primært å bli brukt i andre behandlingslinje (2L). Én fagekspert påpeker at R^2 i dag benyttes i begrenset grad i 2L i norsk praksis, men at bruken trolig vil øke som følge av en generell dreining mot kjemoterapifrie behandlingsalternativer. Basert på dagens situasjon anslår eksperten at om lag 30–40 % av pasientene som er aktuelle for tafasitamab + R^2 , vil få behandlingen i 2L, og resten i tredje linje eller senere. Denne andelen kan imidlertid raskt øke til 60–70 %. Den andre fageksperten vurderer også at kombinasjonen i hovedsak vil bli brukt i 2L, og sjeldnere i tredje og senere behandlingslinjer.

Kombinasjonen vil primært erstatte behandling med R^2 og, i noen tilfeller, R-kjemoterapi (der bruken forskyves eller reduseres), uten å endre den overordnede behandlingssekvensen. Etter tafasitamab + R^2 forventes påfølgende behandlingsalternativer å følge dagens praksis etter R^2 , basert på individuell klinisk vurdering (se også Kap 3.4 om påfølgende behandling). Det antas at vedlikeholdsbehandling vil benyttes i liten grad etter tafasitamab + R^2 , men at det kan vurderes hos høyrisikopasienter som har hatt god toleranse for induksjonsbehandling.

DMPs konklusjon om komparator

I norsk klinisk praksis forventes tafasitamab + R² å bli brukt i samme behandlingslinje som R², det vil si fra andre behandlingslinje (2L). R² utgjør i dag en av flere mulige standardbehandlinger fra 2L, og tafasitamab gis som et tillegg til R². Dette gjør R² til en egnet komparator, da det muliggjør en spesifikk vurdering av tilleggseffekten av tafasitamab til R².

Andre relevante komparatorer, som ulike immunokjemoterapiregimer, kunne også vært inkludert. Særlig gjelder dette rituksimab-refraktære pasienter, der obinutuzumab baserte regimer kan benyttes i norsk klinisk praksis, samt pasienter i 3. linje der eporitamab kunne vært en mer relevant komparator (se også kapittel 2.2). En helseøkonomisk analyse mot disse alternativene skulle imidlertid kreve indirekte sammenligninger, som gjerne er forbundet med stor usikkerhet. Den randomiserte sammenligningen mot R² vurderes gi tilstrekkelig eksternt valide, og betydelig mer robuste effektestimater.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Incyte har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Siste oppdatering av søk ble utført oktober 2025. Utover den pivotale studien (inMIND), ble det ikke identifisert noen studier direkte relevante for Kostnad-per-QALY analysen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

inMIND (15)	
Studie ID	NCT04680052
Design	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie
Studielokasjon	Globalt: Studien ble gjennomført ved totalt 210 studiesentre globalt (199 for populasjonen med follikulært lymfom (FL)) i Australia, Østerrike, Belgia, Canada, Tsjekkia, Danmark, Finland, Frankrike, Tyskland, Hellas, Ungarn, Irland, Israel, Italia, Japan, Nederland, Norge, Polen, Sør-Korea, Spania, Sverige, Sveits, Taiwan, Tyrkia, Storbritannia og USA.
Populasjon	<u>Viktige inklusjons / eksklusjonskriterier:</u> • 18 år eller eldre • Histologisk bekreftet grad 1, 2 eller 3a residiverende eller refraktært follikulært lymfom (RRFL) eller histologisk bekreftet R/R marginalzone lymfom (MZL), med dokumentert CD19+ og CD20+ uttrykk på lymfomceller. • Mottatt minst én tidligere systemisk anti-CD20-immunterapi eller kjemoterapi-immunterapi: rituksimab monoterapi eller kjemoterapi pluss immunterapi med rituksimab eller obinutuzumab, med eller uten vedlikehold. • ECOG PS på 0 til 2 • Ingen tidligere R²-terapi • Pasienter med CNS-involvering eller tidligere allogene HSCT ble ekskludert. Separat randomisering ble gjennomført for R/R FL- og R/R MZL-populasjonen. Studien var imidlertid designet for å vurdere effekten bare i FL-populasjonen, og det er kun denne populasjonen som er aktuell for metodevurderingen. Disse representeres av Follikulært lymfom Fullt Analyse Sett (FL-FAS) og utgjør 548 av de totalt 654 pasientene inkludert i studien.

	Deltakere med FL ble stratifisert basert på følgende faktorer: • Progresjon av sykdom innen 24 måneder etter den opprinnelige diagnosen (POD24, ja vs. nei) • Refraktær mot tidligere anti-CD20 mAb-behandling (ja vs. nei) • Antall tidligere behandlingslinjer (< 2 vs. ≥ 2).
Intervensjon	Tafasitamab 12 mg/kg IV dag 1, 8, 15, 22 i syklus 1–3; dag 1, 15 i syklus 4–12 + lenalidomid 20 mg PO dag 1–21 i syklus 1–12 + rituksimab 375 mg/m ² IV dag 1, 8, 15, 22 i syklus 1; dag 1 i syklus 2–5.
Komparator	Placebo IV etter samme tidsplan som tafasitamab + lenalidomid 20 mg PO dag 1–21 i syklus 1–12 + rituksimab 375 mg/m ² IV dag 1, 8, 15, 22 i syklus 1; dag 1 i syklus 2–5.
Primært endepunkt	PFS (progresjonsfri overlevelse) vurdert av utprøver (PFS-IA) i FL FAS-populasjonen, basert på Lugano 2014-kriteriene.
Viktige sekundære endepunkter	- PFS vurdert av utprøver i totalpopulasjonen (FL + MZL) - Komplett respons (CR)-rate på PET-CT vurdert av utprøver i FDG-avid FL FAS-populasjonen - Totaloverlevelse (OS) i FL FAS-populasjonen - PET-CR (generelt) - MRD-negativitet ved avslutning av behandling - Total respons rate (ORR) - Respons varighet (DoR) - Effekttutfall vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC) - HRQoL (helsereelatert livskvalitet; EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, FACT-Lym) - Sikkerhet. Utforskende analyser: - TTNT (tid til neste behandling) - PFS2 - Subgruppeanalyser inkludert POD24 og biomarkørdefinerte grupper
Observasjonstid	Median oppfølging for PFS i FL-FAS: 14,1 måneder. Endelig OS-analyse planlagt etter 5 års oppfølging.
Datakutt	Primæranalyse: 23. februar 2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Det pågår ingen studier relevante for FL indikasjonen.

DMPs vurdering

InMIND-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av tafasitamab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Studien undersøker effekten av tillegg av tafasitamab til en allerede godkjent standardbehandling, rituksimab-lenalidomid (R²). Komparator i studien anses relevant for majoriteten av studiepopulasjonen da R² er et godkjent behandlingsalternativ i målpopulasjonen og sammenligningen tillater vurdering av tilleggseffekten av tafasitamab til allerede eksisterende behandling.

Imidlertid inkluderte inMIND studien omtrent 40 % pasienter som var refraktære mot rituksimab og 45 % av pasientene hadde mottatt to eller flere tidligere behandlingslinjer. Det er usikkert i hvilken grad tillegg av tafasitamab kan bidra til å redusere rituksimab-refraktærhet, og medisinske fageksperter antar at det i norsk praksis ville være en viss skepsis til å benytte R² i denne pasientgruppen. Et alternativ som fremheves er å søke lokal godkjenning for bruk av obinutuzumab-lenalidomid. For pasienter i 3L+ vil man sannsynligvis benytte epkoritamab, i stedet for R².

Overordnet vurderer DMP at data fra inMIND er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. En andel av pasientene i komparatorarmen kan imidlertid ha vært suboptimalt behandlet, med resulterende risiko for overestimering av den relative effektstørrelsen for tafasitamab. Studiedataenes modenhet og overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

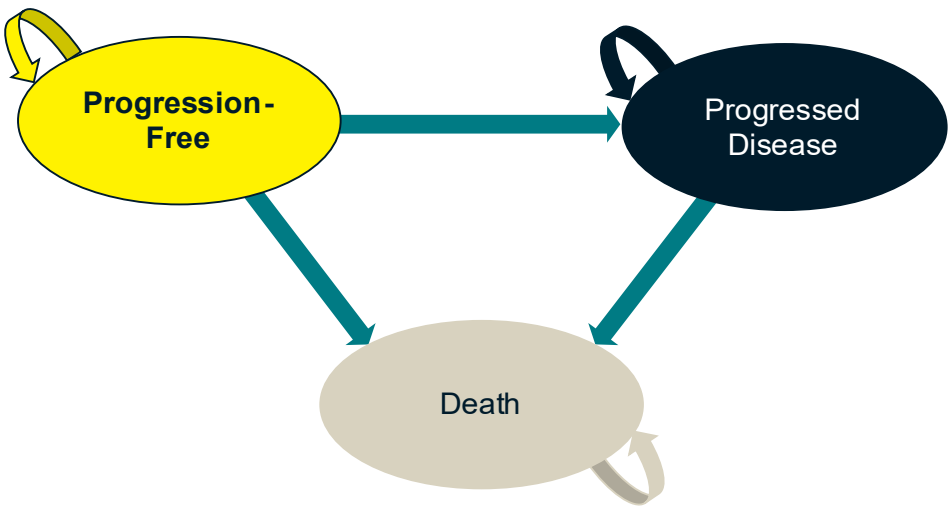
For å estimere kostnadseffektiviteten av tafasitamab i kombinasjon med R², har Incyte levert en kostnad-per-QALY analyse hvor tafasitamab i kombinasjon med R² sammenlignes med R² for behandling av pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (RRFL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av sykdommen.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *Partitioned survival model* (PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier:

- Progresjonsfri sykdom (PFS): I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten tafasitamab + R² eller R². Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- Progrediert sykdom (PD): I dette stadiet har pasienten opplevd progresjon. Pasienten kan forbli i live og motta videre behandling, eller de kan dø.
- Død: Et absorberende stadium hvor pasienten dør uavhengig av årsak.

Figur 1. Innsendt helseøkonomisk modell



Tabell 5. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Nei
Sykluslengde	7 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40 år

I den innsendte helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra inMIND-studien. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for OS og PFS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver avhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri sykdom, progrediert sykdom og død, gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, gamma, generalisert gamma, Gompertz.

Incyte sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra inMIND-studien sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1. Incyte har valgt å ikke inkludere halvsykluskorreksjon, da sykluslengden vurderes av firma som tilstrekkelig kort til at dette ikke er nødvendig

DMPs vurdering

Bruk av modelltypen PSM (partitioned survival model) er en veletablert måte å modellere sykdomsforløp på innen onkologi, og modellstrukturen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon fra Incyte. Modellen i Excel er relativt oversiktlig, og vurderes som fleksibel og transparent. DMP har mulighet til å gjøre endringer og valideringer i modellen.

Diskonteringsraten i modellen er i tråd med DMP sine retningslinjer. Ifølge DMPs retningslinjer skal halvsykluskorreksjon inkluderes i den helseøkonomiske analysen, men DMP legger til grunn det samme som Incyte ettersom det har minimal innvirkning på resultatene i denne saken.

Incyte har ved innsendelse og tilhørende etterinnsendelse levert den nødvendige dokumentasjonen for å vurdere parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meier-dataene.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av tafasitamab + R² for pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling.

Analyseperspektivet og diskonteringsraten er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde, tidshorisont og halvsykluskorrigering er akseptabel. Incyte har i innsendelsen, med tilhørende etterinnsendelse, levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

DMP mener imidlertid at tidshorisonten på 40 år trolig er for lang. DMP mener modellen ikke er særlig godt egnet til å belyse pasientens sykdomsforløp over en lengre periode gitt effektdokumentasjonen som er tilgjengelig. Samtidig har valg av tidshorisont relativt stor betydning for resultatet av kostnadseffektiviteten. I to tidligere metodevurderinger av obinutuzumab (Gazyvaro) og idelalisib (Zydelig) var tidshorisonten 10 år. DMP har derfor inkludert et scenario med 10 år tidshorisont.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Baselinjekarakteristikker for FL-FAS populasjonen er vist i Tabell 6. Blant de 548 pasientene innrullert i inMIND studien, var median alder 64 år, 54,6 % var menn, 79,9 % var hvite og 68,1 % hadde ECOG funksjonsstatus 0. Flertallet av deltakerne (56,8 %) hadde Ann Arbor stadium IV og omtrent halvparten hadde høyrisikosykdom i henhold til FLIPI-score. Majoriteten (54,7 %) hadde mottatt én tidligere systemisk kreftbehandling; mediant antall tidligere behandlinger var 1 (område: 1-10), og 209 pasienter (38,1 %) var refraktære mot siste tidligere behandling.

Tabell 6. Baselinjekarakteristikker for FL FAS-populasjonen i InMIND-studien.

	Tafasitamab + R ² (N = 273)	Placebo + R ² (N = 275)	Total (n = 548)
Region, n (%)			
North America	38 (13.9)	24 (8.7)	62 (11.3)
Europe	176 (64.5)	193 (70.2)	369 (67.3)
Rest of the world	59 (21.6)	58 (21.1)	117 (21.4)
Median age, years (range)	64.0 (36, 88)	64.0 (31, 85)	64.0 (31,88)
Male sex, n %	150 (54.9)	149 (54.2)	299 (54.6)
Race, n (%)			
White	219 (80.2)	219 (79.6)	438 (79.9)
Black or African American	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Asian	40 (14.7)	42 (15.3)	82 (15.0)
Other	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
Not reported	11 (4.0)	10 (3.6)	21 (3.8)
ECOG score at screening visit, n (%)			
0	181 (66.3)	192 (69.8)	373 (68.1)
1	85 (31.1)	75 (27.3)	160 (29.2)
2	7 (2.6)	8 (2.9)	15 (2.7)
Time since initial diagnosis, years median (range)	5.2 (0, 34)	5.5 (1, 33)	5.3 (0, 34)
FL grade at study entry, n (%)			
Grade 1	61 (22.3)	51 (18.5)	112 (20.4)
Grade 2	142 (52.0)	152 (55.3)	294 (53.6)
Grade 3a	67 (24.5)	71 (25.8)	138 (25.2)
Missing	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
Ann Arbor stage at study entry, n (%)			
Stage I	10 (3.7)	13 (4.7)	23 (4.2)
Stage II	42 (15.4)	37 (13.5)	79 (14.4)
Stage III	72 (26.4)	63 (22.9)	135 (24.6)
Stage IV	149 (54.6)	162 (58.9)	311 (56.8)
Bone marrow involvement at study entry, n (%)			
Bone marrow involvement, n (%)	66 (24.2)	65 (23.6)	131 (23.9)
POD24, n (%)	85 (31.1)	88 (32.0)	173 (31.6)
R/R status to the most recent prior therapy, n (%)			
Relapsed	148 (54.2)	164 (59.6)	312 (56.9)
Refractory	112 (41.0)	97 (35.3)	209 (38.1)
Indeterminate ^b	13 (4.8)	14 (5.1)	27 (4.9)
Refractory to prior anti-CD20 therapy, n (%)	118 (43.2)	115 (41.8)	233 (42.5)
FLIPI score at study entry, n (%)			

Low (0-1)	57 (20.9)	57 (20.7)	114 (20.8)
Intermediate (2)	79 (28.9)	67 (24.4)	146 (26.6)
High (≥ 3)	137 (50.2)	150 (54.5)	287 (52.4)
Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
GELF criteria	222 (81.3)	232 (84.4)	454 (82.8)
B symptoms, n (%)	63 (23.1)	67 (24.4)	130 (23.7)

Lugano-modifikasjonen av Ann Arbor-stadieinndelingssystemet angir lymfomets spesifikke lokalisasjon og utbredelse i kroppen. Forkortelser: R²: rituksimab pluss lenalidomid; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: funksjonsstatus; FLIPI: International Prognostic Index for follikulært lymfom; L: behandlingslinje; R/R: residiverende eller refraktær; POD24: sykdomsprogresjon innen 24 måneder etter initial diagnose.

Alle pasientene i FL-populasjonen hadde mottatt tidligere anti-CD20-terapi; de fleste hadde mottatt 1 (61,3 %) eller 2 (24,8 %) tidligere anti-CD20-terapi. Tidligere behandlinger inkluderte R-CHOP (23,9 % av pasientene), R-CHOP +R-vedlikehold (27,9 % av pasientene), R-bendamustin (21,7 % av pasientene), rituksimab monoterapi (17,2 % av pasientene), R-bendamustin+R-vedlikehold (12,2 % av pasientene), R-CVP (6,8 % av pasientene) og R-CVP +R-vedlikehold (5,8 % av pasientene). Totalt 28 pasienter (5,1 %) hadde fått tidligere autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i InMIND-studien.

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	64,2	inMIND
Andel kvinner (%)	45,4 %	inMIND
Kroppsvekt (kg)	76,93	inMIND
Kroppsareal (m ²)	1,86	inMIND

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medianalderen i inMIND-studien (64 år) er lavere enn det som er rapportert i norske kvalitetsregistre, hvor medianalderen ved diagnose er 70 år. Ifølge medisinske fageksperter kan dette delvis forklares ved at pasienter som mottar flere behandlingslinjer ofte er yngre enn totalpopulasjonen. Det vurderes likevel at studiepopulasjonen kan være noe selektert sammenlignet med norske pasienter med follikulært lymfom, som kan være noe eldre og ha mer komorbiditet enn studiedeltakerne. Fravær av en øvre aldersgrense i studien anses samtidig som en styrke for overførbarheten, da dette er i samsvar med klinisk praksis, hvor funksjonsnivå ofte tillegges større vekt enn kronologisk alder.

ECOG, sykdomsstadium og POD24 ser ut til å være i tråd med norske pasienter. I studien observeres en liten overvekt av menn mens det i norsk klinisk praksis er en liten overvekt av kvinner. Videre kan andelen med FLIPI score 0-1 ligge noe lavere i norsk klinisk praksis. Dette anses ha liten betydning for overførbarheten av studiepopulasjonen, og studiens resultater vurderes som klinisk relevante og godt overførbare til norsk praksis.

3.3.4 DMPs vurdering

Med unntak av den typiske innrulleringen av selekterte pasienter med mindre komorbiditet, er pasientpopulasjonen i InMIND-studien generelt sett representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Baseline demografi og sykdomskarakteristika er godt balansert mellom de to behandlingsgruppene, noe som styrker den interne validiteten av resultatene.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn det samme som Incyte i hovedanalysen. Det kan imidlertid ikke utelukkes at gjennomsnittsalder vil være noe høyere i norsk klinisk praksis.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

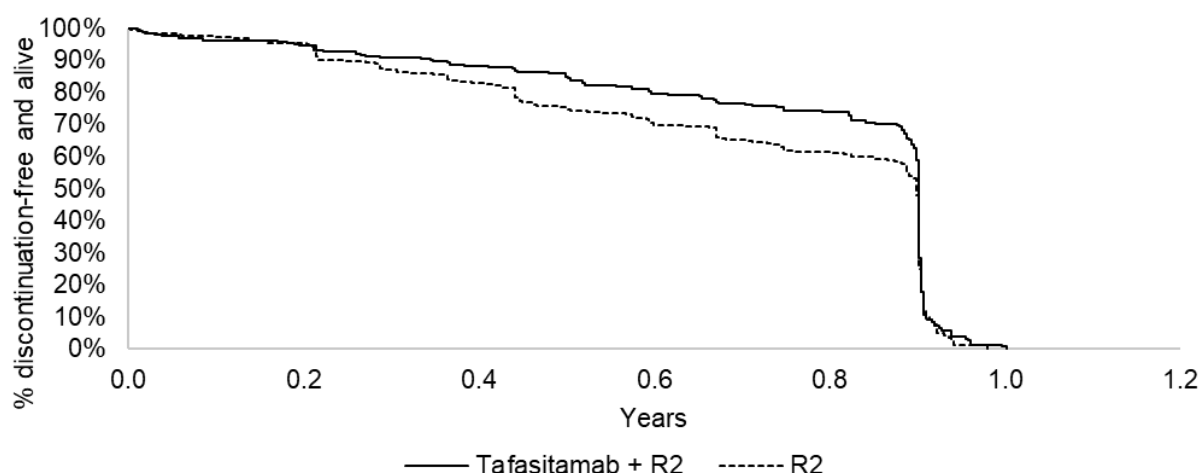
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: firmas innsendelse)

	Klinisk dokumentasjon (InMIND)	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering og administrasjonsform	Hver syklus varer i 28 dager. Tafasitamab: 12 mg/kg administrert som en intravenøs (IV) infusjon: Syklus 1-3: dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus. • Syklus 4-12: dag 1 og 15 i hver syklus. Lenalidomid: 20 mg administreres per oralt daglig på dag 1 til 21 i hver syklus (syklus 1 til 12) Rituksimab: 375 mg/m² administrert som en IV infusjon: • Syklus 1: dag 1, 8, 15 og 22. • Syklus 2-5: dag 1.	Dosering som i InMIND-studien.	Det antas at tafasitamab i kombinasjon med R ² vil doseres i henhold til preparatomtalen, (som motsvarer doseringen i InMIND-studien).
Behandlingsvarighet	Median TTD: 12 måneder i InMIND-studien (max behandlingstid 12 sykluser).	Basert på TTD fra studien.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Max behandlingstid 12 sykluser.
Relativ doseintensitet (%)	Tafasitamab: 97,47 % - Syklus 1-3 (28 dager) 80,89 % - Syklus 4-12 (28 dager) Lenalidomid: 79,71 % - Syklus 1-12 (28 dager) Rituksimab: 100,00 % - Syklus 1 (28 dager) 94,18 % - Syklus 2-5 (28 dager)	Samme som i InMIND-studien	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Premedisinering med antipyretika, histamin	Alle pasienter ble antatt å motta allopurinol 100 mg	Preparatomtalen angir følgende:

	reseptorblokkere og glukokortikosteroider for å forebygge infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs) var obligatorisk i den første syklusen. For påfølgende infusjoner var premedisinering valgfritt for deltakere som ikke opplevde IRRs av grad ≥ 2 eller cytokinstorm (CRS) av grad ≥ 1 under den første syklusen. Profylakse mot venøs tromboembolisme var obligatorisk for alle deltakere på grunn av økt risiko for trombose ved bruk av lenalidomid.	én gang daglig som profylakse mot tumorlysesyndrom i løpet av den første uken av syklusen, i samsvar med preparatomtalen (SmPC) for lenalidomid.	Tafasitamab: Premedikasjon med antipyretika, og/eller histaminreceptorblokker og/eller glukokortikosteroider gis under de første 3 infusjonene, deretter er premedikasjon valgfritt for pasienter som ikke har hatt en IRR. Lenalidomid: Pasientene skal motta tumorlysesyndrom (TLS)-profylakse (allopurinol) i tillegg til ukentlige blodkjemipaneler under den første syklusen eller lenger, som klinisk indisert. Profylaktiske antitrombotiske midler anbefales, særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose. Rituksimab: Premedisinering med et antipyretikum og et antihistamin bør alltid gis før hver administrering. Hos voksne med non-Hodgkins lymfom bør premedisinering med glukokortikoider vurderes.
--	---	---	--

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 23.02.2024 var 18,7 % av pasientene fortsatt på behandling med tafasitamab + R², mens 81,3 % hadde avsluttet behandlingen. Kaplan–Meier-estimer for tid til behandlingsavbrudd (TTD) fra studien benyttes til å fastsette behandlingsvarighet i modellen. Estimaten reflekterer den protokollfastsatte maksimale behandlingsvarigheten på 12 sykluser. Ettersom Kaplan–Meier-kurvene dekker hele behandlingsperioden, anvendes de observerte estimatene direkte i modellen uten ytterligere framskrivning. Kaplan–Meier-kurver for TTD for begge behandlingsarmene er presentert i figuren under.



Figur 2. Observerte Kaplan–Meier-kurve for TTD, 2L+ – tafasitamab + R² versus R².

Forkortelser: 2L+, andrelinje eller senere; R², rituksimab + lenalidomid; TTD, tid til behandlingsavbrudd.

3.4.3 DMPs vurdering

Det er i hovedsak samsvar mellom studiedataene, den helseøkonomiske modellen og forventet bruk i norsk klinisk praksis. Premedisinering i modellen ser ut til å avvike noe fra forventet klinisk praksis, men er lik i begge armer.

For TTD benyttes Kaplan–Meier-kurvene direkte i analysen. Ved datakutt stod 18,7 % av pasientene i intervensjonsarmen fortsatt på behandling. Ettersom behandlingen i studien var protokollmessig begrenset til maksimalt 12 sykluser, innebærer dette administrativ sensur nær maksimal behandlingsslengde. TTD anses derfor som tilstrekkelig observert innenfor studiens rammer, og ytterligere framskrivning vurderes ikke som nødvendig.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP aksepterer Incytes modellering av TTD. Påfølgende behandling presenteres og diskuteres i kapittel 3.7.2.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikk ved komparator (Kilde: firmas innsendelse)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering og administrasjonsform	Lenalidomid: 20 mg administreres per oralt daglig på dag 1 til 21 i hver syklus (syklus 1 til 12) Rituksimab: 375 mg/m² administrert som en IV infusjon: • Syklus 1: dag 1, 8, 15 og 22. • Syklus 2-5: dag 1.	Dosering som i InMIND-studien.	Anbefalt dosering iht. preparatomtalen er den samme som i InMIND-studien.

Behandlingsvarighet	Median TTD: 12 måneder i InMIND-studien (max behandlingstid 12 sykluser).	Basert på TTD fra studien.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Maksimal behandlingstid 12 sykluser for lenalidomid og 5 sykluser for rituksimab
Relativ doseintensitet (%)	Lenalidomid: 84,16% - Syklus 1-12 (28 dager) Rituksimab: 100,00 % - Syklus 1 (28 dger) 93,20 % - Syklus 2-5 (28 dager)	Samme som i InMIND-studien	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Premedisinering antipyretika, histamin reseptorblokkere og glukokortikosteroider for å forebygge IRRs var obligatorisk i den første syklusen. For påfølgende infusjoner var premedisinering valgfritt for deltakere som ikke opplevde IRRs av grad ≥ 2 eller cytokinstorm (CRS) av grad ≥ 1 under den første syklusen. Profylakse mot venøs tromboembolisme var obligatorisk for alle deltakere på grunn av økt risiko for trombose ved bruk av lenalidomid.	Alle pasienter ble antatt å motta allopurinol 100 mg én gang daglig som profylakse mot tumorlysesyndrom i løpet av den første uken av syklusen, i samsvar med preparatomtalen (SmPC) for lenalidomid.	Preparatomtalen angir følgende: Lenalidomid: Pasientene skal motta tumorlysesyndrom (TLS)-profylakse (allopurinol) i tillegg til ukentlige blodkjemipaneler under den første syklusen eller lenger, som klinisk indisert. Profylaktiske antitrombotiske midler anbefales, særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose. Rituksimab: Premedisinering med et antipyretikum og et antihistamin bør alltid gis før hver administrering. Hos voksne med non-Hodgkins lymfom bør premedisinering med glukokortikoider vurderes.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 23.02.2024 var 15,3 % av pasientene fortsatt på behandling med R², mens 84,7 % hadde avsluttet behandlingen. Som for intervensjonsarmen, benyttes Kaplan–Meier-estimer for tid til

behandlingsavbrudd (TTD) fra studien til å fastsette behandlingsvarighet i modellen. Kaplan–Meier-kurver for TTD for begge behandlingsarmene er presentert i Figur 1.

Påfølgende behandling er av Incyte modellert likt for intervensjons- og komparatorarmen (se Kap 3.7.2)

3.5.3 DMPs vurdering

Det er i hovedsak samsvar mellom studiedataene, den helseøkonomiske modellen og forventet bruk i norsk klinisk praksis. Premedisinering i modellen ser ut til å avvike noe fra forventet klinisk praksis, men er lik i begge armer.

For TTD benyttes Kaplan–Meier-kurvene direkte i analysen. Ved datakutt stod 15,3 % av pasientene i komparatorarmen fortsatt på behandling. Ettersom behandlingen i studien var protokollmessig begrenset til maksimalt 12 sykluser, innebærer dette administrativ sensur nær maksimal behandlingslengde. TTD anses derfor som tilstrekkelig observert innenfor studiens rammer, og ytterligere framskrivning vurderes ikke som nødvendig.

Påfølgende behandling modelleres likt i intervensjons- og komparatorarm i tråd med diskusjonen i avsnitt 3.7.2.

DMPs konklusjon om komparator

DMP aksepterer Incytes modellering av tid til behandlingsavbrudd (TTD).

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for tafastiamab + R² sammenlignet med R² er basert på resultater for FL FAS-populasjonen fra InMIND-studien. Studien er presentert i kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 23.02.2024. Median oppfølgingstid var da 14,1 måneder for PFS og henholdsvis 15,8 måneder (tafasitamab + R²) vs. 14,6 måneder (R²) for OS. Endelig OS-analyse er planlagt etter 5 års oppfølging.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

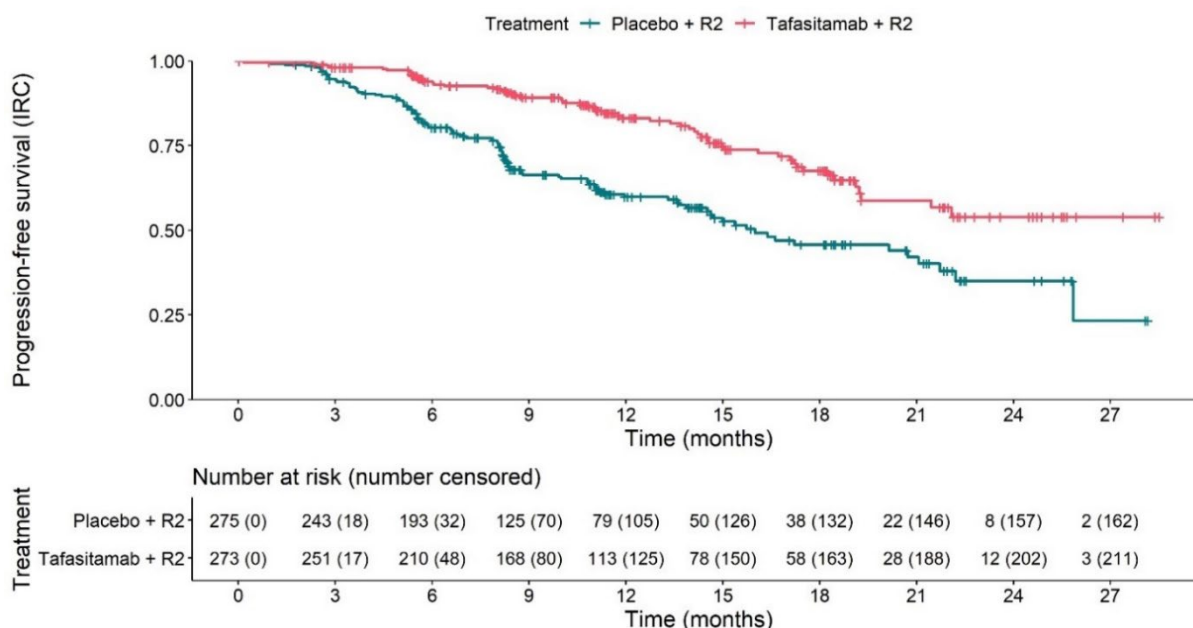
- Progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Totaloverlevelse (OS)

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i InMIND-studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver, basert på FL FAS-populasjonen (PFS-IA). I den helseøkonomiske modellen benyttes imidlertid PFS vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC) (sekundært endepunkt), ettersom blindet vurdering av PFS reduserer risikoen for utprøverrelatert skjevhet. For PFS per IRC ble det oppnådd en HR på 0,403 (95 % KI: 0,294, 0,563). Median PFS ble ikke nådd i tafasitamab + R²-armen og var 16,0 måneder (95 % KI: 13,9, 21,1) i placebo + R²-armen. Etter 12 måneder var estimert rate PFS (IRC) 83,1 % (95 % KI: 77,1, 87,7) i tafasitamab + R²-armen og 59,8 % (95 % KI: 52,9, 66,1) i placebo + R²-armen. Etter 18 måneder var estimert PFS-rate (IRC) 68,9 % (95 % KI: 61,1, 75,4) i tafasitamab + R²-armen og 52,0 % (95 % KI: 44,5, 59,0) i placebo + R²-armen.

PFS-IA var i samsvar med resultatene vurdert av IRC, med en estimert HR på 0,434 (95% KI: 0,324, 0,580). Samsvarsraten mellom utprøverbasert og IRC-basert PFS (FL FAS) var 88,7 %.



Figur 3. Kaplan-Meier-kurve (PFS, 2L+, IRC) – tafasitamab + R² versus R²

Forkortelser: 2L+, andrelinje eller senere; IRC, uavhengig vurderingskomité; PFS, progresjonsfri overlevelse; R², rituksimab + lenalidomid.

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 21,6 % og 40,4 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en PFS hendelse. Tabell 10 viser hvilke undersøkelser Incyte har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 10. Framskrivning av PFS - IRC i Incyte sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

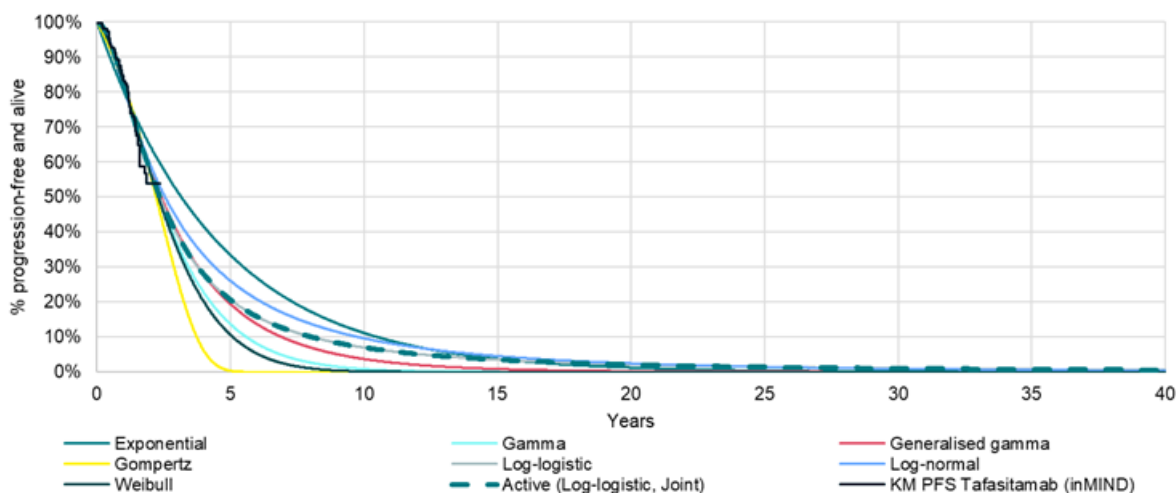
Incyte sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

I grunnanalysen valgte Incyte å modellere behandlingsarmene avhengig, basert på en samlet vurdering av at antakelsen om proporsjonal hasard (PH) var oppfylt. PH-antakelsen ble testet ved hjelp av Schoenfeld-residualplott og log-kumulativt hazard-plott (Appendix 1). Selv om Schoenfeld-residualplottet indikerte et

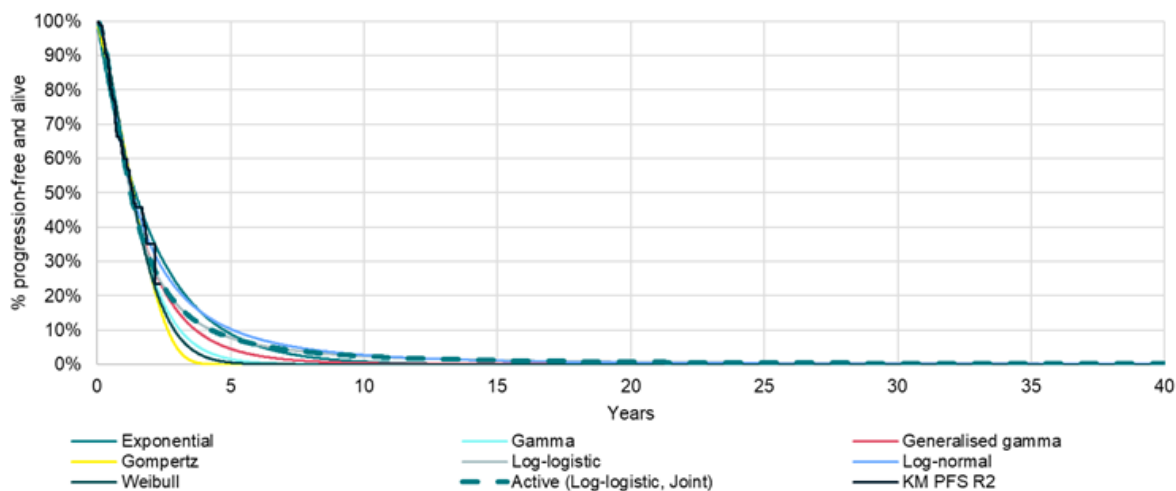
mulig avvik fra PH-antakelsen, viste både Kaplan-Meier-plottene og det log-kumulative hazard-plottet relativt parallelle kurver gjennom oppfølgingstiden. Dette ble av Incyte samlet vurdert som støtte for at PH-antakelsen kunne anses som rimelig.

Blant de vurderte parametriske modellene hadde den log-logistiske fordelingen best statistisk tilpasning målt ved både AIC og BIC. Validering mot en britisk R/R FL-kohort viste at log-logistisk funksjon hadde en avtagende hasard-profil for R²-armen som samsvarte med trenden observert i de eksterne dataene (16). Gamma-modellen var den eneste alternative fordelingen innenfor 5 poeng av log-logistisk modell basert på både AIC og BIC, mens generalisert gamma-modell var innenfor 5 poeng basert på AIC alene. Gamma-kurven avvek imidlertid fra den observerte PFS Kaplan-Meier-kurven for R² etter omtrent 1,4 år og hadde dermed dårligere visuell tilpasning enn både generalisert gamma og log-logistisk kurve.

På bakgrunn av ovenstående ble den log-logistiske modellen valgt i Incytes grunnanalyse. Figurene nedenfor viser framskrivning av PFS med ulike parametriske modeller for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.



Figur 4. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av PFS-IRC – tafasitamab + R²

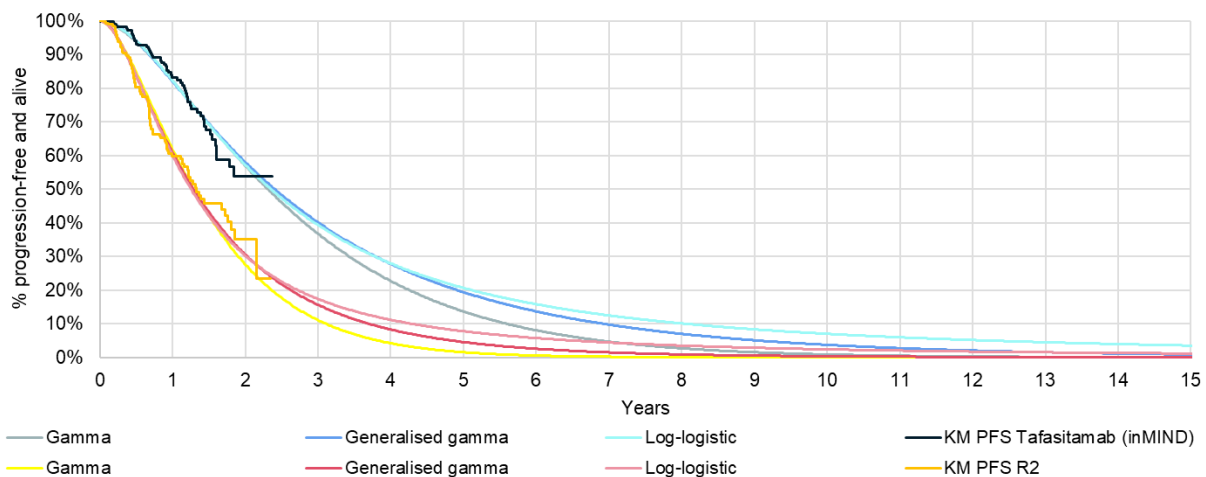


Figur 5. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av PFS-IRC – R²

DMPs vurdering

Incyte har levert diagnostiske tester for vurdering av PH- og AFT-antakelser i tråd med gjeldende retningslinjer. Diagnostikken for proporsjonal hasard indikerer brudd på PH-antakelsen, ved at Schoenfeld-

residualplottet antyder en S-formet trend over tid, og testen avvises med en p-verdi på 0,011. Videre indikerer log-kumulative hasard-plott at kurvene konvergerer over oppfølgingstiden, noe som tilsier at hasard-ratioen ikke er konstant og at PH-antakelsen trolig ikke er oppfylt. I tillegg viser Quantile-Quantile-plottet for avhengig AFT-modellering et svakt buet mønster, noe som indikerer at felles AFT-modellering kanskje ikke er passende. Til slutt overestimerer tilpasningen av avhengig log-logistisk, generalisert gamma eller gamma (som har lavest AIC og BIC-score) PFS i tafasitamab+R²-armen, og underestimerer PFS i R²-armen (Figur 5).



Figur 6. Avhengig modellering overestimerer behandlingseffekten.

På denne bakgrunnen fokuserte DMP på å finne de mest passende individuelle funksjonene tilpasset hver behandlingsarm (uavhengig modellering). Dataene er fortsatt umodne (21,6 % og 40,4 % opplevde progresjon), med høy grad av sensurering gjennom hele oppfølgingen, og relativt stor spredning i langtidsestimater av PFS blant de syv standard parametriske modellene.

Incyte vurderer at den observerte behandlingsfordelen for tafasitamab + R² sammenlignet med R² alene kan opprettholdes over tid, basert på innspill fra en nordisk rådgivende ekspertgruppe utpekt av Incyte. DMP anerkjenner at tilgjengelige data indikerer at kombinasjoner av lenalidomid og anti-CD20-antistoffer kan gi langvarige responser, med enkelte pasienter i vedvarende remisjon i flere år etter avsluttet behandling i mindre kohorter.

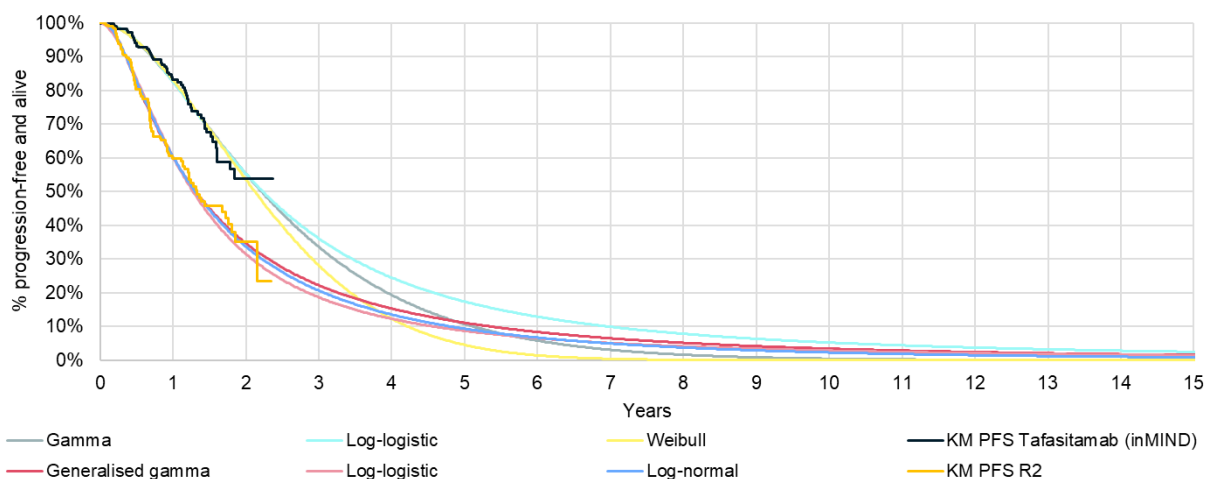
Ekstern validering av modellvalg er imidlertid utfordrende, og det finnes ingen robuste data som entydig bekrefter at behandlingseffekten opprettholdes hos alle pasienter mange år etter avsluttet behandling, uten vedlikeholdsstrategi. AUGMENT og GADOLIN-studiene er relevante fase III-studier med noe lengere oppfølgingstid enn InMIND (median ca 5,5 år i AUGMENT og 4 år i GADOLIN). Begge studiene inkluderte pasienter med non-Hodgkins lymfom (FL >80%) fra 2. og senere behandlingslinje (kun rituksimab-refraktære i GADOLIN) og evaluerte effekten av ulike kombinasjonsregimer sammenlignet med monoterapi (R² vs. rituksimab i AUGMENT og obinutuzumab (induksjon og vedlikehold) + bendamustin vs bendamustin i GADOLIN) (17-20). Median PFS i intervensjonsarmen var 27,6 måneder og 25,8 måneder i hhv. ITT populasjonen fra AUGMENT og FL-subpopulasjonen fra GADOLIN. Dette er betydelig lengre enn de 16 månedene som ble observert i R² armen i InMIND. Grafisk avlesning av KM-kurver indikerer en 5-års PFS på ca. 25–40 % i intervensjonsarmen fra de to studiene, med betydelig usikkerhet grunnet få pasienter i risiko ved sen oppfølging. Også dette ligger høyere enn tilsvarende estimater fra de avhengige parametriske framskrivningsfunksjonene benyttet av Incyte, både for komparatorarmen (ca. 0-10 %), og for de fleste av framskrivningene i intervensjonsarmen (ca. 0-34 %).

En medisinske fagekspert rekruttert til oppdraget oppga per i dag ha begrenset erfaring med bruk av R^2 . Sammen med en heterogen pasientpopulasjon vanskeliggjør dette vurderingen av den eksterne validiteten til de ulike parametriske PFS-framskrivningene. Det foreligger derfor et begrenset klinisk grunnlag i tillegg til manglende langtidsdata for å vurdere hvor godt de estimerte langtidsforløpene reflekterer forventede utfall i norsk klinisk praksis. Den andre fageksperten oppga at det, basert på virkningsmekanismen samt data fra inMIND-studien, er rimelig å anta at tilleggseffekten på PFS ved bruk av tafasitamab kan vedvare utover den 12 måneder lange behandlingsperioden. Det finnes imidlertid ikke langtidsdata som kan fastslå varigheten av denne effekten, og gradvis konvergens mellom PFS-kurvene i intervensjons- og kontrollarmen forventes over tid, gitt sykdomsbiologien ved follikulært lymfom og manglende dokumentasjon for at tafasitamab skulle ha et kurativt potensiale. Ut fra behandlingsvarighet og observerte PFS-data synes det plausibelt at en eventuell gradvis konvergens først vil begynne etter avsluttet tafasitamab-behandling, og at kurvene først vil konvergere etter (flere) år. Fageksperten vurderer Weibull-modellen som den mest konservative og plausible ekstrapoleringen for intervensjonsarmen. Hos enkelte pasienter kan tillegg av tafasitamab gi dyp remisjon, og i slike tilfeller anses log-logistisk funksjon gi en mer plausibel framskrivning.

Siden armene er forskjellige i tillegg av tafasitamab, kan det antas at hasardene er sammenlignbare på tvers av armene, og at det er usannsynlig at PFS-kurvene krysser. På samme måte, siden behandlingen har begrenset varighet, kan det ikke utelukkes at behandlingseffekten avtar over tid. DMP bruker disse antagelsene til å veilede valget av parametriske funksjoner.

I intervensjonsarmen har Weibull, log-logistisk og gamma henholdsvis best, nest og tredje beste matematiske tilpasning (i form av AIC/BIC). Alle tre funksjonene har god visuell tilpasning til KM-data, men gir ganske forskjellige langsiktige ekstrapolasjoner. Hasardfunksjonen viser en initialt økende hasard og deretter potensielt avtagende, selv om antallet hendelser er svært begrenset etter 1,5 år. Derimot øker hasarden kraftig i komparatorarmen etter 1,5 år. Dette avviker fra resultatene i den britiske virkelighetsstudien basert på 1313 pasienter med R/R FL (16), hvor hasarden avtar over 5 år, selv om pasientpopulasjonen har en mer alvorlig prognose enn i InMIND. Blant de tre best tilpassede funksjonene er det bare log-logistisk som har en avtagende hasard over tid. Det er også den eneste som ikke krysser med ekstrapolasjoner i komparatorarmen. Derfor er denne modellen valgt i DMPs hovedanalyse for intervensjonen.

I komparatorarmen har log-normal, generalisert gamma og log-logistisk henholdsvis den beste, nest beste og tredje beste matematiske tilpasningen (i form av AIC). Alle tre funksjonene har god visuell tilpasning og lignende langsiktige ekstrapolasjoner. I tillegg viser alle tre funksjonene synkende hazard rate over tid, noe som passer den britiske virkelighetsstudien. For å sikre konsistens med intervensjonsarmen bruker DMP en log-logistisk modell for å ekstrapolere PFS i komparatorarmen. Valg av log-normal og generalisert gamma har begrenset innvirkning på IKER.



Figur 7. DMPs hovedanalyse for PFS: uavhengig log-logistisk i intervensjonsarmen og komparatorarmen.

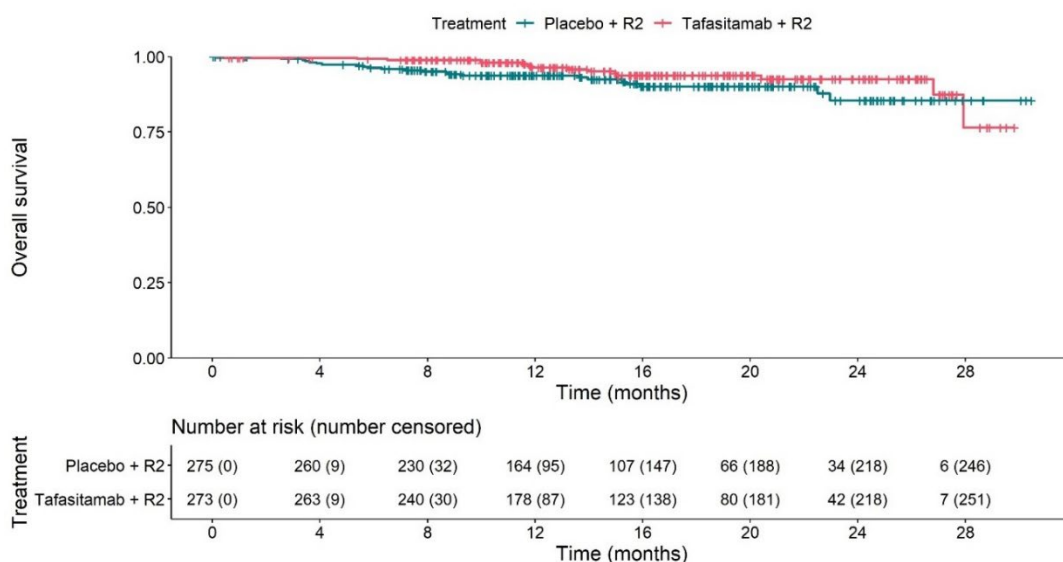
DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP endrer parametrering av PFS-IRC fra avhengig log-logistisk til uavhengig log-logistisk. DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til framskrivningen av PFS og innspill fra fagekspertene indikerer at den relative effektstørrelsen kan være noe overestimert.

3.6.1.2 Total overlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

OS i FL-populasjonen ble ikke formelt evaluert ved det primære datakuttet, men en interim-analyse for «futility» ble gjennomført. På dette tidspunktet var estimatet for OS-HR 0,587 (95 % KI: 0,306–1,128), og median OS var fortsatt ikke nådd for noen av gruppene. Landmark-dataene viste en numerisk fordel for tafasitamab + R² sammenlignet med R² alene, med OS-rater på henholdsvis 96,4 % mot 93,7 % etter 12 måneder, og 92,5 % mot 85,5 % etter 2 år.



Figur 8. Kaplan–Meier curve (OS, 2L+) – tafasitamab + R² versus R²

Pga. umodne OS data, samt mulig brudd på antakelsen om proporsjonal hazard, ble det under utredningen av markedsføringstillatelsen bedt om en analyse av begrenset gjennomsnittlig overlevelsestid (restricted mean survival time, RMST). Denne viste en numerisk forskjell på 0,89 måneder i favør av

behandlingsarmen, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,0609$). Basert på dette, konkluderes det i EPAR at resultatene ikke gir evidens for en mulig overlevelsesgevinst (4). Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) har bekreftet at en RMST-analyse vil bli gjennomført ved den endelige OS-analysen ved studiens slutt, etter at siste deltaker har fullført minimum 5 års oppfølging.

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 5,5 % og 8,4 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en OS hendelse. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser Incyte har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

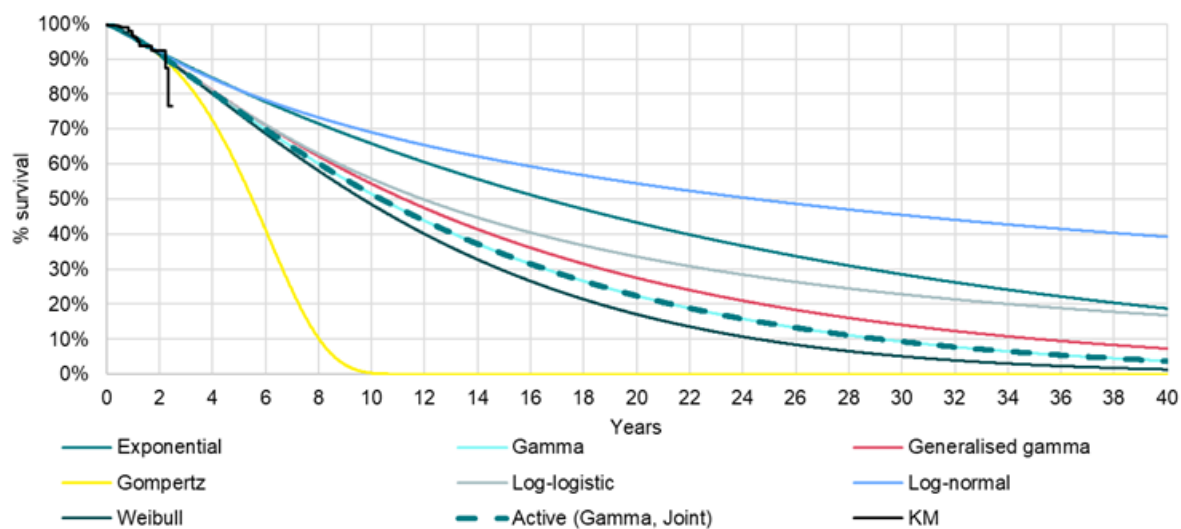
Tabell 11. Framskrivning av OS i Incyte sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Incyte sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH). Behandlingsarmer modellert avhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.

PH-antakelsen ble testet ved hjelp av Schoenfeld-residualplott og log-kumulativt hasard-plott (Appendiks 1). Schoenfeld-residualplottet viste en relativt flat kurve og en p -verdi $>0,1$, noe som støtter at PH-antakelsen kan være gyldig. Kaplan–Meier-kurven og det log-kumulative hasard-plottet krysset rundt 28 måneder. Dette ble av Incyte vurdert å ha begrenset betydning, da det inntraff sent i forløpet, med få hendelser og betydelig sensurering. På denne bakgrunn ble proporsjonal-hazard-antagelsen ansett som rimelig oppfylt og, i samsvar med framskrivningen av PFS, valgte Incyte avhengig modellering av behandlingsarmene i sin grunnanalyse.

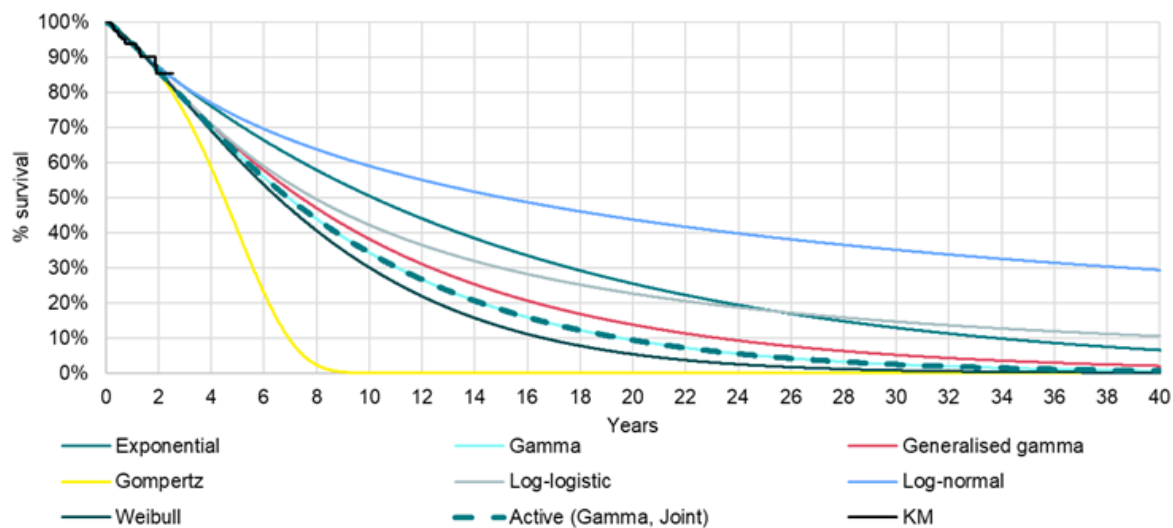
Log-logistisk og eksponentiell kurve hadde best statistisk tilpasning basert på henholdsvis AIC og BIC. Incyte vurderte at log-logistisk kurve ga for optimistiske langtidsestimater, mens antagelsen om konstant risiko for død ved eksponentiell funksjon ble ansett som mindre plausibel, gitt sannsynlig økende risiko over tid grunnet aldring. Gompertz-kurven ble vurdert som for pessimistisk, da den predikerte at ingen pasienter ville overleve etter 10 år. Gamma-, Weibull- og log-logistiske kurver hadde relativt god visuell og statistisk tilpasning til den observerte Kaplan-Meier-kurven. Blant disse ble gamma-kurven valgt til Incytes grunnanalyse, da den hadde best tilpasning basert på både AIC og BIC. Framskrivningen ble forsøkt eksternt validert ved å sammenligne hasard for R^2 -armen med estimer fra en britisk real-world-studie. Stor usikkerhet i disse estimatene gjorde imidlertid at ingen av de vurderte parametriske kurvene, inkludert gamma, kunne utelukkes.

Figurene nedenfor viser framskrivning av OS med ulike parametriske modeller for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.



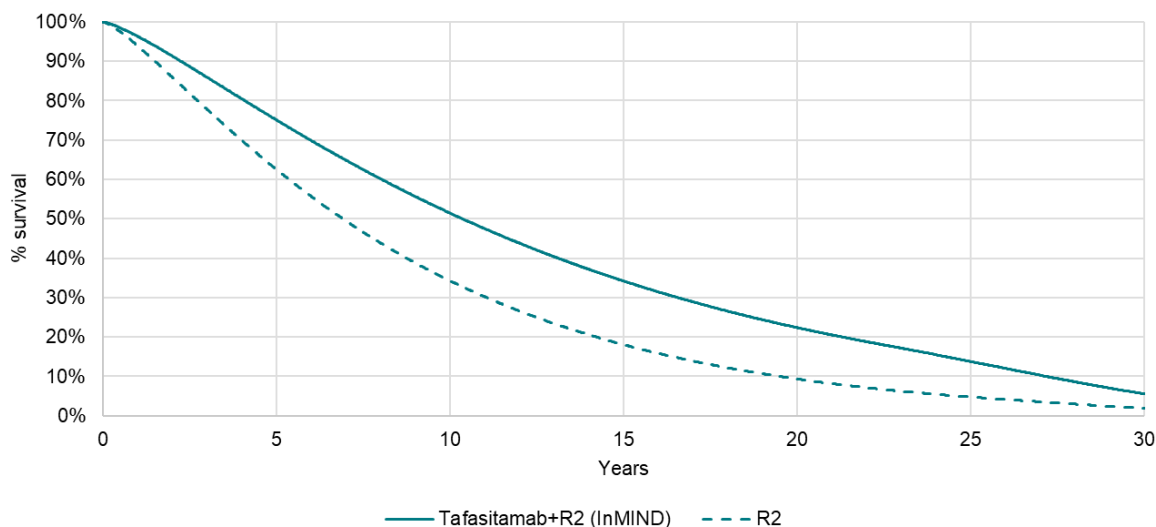
Figur 9. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av OS – tafasitamab + R²

Forkortelser: KM, Kaplan-Meier; OS, totaloverlevelse; R², rituksimab + lenalidomid



Figur 10. Parametrisk kurvetilpasning og ekstrapolering av OS – R²

Forkortelser: KM, Kaplan-Meier; OS, totaloverlevelse; R², rituksimab + lenalidomid

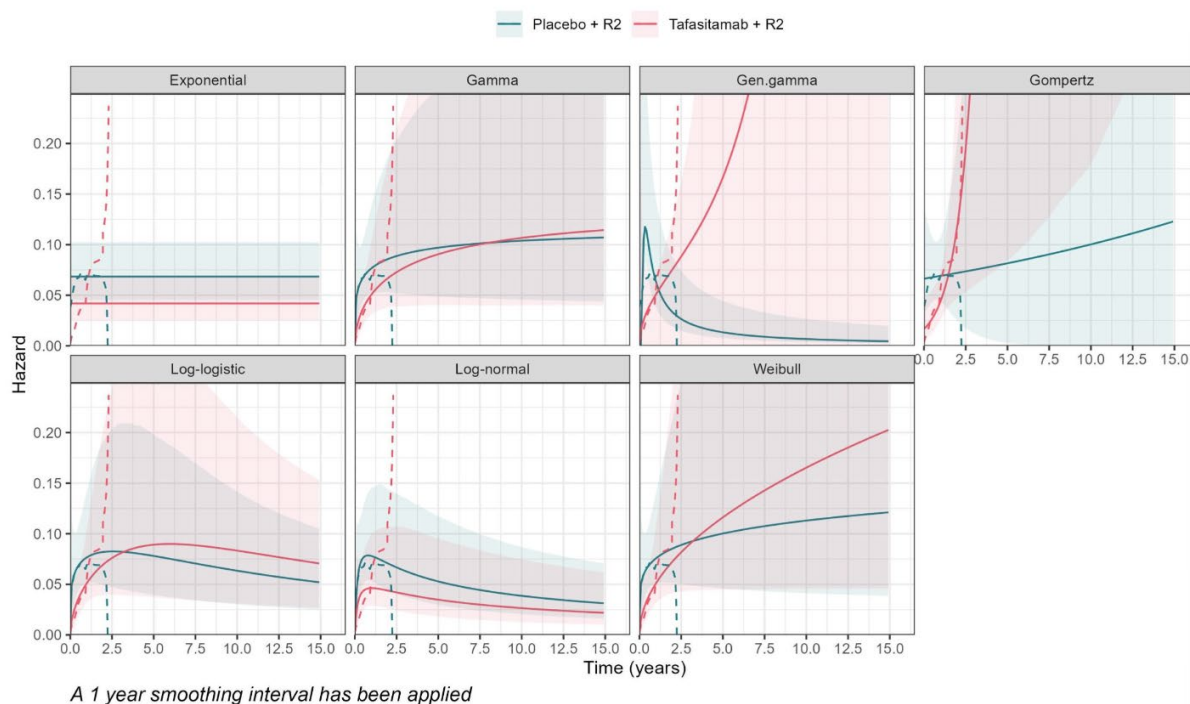


Figur 11. Firmas grunnanalyse: parametrisering av OS med avhengig gamma funksjon

DMPs vurdering

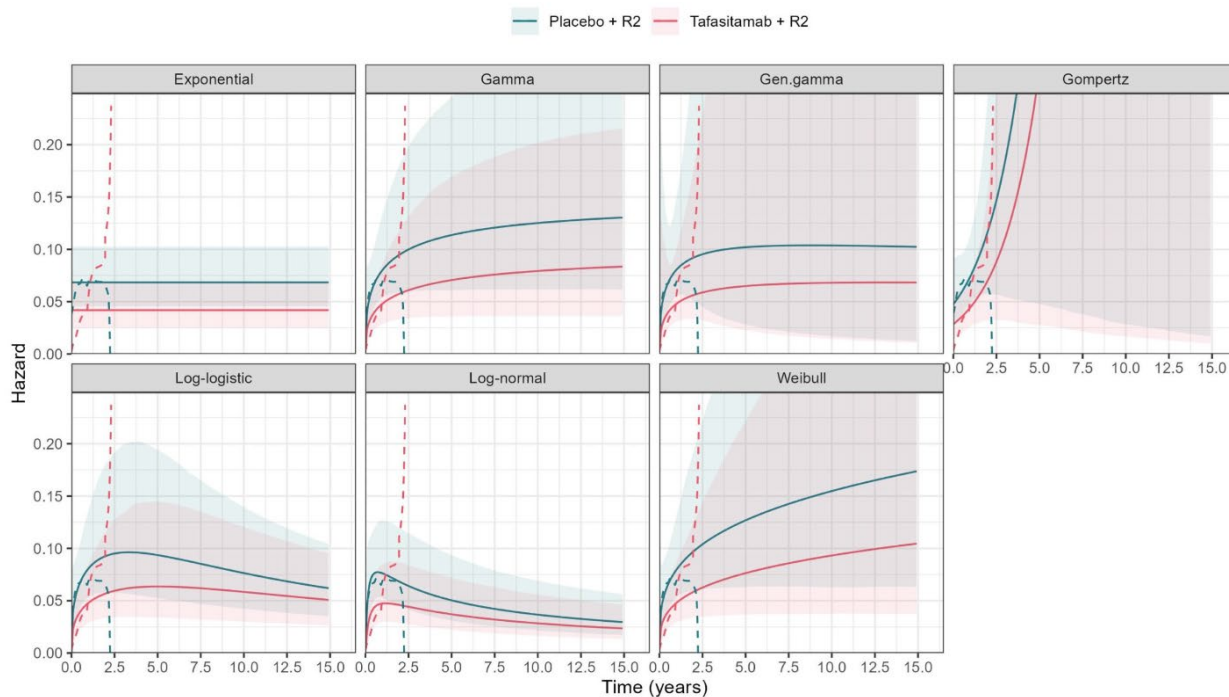
OS-dataene er svært umodne, med et lavt antall observerte hendelser (<10 % i begge armer). Dette medfører betydelig usikkerhet i vurderingen av PH- og AFT-antakelser og i estimering av overlevelsesforløpet utover observert oppfølgingstid.

Til tross for usikkerheten rundt antagelsen om konstant behandlingseffekt, kan felles (avhengig) parametrisering ha fordeler fremfor uavhengig parametrisering. For eksempel kan tilpasning av uavhengige funksjoner til slike sparsomme OS-data gi divergerende langsiktige hasarder og misvisende ekstrapolasjoner. Dette visualiseres på hasardplottene som viser motstridende mønstre, et økende hasardplott for tafasitamab og synkende til null hasard for placebo. Når uavhengige parametriske funksjoner av samme type tilpasses, modellerer de i de fleste tilfeller (se Figur 11) en sterkt økende (eller høyere) hasard for intervensjonen over tidshorisonen. Dette er lite plausibelt.



Figur 12. Glattet hasardplot med modellert hasard basert på uavhengige parametriske funksjoner

Felles parametrisering låner informasjon på tvers av armer og reduserer avhengigheten av ekstremverdier (overtilpasning). Hazardfunksjonene beveger seg nærmere hverandre uten å divergere eller krysse (Figur 12). Det erkjennes at dette ikke bekrefter den konstante behandlingseffekten, men snarere er et resultat av denne sterke, uprøvde antagelsen. Imidlertid, i situasjoner der ekstern validering er begrenset, tillater felles modellering å minimere ytterligere antagelser om langsiktig behandlingseffekt. Gitt det svært begrensede antallet hendelser, velger DMP å tilpasse funksjoner avhengig i dette tilfellet, i samsvar med Incyte.

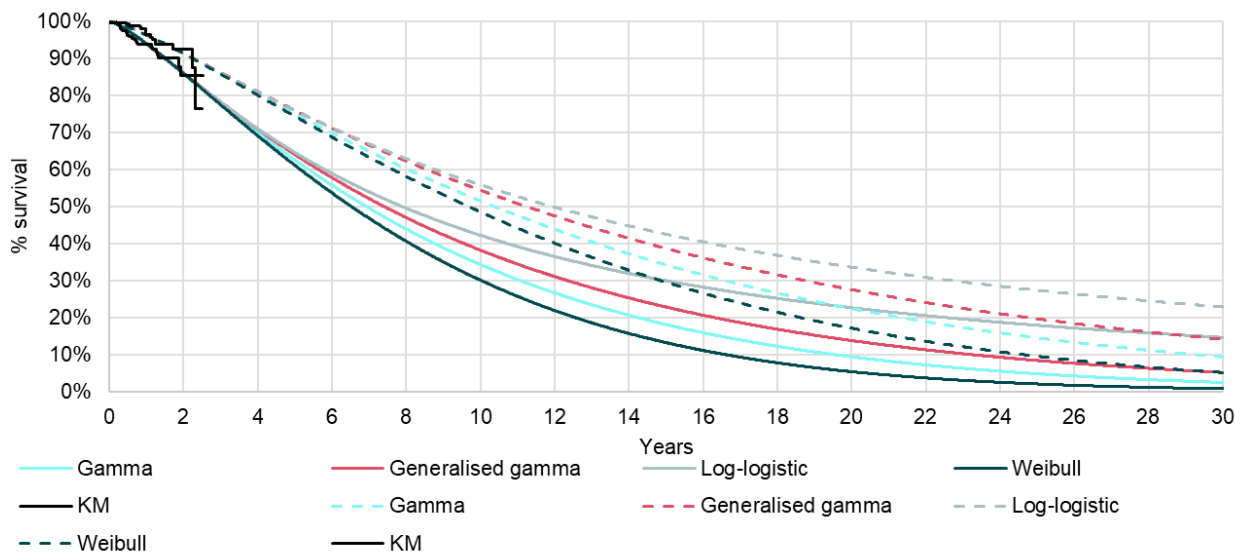


A 1 year smoothing interval has been applied

Figur 13. Glattet hasardplot med modellert hasard basert på avhengige parametriske funksjoner

Parametriske modeller gir tilnærmet like god tilpasning til observerte data, men svært ulike langtidsprognoser. Derfor har matematisk tilpasning en svært begrenset verdi.

Som for PFS, er ekstern validering mot kliniske studier (AUGMENT og GADOLIN) eller RWE data utfordrende pga. heterogenitet i resultater og begrenset oppfølgingstid. Basert på grafisk avlesning av Kaplan-Meier-estimer fra henholdsvis AUGMENT- og GADOLIN-studiene, antydes en 5-års OS på omtrent 80–85 % for AUGMENT og 60–65 % for GADOLIN. Tilsvarende estimerte RELEVANCE-studien, en fase 3 RCT som sammenlignet R² med R-kjemoterapi ved førstelinjebehandling av FL 1–3A, en 5-års overlevelsesrate etter progresjon på henholdsvis 69 % i R²-gruppen og 74 % i R-kjemoterapi-gruppen. Med unntak av Gompertz-modellen, som gir mer pessimistiske anslag i begge armer, ligger disse estimatene på linje med 5-års estimatene for de ulike framskrivningsfunksjonene i komparatorarmen (ca. 61–73 %, Figur 9) og intervensjonsarmen (74–81 %, Figur 8). Dette innebærer at de eksterne kildene har begrenset verdi for valg av framskrivningsmodell. Estimer for langtidsoverlevelse og inkrementell effekt er dermed beheftet med betydelig usikkerhet. De eksterne dataene, selv om de har begrensninger beskrevet ovenfor, bidrar imidlertid til å ekskludere de mest optimistiske (eksponentielle, lognormal) og pesimistiske (Gompertz) funksjonene. For eksempel hadde pasienter i inMIND mer aggressiv sykdom enn AUGMENT, siden 38 % vs. 16 % var refraktære mot den siste tidligere behandlingen, og 52 % vs. 34 % hadde ≥ 3 FLIPI-score. 5-års OS for R² i inMIND forventes derfor å være lavere enn 5-års OS i AUGMENT. Siden det er en stor forskjell i 5-års PFS (rundt 40 % i AUGMENT vs. rundt 10 % ekstrapolert PFS i inMIND, R²-armen), kan man forvente en stor reduksjon i OS vs. AUGMENT. Derfor kan eksponentiell og lognormal anses som for optimistiske og ekskluderes. De resterende funksjonene er presentert i Figur 13.

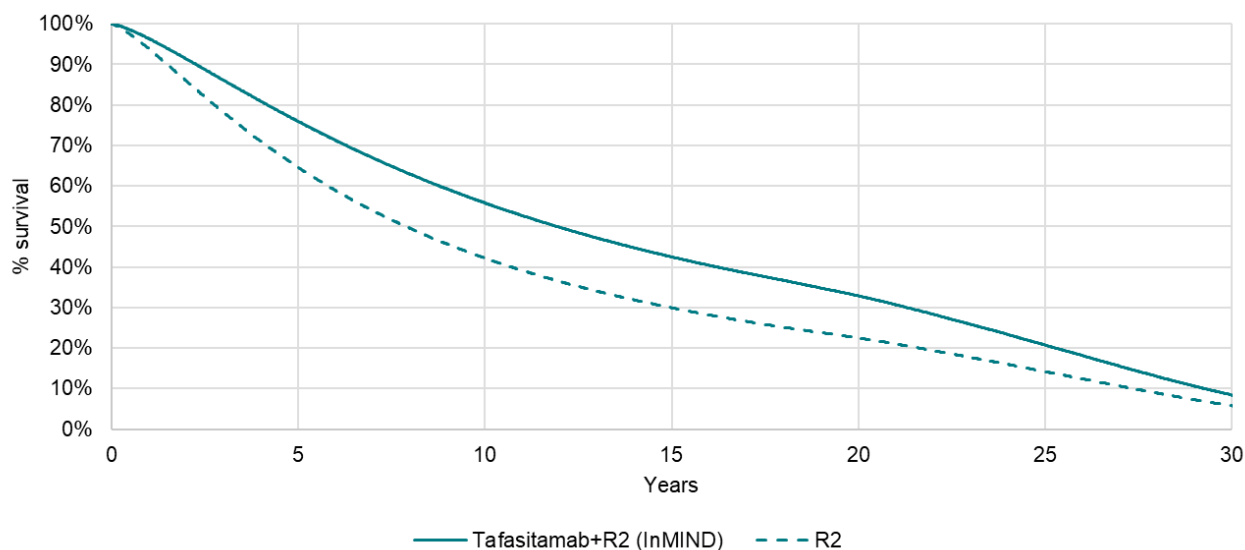


Figur 14. Tilpasning av avhengige standard parametriske funksjoner til OS KM data

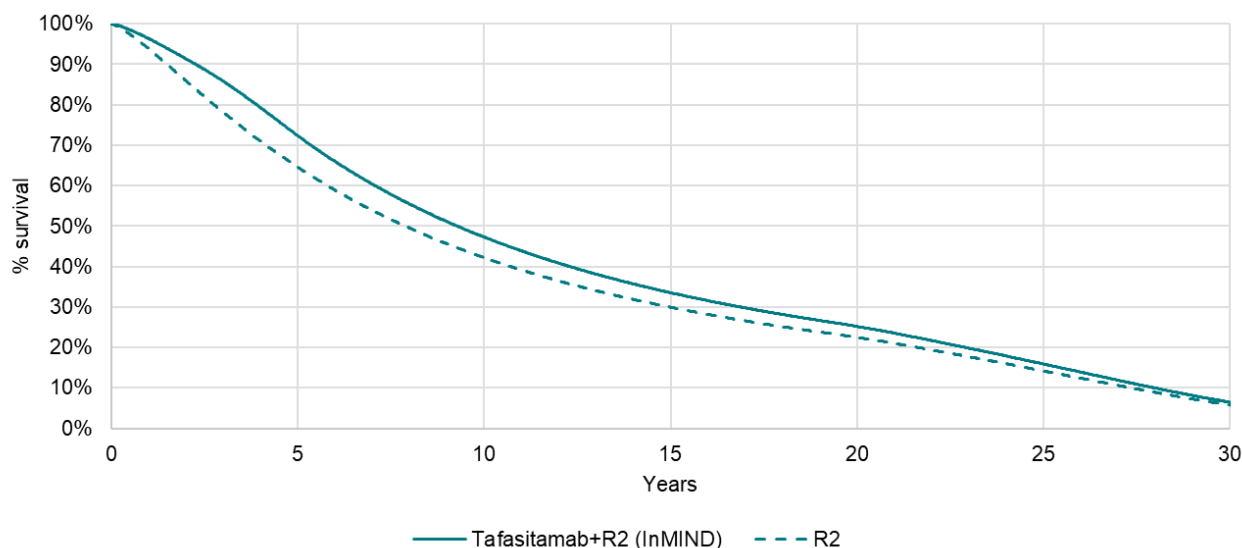
Alle 4 funksjonene gir en lignende OS-gevinst over tid.

Fagekspertene påpeker at det, som for PFS, foreligger begrenset klinisk grunnlag og manglende langtidsdata for å vurdere den eksterne validiteten av framskrivningsfunksjonene i aktuell populasjon. En av ekspertene fremhever at totaloverlevelse (OS) har forbedret seg betydelig over tid, og anser den mest optimistiske funksjonen som mest plausibel. Den andre fageksperten vurderer, basert på tafasitamabs virkningsmekanisme og inMIND-studien, at en tilleggseffekt på OS sannsynligvis kan vedvare utover den 12 måneders lange behandlingsperioden. Dette skyldes dypere og mer langvarig sykdomskontroll, forsinket progresjon og redusert behov for senere behandlinger. Likevel er OS-data fortsatt umodne, og sykdommens natur med lang overlevelse og flere behandlingslinjer kan over tid redusere forskjellen mellom behandlingsarmene. Fageksperten anser det mest realistisk at OS-fordelen vedvarer i flere år etter avsluttet behandling, men gradvis avtar over tid snarere enn å gi en permanent effekt. En modell som justerer for avtagende behandlingseffekt anses som mer klinisk realistisk, da den reflekterer en gradvis reduksjon i effekt. Samlet forventes OS-forskjellen mellom armene å være størst tidlig etter behandling og gradvis avta, med begrenset forskjell på lang sikt.

DMP bruker avhengig log-logistisk i hovedanalysen (Figur 14). Gitt den svært lille OS-gevinsten under oppfølgingen av inMIND og begrenset til 1 års behandlingsvarighet med tafasitamab, mener DMP at det ikke er hold for den økende overlevelsesfordelen slik den er modellert med log-logistiskfunksjonen. Den økonomiske modellen tillater en avtagende behandlingseffekt, der hazardraten i tafasitamab-armen reduseres til hazardraten i komparatorarmen. DMP velger å bruke den avtagende behandlingseffekten ved måned 28, siden ingen flere hendelser observeres etter dette tidspunktet og KM-grafen ikke er mer informativ. En lignende tilnærming ble brukt i metodevurderingen for obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av refraktær FL (12) (ID2016_013).



Figur 15. Parametrisering med avhengig log-logistisk.



Figur 16. DMPs hovedanalyse: parametrisering av OS med avhengig log-logistisk funksjon med «treatment waning» fra måned 28.

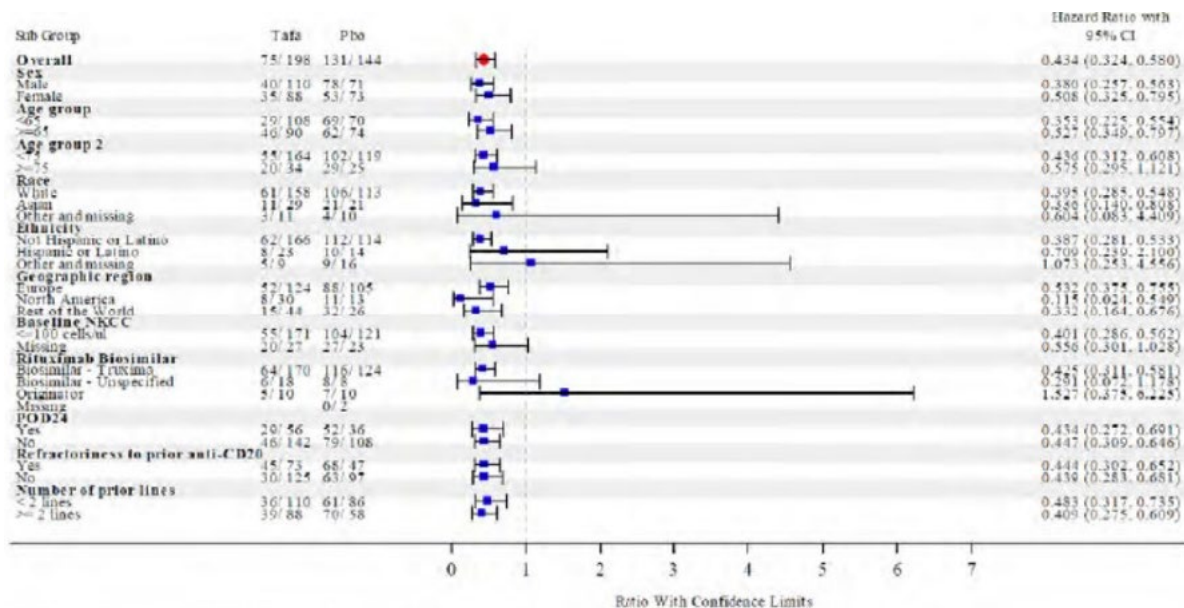
DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP endrer parametrisering av OS fra avhengig gamma funksjon til avhengig log-logistisk og inkluderer «treatment waning» fra måned 28. Ekstrapolering av OS er svært usikker på grunn av umodne data. Inkludering av avtagende behandling har en betydelig effekt på IKER. Sensitivitetsanalyser utforsker: ingen avtagende behandlingseffekt, avtagende behandlingseffekt ved år 5, ingen OS-fordel og alternative parametriske funksjoner (avhengig gamma).

3.6.1.3 Subgrupper

Klinisk dokumentasjon

Subgruppeanalyser for primærendepunktet, utprøvert PFS, er vist i figuren under. Analysene var utforskende og ikke justert for multiplisitet.



Figur 17. Forest-plott av subgruppeanalyse for PFS fra InMIND-studien (kilde: EPAR).

DMPs vurdering

Behandlingen med tafasitamab + R² viser konsistent effekt på tvers av ulike undergrupper, inkludert høyrisikogrupper som POD24-positive og anti-CD20-refraktære pasienter. Selv pasienter med lavere tumorvolum (ikke-GELF) ser ut til å ha nytte av behandlingen. Resultatene fra subgruppeanalyse bekrefter hovedanalysen, med unntak av undergrupper med svært få pasienter.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

FL-sikkerhetspopulasjonen omfattet 546 behandlede pasienter. Én pasient randomisert til placebo + R² mottok tafasitamab ved en feil og ble inkludert i tafasitamab + R²-sikkerhetspopulasjonen. To pasienter randomisert til placebo + R² mottok ingen studiebehandling, henholdsvis på grunn av bekreftet hypersensitivitet mot rituksimab og tilbaketrekking av samtykke.

Sikkerhetsprofilen til tafasitamab + R² var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til R², uten nye sikkerhetsbetyrninger.

Den samlede forekomsten av uønskede hendelser oppstått under behandling (TEAEs) var lik mellom gruppene, selv om tafasitamab + R²-gruppen viste en noe høyere andel alvorlige TEAEs. Lungebetennelse (7,7 % vs. 4,8 %), COVID-19 (6,9 % vs. 2,6 %) og COVID-19-relatert lungebetennelse (5,1 % vs. 1,8 %) forekom hyppigere (≥2 % forskjell). Forekomsten av dødelige TEAEs var identisk i begge gruppene (2,2 %, n=12). Ingen dødelige hendelser ble tilskrevet tafasitamab, lenalidomid eller rituksimab i tafasitamab + R²-armen.

En oversikt over TEAEs i sikkerhetspopulasjonen er gitt i tabellen under.

Tabell 12. Oppsummering av TEAE (FL sikkerhetspopulasjon: N=546), n (%)

	Tafasitamab + R ² (N=274)	R ² alene (N=272)
TEAE	272 (99,3)	270 (99,3)
Alvorlige TEAE	99 (36,1)	86 (31,6)
Grad 3 eller 4 TEAE	195 (71,2)	189 (69,5)
Fatale TEAE	6 (2,2)	6 (2,2)

Tafasitamab/placebo-relaterte TEAE	202 (73,7)	179 (65,8)
Alvorlige tafasitamab/placebo-relaterte TEAE	29 (10,6)	32 (11,8)
Grad 3 eller 4 tafasitamab/placebo-relaterte TEAE	112 (40,9)	100 (36,8)
Fatale tafasitamab/placebo-relaterte TEAE	0 (0,0)	2 (0,7)
Lenalidomid-relaterte TEAE	245 (89,4)	237 (87,1)
Alvorlige lenalidomid-relaterte TEAE	35 (12,8)	38 (14,0)
Grad 3 eller 4 lenalidomid-relaterte TEAE	154 (56,2)	136 (50,0)
Fatale lenalidomid-relaterte TEAE	0 (0,0)	2 (0,7)
Rituksimab-relaterte TEAE	173 (63,1)	162 (59,6)
Alvorlige rituksimab-relaterte TEAE	17 (6,2)	24 (8,8)
Grad 3 eller 4 rituksimab-relaterte TEAE	72 (26,3)	69 (25,4)
Fatale rituksimab-relaterte TEAE	0 (0,0)	1 (0,4)
TEAE som ledet til permanent seponering av tafasitamab/placebo	30 (10,9)	18 (6,6)
TEAE som ledet til permanent seponering av lenalidomid	39 (14,2)	31 (11,4)
TEAE som ledet til permanent seponering av rituksimab	8 (2,9)	8 (2,9)

Tabell 13. Uønskede hendelser av Grad 3 eller høyere som forekom hos minst 2 % av pasientene i InMIND studien

Bivirkning	Tafasitamab + R ² 274 (%)	R ² 272 (%)
Akutt nyreskade	8 (2,9 %)	6 (2,2 %)
Anemi	12 (4,4 %)	16 (5,9 %)
COVID-19	16 (5,8 %)	6 (2,2 %)
COVID-19 pneumoni	13 (4,7 %)	3 (1,1 %)
Febril nøyтроpeni	12 (4,4 %)	6 (2,2 %)
Nøyтроpeni	109 (39,8 %)	102 (37,5 %)
Redusert nøyтроfilitall	16 (5,8 %)	18 (6,6 %)
Pneumoni	23 (8,4 %)	14 (5,1 %)
Pyreksi	4 (1,5 %)	6 (2,2 %)
Trombocytopeni	17 (6,2 %)	20 (7,4 %)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser (grad 3+) som forekom hos minst 2,0 % av pasientene i hver gruppe i InMIND-studien. Frekvensene av bivirkninger som ble inkludert i analysen er hentet fra InMIND og presentert i Tabell 13. Firma har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. Incyte har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Ettersom inMIND ble gjennomført under COVID-19-pandemien, ble forekomster av COVID-19-infeksjoner og COVID-19-lungebetennelse registrert. Den totale forekomsten av COVID-19-relaterte bivirkninger var lik mellom tafasitamab + R² og R². Ettersom disse hendelsene var spesifikke for omstendighetene under gjennomføringen av studien, ble COVID-19-relaterte bivirkninger utelatt fra grunnanalysen.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til tafasitamab er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken anser den rapporterte bivirkningsprofilen for tafasitamab som rimelig, og DMP velger derfor å benytte oppgitt andel pasienter som opplever bivirkninger. Videre godtar DMP at COVID-19-relaterte bivirkninger ble utelatt fra grunnanalysen. Nyttetap er drøftet i kapittel 3.6.3 og kostnader i kapittel 3.7.5.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Incyte.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Incyte, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

I inMIND-studien ble helserelatert livskvalitet i FL FAS-populasjonen (n=548) vurdert ved bruk av tre pasientrapporterte utfallsmål: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og FACT-Lym, hvor EQ-5D-5L-data ble brukt i den helseøkonomiske modellen.

EQ-5D-5L-spørreskjemaet ble administrert til pasientene på følgende tidspunkter:

- Baseline: Dag 1 i syklus 1
- Under behandling: Dag 1 i hver syklus, ± 2 dager
- Etter behandling: Ved slutten av behandlingen ± 2 dager, og ved effektoppfølgning for pasienter som avslutter studiebehandling av andre grunner enn sykdomsprogresjon, oppstart av ny kreftbehandling, bortfall av oppfølging, tilbaketrekking av samtykke eller død

Nyttevekter for helsestadiene ble antatt uavhengig av behandling, og EQ-5D-5L observasjoner ble derfor samlet på tvers av behandlingsgrupper for å estimere nytteverdier etter helsetilstand. Kun pasienter med baseline og minst én oppfølgingsmåling (EQ-5D) ble inkludert i analysen. For å samsvare med modellen ble oppfølgingsmålingene delt inn i:

Progresjonsfri sykdom: Observasjoner før datoen for sykdomsprogresjon

Progrediert sykdom: Observasjoner på og etter datoen for sykdomsprogresjon

I inMIND-studien var det 518 pasienter og 5 027 observasjoner i den progresjonsfrie gruppen, og 83 pasienter med 108 observasjoner i gruppen med progrediert sykdom.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Incyte, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 2.

Modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri sykdom i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert sykdom i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i progresjonsfri helsetilstand.

Incyte har valgt en regresjonsmodell for å estimere en nytteverdi for hver helsetilstand, med hensyn til prognostiske faktorer og gjentatte EQ-5D-5L-observasjoner hos individuelle pasienter (mixed effect model repeat measurement). Incyte beregnet de marginale gjennomsnittlige nytteverdiene og standardfeil fra den respektive fitted linear mixed model. *Stepwise covariate selection* ble brukt for å pragmatisk identifisere hvilke kovariater som skulle inkluderes i den endelige modellen. AIC-verdier ble brukt for å sammenligne tilpasningen av ulike modeller. Livskvalitetsdata benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen ble målt direkte i inMIND studien.

Incyte vurderte følgende variabler for mixed-effects regresjon: progresjonsstatus, baseline-nytteverdi, antall tidligere anti-lymfombehandlinger, antall tidligere anti-CD20-behandlinger, tid siden siste kjemoterapi, B-symptomer ved studiestart, alder og Ann Arbor-stadium ved studiestart (Appendiks 2). Av variablene som ble vurdert i analysen, inkluderte Incyte følgende kovariater i modellen: progresjonsstatus, baseline-nytteverdi, antall tidligere behandlingslinjer og tid siden siste kreftbehandling. Modellen inkluderer også en tilfeldig effekt for pasient for å ta hensyn til korrelasjonen mellom gjentatte observasjoner fra samme pasient.

Estimerte gjennomsnittsnytteverdier ble beregnet ved bruk av den norske befolkningsbaserte EQ-5D-5L tariffen av Garratt et al. Incyte har også aldersjusterte nyttevekter.

Tabell 14. Estimerte nyttevekter, antall målinger og pasienter som ligger til grunn for nyttevektene (kilde: Incyte)

Helsestadie	Antall pasienter	Antall observasjoner	Nyttevekt	Konfidensintervall	Kilde
Progresjonsfri sykdom	518	5 027	0,882	(0,856; 0,907)	inMIND
Progrediert sykdom	83	108	0,848	(0,816; 0,879)	inMIND

3.6.3.3.1 Nyttetap

Nyttetap for bivirkningene som inngår i Incyte sin helseøkonomiske modell, sammen med varigheten av hver bivirkning, ble hentet fra litteratur og presenteres i tabellen under. For hver bivirkning ble en QALY-nedgang beregnet ved å multiplisere insidensraten, nytteverditapet og varigheten. Basert på antakelsen om at bivirkninger oppstår umiddelbart etter behandlingen og vil kreve akutt behandling for å løses, velger Incyte å summere QALY-nedgangene på tvers av alle bivirkninger og anvendt som en engangsnedgang i den første modellsyklusen.

Tabell 15. Nyttetap og varighet av bivirkninger

Bivirkninger	Nyttetap	Kilde (nyttetap)	Median varighet (dager)	Kilde (varighet)
Akutt nyreskade	-0,270	TA306	29,75	TA306
Anemi	-0,119	Swinburn 2010	16,07	TA306
Febril nøytropeni	-0,150	Lloyd 2006	5,90	inMIND
Nøytropeni	-0,090	Nafees 2008	13,40	inMIND
Redusert nøytrofiltall	-0,100	Stein 2018	13,40	inMIND. Assumed to be equal to neutropenia
Pneumoni	-0,190	TA171, TA897, TA974,	13,50	inMIND
Pyreksi	-0,110	TA872	2,00	TA872
Utslett	-0,033	Nafees 2008	266,00	TA830
Trombocytopeni	-0,310	TA897	21,40	inMIND

DMPs vurdering

Den innsendte dokumentasjonen gir en god beskrivelse av hvordan helserelatert livskvalitet ble målt og analysert i inMIND-studien, samt hvordan nyttevekter ble beregnet og implementert i den helseøkonomiske modellen. DMP ser det som en styrke at det er brukt livskvalitetsdata direkte fra den kliniske studien med det foretrukne måleinstrumentet. Incyte har fulgt DMP sine retningslinjer for aldersjustering, samt beregning og omregning av EQ-5D-5L til nytteveker. DMP vurderer at mixed model regresjonsanalysen er passende. Modelldiagnostikk er oppgitt som beskrevet i retningslinjene.

Nyttevekter for helsestadiene ble antatt uavhengig av behandling, noe DMP anser som en rimelig antakelse fordi nyttevektene i hovedsak da reflekterer helsestadiene og ikke selve behandlingsformen. Kun pasienter med baseline og minst én oppfølgingsmåling (EQ-5D) ble inkludert i analysen. Selv om DMP vurderer at dette bidrar til at analysen er basert på pasienter med tilstrekkelig data for å gi meningsfulle estimater for nytteverdier, påpekes det imidlertid at denne tilnærmingen kan medføre seleksjonsskjevhet dersom pasienter med dårligere helsetilstand i mindre grad fullfører oppfølgingsmålingene. Ekskludering av pasienter med manglende oppfølging kan redusere datagrunnlaget, særlig i PD-helsestadiet med færre observasjoner, noe som kan påvirke både representativiteten til utvalget og presisjonen i estimatene

EQ-5D-5L-data ble samlet inn ved ulike tidspunkter i inMIND-studien, inkludert baseline, under behandling og etter behandling. Det er positivt at data ble samlet inn jevnlig, men det er viktig å merke seg at svarprosenten avtok betydelig over tid. For eksempel var svarprosenten ved baseline 96,53 %, mens den falt til 50,54 % ved syklus 12 og helt ned til 5,65 % ved oppfølging etter 24 måneder (Tabell 41 i Appendix 2). Dette innebærer en betydelig reduksjon i datagrunnlaget over tid, spesielt i progresjonsstatus grunnet få observasjoner, noe som kan føre til skjevheter og begrenset representativitet. For nytteverdiene ved progrediert sykdom var antall pasienter 83 (av 191 som progredierte, utprøvdert PFS, Tabell 16 i EPAR (4) og antall observasjoner 108, noe som indikerer et relativt begrenset datagrunnlag, som dermed kan medføre økt usikkerhet knyttet til estimatene for denne nyttevekten. Videre har ikke Incyte oppgitt effektdata eller pasientkarakteristikker for de som ikke svarte på EQ-5D-spørreskjemaet, noe som gjør det vanskelig å vurdere potensiell skjevhet. Begrenset datagrunnlag for nytteverdiene ved progrediert sykdom, fallende svarprosent over tid, og manglende data om ikke-responder kan sannsynligvis føre til overestimering av nytteverdiene.

Incyte anvender *stepwise covariate selection* til å identifisere kovariater som inkluderes i modellen (Appendix 2). Selv om denne metoden er pragmatisk, baserer den seg primært på statistiske kriterier og

kan derfor ekskludere variabler som er klinisk viktige eller nødvendige for å kontrollere for konfunderende faktorer. DMP vurderer i tillegg at *stepwise covariate selection* øker risikoen for overtilpasning, ved at modellen tilpasses tilfeldige variasjoner og støy i det aktuelle datasettet fremfor underliggende sammenhenger. Videre innebærer *stepwise covariate selection* gjentatte tester av statistisk betydning for variablene, noe som øker risikoen for falskt positivt funn, der variabler feilaktig inkluderes i modellen.

Incyte inkluderer følgende kovariater i modellen: progresjonsstatus, baseline-nytteverdi, antall tidligere behandlingslinjer og tid siden siste kreftbehandling. DMP vurderer de valgte kovariatene som er inkludert i Incyte sin modell som relevante. Sensitivitetsanalyser med en mer begrenset modell og en full modell endrer ikke koeffisienten for PD-tilstanden.

Nyttevektene er lavere enn nyttevekten for generell befolkningen på 64 år, noe som indikerer at en øvre begrensning basert på nyttevekten for generell befolkning ikke er nødvendig. Ved 64 års alder er nytteverdien i den generelle norske befolkningen 0,885. Dette er såvidt høyere enn nytteverdien for progresjonsfrie pasienter, noe DMP anser som rimelig basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. DMP anser samtidig at en forskjell i nyttevektene på 0,034 mellom progresjonsfrie og progredierte pasienter er rimelig.

Selv om analysen har enkelte metodologiske begrensninger, vurderer DMP at datagrunnlaget og modelltilnærmingen samlet sett er akseptable, samtidig som at nyttevektene fremstår som konsistente med kliniske forventninger. DMP aksepterer derfor bruken av de rapporterte nyttevektene.

DMP godtar metoden Incyte har anvendt for å summere QALY-nedgangene, som benyttes i nyttetapsberegninger knyttet til bivirkninger, og bruke dem som en engangsnedgang i den første modellsyklusen. DMP aksepterer nyttetapberegningene da dette ikke påvirker resultatene mye.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar hvordan livskvalitet ble målt og analysert i inMIND-studien, og hvordan nyttevekter er beregnet og implementert i den helseøkonomiske analysen. Beregning av nyttetap knyttet til bivirkninger er akseptert.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Incyte sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Incyte har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av tafasitamab + R² og R². DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå.

Kostnader for anskaffelse og administrasjon av legemidler for tafasitamab + R² og R² ble beregnet for pasienter som mottok behandling i hver arm av modellen. Kostnadene ble beregnet per behandlingskomponent, basert på TTD observert i inMIND, det planlagte doserings- og administrasjonsregimet, samt relevante anskaffelseskostnader.

Ettersom flere styrker og pakningsstørrelser var tilgjengelige for flere av behandlingene i hvert regime, har Incyte anvendt prisene for den laveste tilgjengelige prisen per mg på tvers av alle tilgjengelige styrker og pakningsstørrelser.

I grunnanalysen ble legemiddelsvinn antatt for alle behandlinger som ble administrert intravenøst, noe som innebærer at et helt hetteglass ville bli brukt når det ble åpnet, uten å hensynta deling av hetteglass. Denne

antakelsen ble brukt for alle injeksjonsbaserte behandlinger i modellen. For legemidler med dosering basert på enten kroppsoverflate eller vekt, ble *Method of Moments*-metoden anvendt for å estimere gjennomsnittlig antall hetteglass som kreves per dose. For lenalidomid ble 20 mg-pakningen brukt og ansett som den mest effektive basert på doseringsplanen. Dette tillot kostnaden for en hel pakning med lenalidomid (21 tabletter) å bli belastet per syklus, og dermed eliminere potensielt svinn. For rituximab, hvor flere styrker og pakningsstørrelser var tilgjengelige, ble enhetskostnader basert på den laveste tilgjengelige prisen per mg.

Tabell 16. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP ekskludert mva. (kilde: Incyte). Tabellen er korrigert av DMP. Det foreligger forhandlende rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene.

Legemiddel	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse og administrasjonsform	Kostnad per pakning (AUP ekskludert mva. NOK)
Tafasitamab	121344	200 mg	Ett hetteglass med pulver (IV)	8 634,16
Lenalidomid	598022	20 mg	21 tabletter (oral)	1492,64*
Rituksimab	137019	500 mg	Ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske (IV)	8 027,84

*Legemiddelkostnad er korrigert av DMP

Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. (kilde: Incyte sin helseøkonomiske modell)

Behandling	Dose (mg) per administrasjon	Relativ dose-intensitet (RDI)	Antall administrasjoner per behandlingssyklus
Tafasitamab + R²			
Tafasitamab	923	97,47%	4
Tafasitamab	923	80,89 %	2
Lenalidomid	20	79,71 %	21
Rituksimab	699	100 %	4
Rituksimab	699	94,18 %	1
R²			
Lenalidomid	20	84,16 %	21
Rituksimab	699	100 %	4
Rituksimab	699	93,2 %	1

*Oppdatert av DMP etter endring av enhetskostnad for Lenalidomide

DMPs vurdering

DMP aksepterer beregningen av legemiddelkostnaderler for tafasitamab + R² og R², samt beregningen av legemiddelsvinn for alle injeksjonsbaserte behandlinger. For legemidler med dosering basert på

kroppsoverflate eller kroppsvekt har Incyte estimert gjennomsnittlig antall hetteglass som kreves per dose ved bruk av *method of moments*-metoden. DMP vurderer at bruk av denne metoden er en hensiktsmessig tilnærming for å estimere gjennomsnittlig antall hetteglass per dose. DMP støtter antakelser om svinn for lenalidomid. Videre anser DMP det som rimelig å inkludere laveste tilgjengelige pris per mg for rituksimab. Når det gjelder relativ doseintensitet, anser DMP denne som rimelig for hvert legemiddel, da det samsvarer med doseintensiteten rapportert i inMIND-studien. Enhetskostanden for lenalidomid endres av DMP fra 63 090 NOK til oppdatert pris på 1865,8 NOK.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Incyte men oppdaterer enhetskostnaden for lenalidomid.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Incyte tar i sin modell utgangspunkt i inMIND og antar at alle pasienter får forbehandling, samt at 13,19 % i intervensjonsarmen og 28,36 % i komparatorarmen vil motta påfølgende behandling. Dette utgjør 53,73 % respektive 62,90 % av pasientene som har progrediert i hhv. Intervensjons og komparatorarmen. Kostnader relatert til påfølgende behandling er modellert av Incyte som en engangskostnad ved starten av den helseøkonomiske analysen, basert på andelen pasienter som hadde mottatt påfølgende terapi.

Forbehandling

I Incyte sin grunnanalyse fikk alle pasienter allopurinol 100 mg én gang daglig som forebyggende behandling mot tumorlysesyndrom i løpet av den første uken av behandlingen, i samsvar med preparatomtalen for lenalidomid. Incyte har hentet enhetskostnadene fra Legemiddelsøk-databasen til DMP og er presentert i Tabell 19.

Tabell 18. Dosering av forbehandling (kilde: Incyte)

Forbehandling	Dose anbefalt i preparatomtalen (mg)	Dose brukt i klinisk praksis (mg)	Dose per administrasjon (mg) –verdien brukt i modellen	Kilde
Allopurinol	100 mg/dag	100 mg/dag	100 mg	SmPC og inMIND

Tabell 19. Enhetskostnader av legemidler til forbehandling (kilde: Incyte)

Legemiddel	varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP ekskludert mva. pr. pakning (NOK)	Kilde
Allopurinol (Allopur)	115683	100 mg	100 tabletter	85,84	Legemiddelsøk

Påfølgende behandling

Påfølgende behandlinger som blir benyttet i Incyte sin helseøkonomiske analyse er utarbeidet basert på de som ble brukt i inMIND-studien, behandlingsretningslinjer for follikulært lymfom og en horisontskanning av andre potensielle behandlingsalternativer. Nordiske kliniske eksperter konsultert av Incyte bekreftet at de påfølgende behandlingene samsvarer med nordisk klinisk praksis. Denne listen inkluderer kjemoterapi og immunterapi (Tabell 20).

I Incyte sin helseøkonomiske analyse ble fordelingen til påfølgende behandlingsregimer basert på innspill fra en norsk «key opinion leader» (KOL), og Incyte antar at denne er den samme uavhengig av initial behandling. Gjennomsnittlig varighet av hver påfølgende behandling ble estimert ut fra median PFS hos

pasienter som mottok behandlingen, enten fra en britiske RWE studie basert på reelle data der tilgjengelig, eller fra den respektive pivotale studien når dette var aktuelt.

Tabell 20. Fordeling av påfølgende behandlinger i Incyte sin grunnanalyse (kilde: Incyte)

Påfølgende behandling	Fordeling (%)
O-Benda	26,3 %
R-Benda	26,3 %
R-CHOP	26,3 %
ASCT	5,3 %
Epcoritamab	5,3 %
R ²	10,5 %

Tabell 21. Andel av 2L+ pasienter som mottar påfølgende behandlingslinjer (per syklus-tilnærming, anvendt for nylig progredierte pasienter, kilde: Roche)

Populasjon	3L	Kilde
Tafasitamab+R ²	53,73 %	inMIND 2L+
R ²	62,90 %	inMIND 2L+

Tabell 22. Gjennomsnittlig behandlingstid av påfølgende behandling (Kilde: Incyte)

Påfølgende behandling	Gjennomsnittlig behandlingstid (uker)			
	2L	Kilde	3L	Kilde
O-Benda	110,0	GADOLIN	111,0	GADOLIN
R-Benda	77,2	BRB	77,2	BRB
R-CHOP	94,0	UK real-world study	34,1	UK real-world study
ASCT	NA	NA	NA	NA
Radioterapi	NA	NA	NA	NA
R ²	63,1	inMIND	63,1	inMIND

Tabell 42 i Appendiks 3 viser en oversikt over hvilke legemidler, doser og doseringsfrekvenser for hvert behandlingsregime som ble brukt i Incyte sin helseøkonomiske analyse. På grunn av mangel på tilgjengelige data benytter Incyte en RDI på 100 % for alle påfølgende behandlinger. Ettersom flere styrker og pakningsstørrelser var tilgjengelige for flere av behandlingene i hvert regime, tilsvarer prisene som er brukt i modellen den laveste tilgjengelige prisen per mg på tvers av alle tilgjengelige styrker og pakningsstørrelser.

I tillegg til kjemoterapi og immunterapi inkluderer Incyte i grunnanalysen at pasienter også kan motta autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Allo-SCT og strålebehandling inngår i Incyte sin helseøkonomiske modell, men Incyte har ettersendt en oppdatert helseøkonomisk modell hvor de antar at andelen pasienter som mottar disse behandlingene er 0 %, og dermed ikke påvirker resultatene.

Tabell 23. Kostnader for stamcelletransplantasjon og strålebehandling (Kilde: Incyte)

Terapi	Komponenter	Kostnad (NOK)	Kilde
ASCT	Stamcellehøsting	14 147	DRG 2025 (ISF)
	ASCT	287 295	DRG 2025 (ISF)
Allo-SCT	Allo-SCT	1 352 138	DRG 2025 (ISF)
Strålebehandling	Strålebehandling	2 068	DRG 2025 (ISF)

DMPs vurdering

DMP anser det som rimelig å inkludere allopurinol som forbehandling for alle pasienter som har planlagt å motta lenalidomid. Samtidig anser ikke DMP det som reelt at alle pasienter mottar full dose i klinisk praksis. Incyte legger også til grunn en RDI på 100 % for alle påfølgende behandlinger, noe DMP ikke vurderer som realistisk. Likevel velger DMP å beholde en RDI på 100 % for både forbehandling og påfølgende behandling, ettersom endring i RDI for påfølgende behandling har liten innvirkning på resultatene.

Når det gjelder andelen pasienter som mottar påfølgende behandling, legger Incyte til grunn data fra inMIND studien, der 53,73 % av pasientene i intervensjonsarmen og 62,9 % i komparatorarmen mottok påfølgende behandling etter progresjon. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget vurderer at denne andelen er noe lavere enn forventet i norsk klinisk praksis, der majoriteten (60 % - 90 %) mottar påfølgende behandling sett over et livstidsperspektiv. Basert på dette, endrer DMP andelen pasienter som mottar påfølgende behandling til 80 % i begge armer. (Tabell 24).

Tabell 24. Andel av 2L+ pasienter som mottar påfølgende behandlingslinjer i DMPs hovedanalyse (per syklus-tilnærming, anvendt for nylig progredierte pasienter)

Populasjon	3L
Tafasitamab+R ²	80 %
R ²	80 %

Den foreslåtte fordelingen av påfølgende behandlinger mellom ulike regimer vurderes av én fagekspert som vanskelig å validere, men vedkommende anser likevel at de mest aktuelle behandlingsalternativene er representert i Incytes modell. Den andre fageksperten vurderer at eporitamab, som nylig er innført i Norge, vil få økende anvendelse, og anslår at om lag 50 % av pasientene i tredje behandlingslinje (3L) på sikt vil motta denne behandlingen. R-benda og O-benda (anslått til 26, 3 % hver i Incyte sin analyse) forventes benyttet i liten grad i 3L, blant annet fordi disse regimene ofte er brukt tidligere i behandlingsforløpet, og fordi det kan være ønskelig å bevare T-cellefunksjon dersom senere behandling med eporitamab eller CAR-T (dersom godkjent) blir aktuelt. Samlet vurderes andelen for disse regimene i norsk klinisk praksis å ligge under 10 %.

Dersom kjemoterapi benyttes i 3L, vurderes R-CHOP som et mer aktuelt alternativ (for opptil 20-25 %), forutsatt at dette ikke er gitt tidligere. Andelen pasienter aktuelle for ASCT antas å være lav og hovedsakelig begrenset til POD24-pasienter. Idelalisib brukes i liten grad i Norge på grunn av toksisitet, mens firmaets estimat for bruk av R² i 3L vurderes som rimelig.

Basert på ovenstående endrer DMP fordelingen av hver type påfølgende behandling som er lagt til grunn i Incyte sin grunnanalyse, se Tabell 25. DMP vurderer også at kostnader knyttet til påfølgende behandling bør modelleres per syklus fremfor som en engangskostnad, og DMP justerer dermed modellen i tråd med dette.

Tabell 25. Fordeling av påfølgende behandlinger i DMPs hovedanalyse

Påfølgende behandling	Fordeling (%)
O-Benda	5 %
R-Benda	5 %
R-CHOP	24 %
ASCT	5,5 %
Epcoritamab	50 %
R ²	10,5 %

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger til grunn de samme påfølgende behandlingene som Incyte, men justerer både andelen pasienter som mottar påfølgende behandling og fordelingen mellom behandlingene basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. Samtidig endrer DMP at kostnader knyttet til påfølgende behandling beregnes per syklus.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader inkludert i Incyte sin grunnanalyse er presentert i Tabell 26. Alle intravenøse administrasjoner ble antatt av Incyte å bli utført i en poliklinisk setting. I modellen er administrasjonskostnader implementert som syklusspesifikke kostnader, der det for hvert legemiddel beregnes en administrasjonskostnad i hver enkelt syklus.

Tabell 26. Administrasjonskostnader (kilde: Incyte)

Administrasjon	Enhetskostnad (NOK)	Beskrivelse	Kilde
Oral	0		Antakelse
IV kompleks (første)	3 665	Administrasjon - Intravenøs	NoMA
IV kompleks/enkel (påfølgende)	3 665		
Administrasjon for innlagte pasienter	3 665	Brukes til CAR T-betinget kjemoterapi. Administrasjon – Intravenøs	
IV enkel (første)	3 665	Administrasjon - Intravenøs	
Intensivavdeling (ICU)	40 101,64	Brukes for CRS-kostnadsberegning. DRG 2025, 410X Medikamentell kreftbehandling av innlagte pasienter	DRG 2025 (ISF)

DMPs vurdering

DMP vurderer Incyte sine antakelser om administrering av legemidlene som rimelige, men oppdaterer enhetskostnadene til 2025-nivå, fra 3 665 NOK til 3 778 NOK. Imidlertid endrer DMP kostnaden for intensivavdeling til korrekt nivå i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase, fra 40 102 NOK til 62 189 NOK. DMP godtar utregningen av administrasjonskostnader for induksjonsbehandling og påfølgende

behandling, forutsatt at beregningen for påfølgende behandling oppgis per syklus, slik DMP endrer til i kapittel 3.7.2.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Incyte, men endrer enhetskostnaden for intensivavdeling og intravenøs administrering til korrekt nivå.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Incyte inkluderer i grunnanalysen Grad 3+ legemiddelrelaterte bivirkninger som forekom hos minst 2 % av pasientene i hver behandlingsarm i inMIND-studien. Mindre alvorlige bivirkninger og bivirkninger som forekom hos færre enn 2 % av pasientene ble ikke inkludert ettersom Incyte anser deres påvirkning på de inkrementelle kostnadene som ubetydelig. Enhetskostnadene for de inkluderte bivirkningene er presentert i Tabell 27 og ble anvendt på de rapporterte forekomstene av bivirkninger som engangskostnader i den første syklusen av den helseøkonomiske analysen.

Tabell 27. Kostnader knyttet til bivirkninger

Bivirkninger	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Akutt nyreskade	81 781	DRG 2025 (ISF)
Anemi	3 972	Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025
COVID-19	2 352	DMP - Enhetskostnadsdatabase, 2 timer lege (spesialist), 2024
COVID-19 pneumoni	49 297	Antatt å være lik pneumoni
Febril nøytropeni	16 868	Antatt å være lik nøytropeni
Nøytropeni	16 868	Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025
Redusert nøytrofilitall	2 352	DMP - Enhetskostnadsdatabase, 2 timer lege (spesialist)
Pneumoni	49 297	DRG 2025 (ISF)
Feber (pyreksi)	972	DMP - Enhetskostnadsdatabase, 1 time lege (Allmennpraktiserende)
Trombocytopeni	16 868	DRG 2025 (ISF)

DMPs vurdering

DMP vurderer at utvalget av bivirkninger som inngår i analysen er rimelig basert på de innspill fra de medisinske fagekspertene, og aksepterer at COVID-19-relaterte bivirkninger er ekskludert fra grunnanalysen. Kostnadene knyttet til bivirkninger fremstår som rimelige, eller har begrenset innvirkning på analysens resultater. DMP legger derfor de rapporterte enhetskostnadene for bivirkninger til grunn i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Incyte.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Frekvensen av helseressursbruk brukt i Incyte sin helseøkonomiske modell er presentert i Tabell 28, mens kostnader knyttet til sykdomshåndtering og overvåking er presentert i Tabell 43 i Appendiks 3.

Helseressursbruk ble anvendt separat for PFS- og PD-tilstandene og ble antatt å være uavhengig av mottatt behandling. For utregning av kostnad knyttet til ressursbruk per modellsyklus har Incyte ganget frekvensen per uke med enhetskostnaden for den aktuelle ressursbruken.

Kostnader knyttet til helseressursbruk er 1 712 NOK per modellsyklus for pasienter med progresjonsfri sykdom, og 2 900 NOK per modellsyklus for pasienter med progrediert sykdom. Dette gir kostnad på 339 252 NOK for pasienter som er progresjonsfri, og 1 334 975 NOK for pasienter som har progrediert.

Tabell 28. Frekvens av helseressursbruk fra britisk real-world-studien basert på progresjonsstatus, 2L+, anvendt i Incyte sin helseøkonomiske analyse (kilde: Incyte)

Helseressursbruk	Frekvens, per pasientår	
	Progresjonsfri	Progrediert
Innleggelser: Innleggelser/overnattinger	1,08	1,93
Innleggelser: Dagpasienter	2,97	4,76
Innleggelser: Akuttinnleggelser	0,37	0,53
Innleggelser: Intensivavdelingsopphold	0,00	0,00
Polikliniske besøk: Hematologi eller onkologi	2,22	4,02
Polikliniske besøk: Ikke-spesialist	0,08	0,11
Besøk på akuttmottak	0,69	0,63
Sykdomsdiagnose og overvåking: PET- eller CT-skanninger	0,60	0,93
Sykdomsdiagnose og overvåking: MR	0,08	0,10
Sykdomsdiagnose og overvåking: Ultralyd	0,21	0,47
Sykdomsdiagnose og overvåking: Røntgen	0,08	0,15
Sykdomsdiagnose og overvåking: Blodprøver	1,06	2,33
Sykdomsdiagnose og overvåking: Vevsprøve/biopsi	0,11	0,31
Sykdomsdiagnose og overvåking: Uspesifisert radiologi	0,76	1,01
Sykdomsbehandling: Strålebehandling	0,63	0,84
Blodtransfusjoner: Blodprodukttransfusjon/uspesifisert blodtransfusjon	0,10	0,35
Blodtransfusjoner: Plateinfusjon	0,04	0,16

DMPs vurdering

På bakgrunn av innspill fra de medisinske fagekspertene vurderer DMP de inkluderte ressursene og den forutsatte bruksfrekvensen som rimelig. Videre godtar DMP beregningen av kostnader knyttet til ressursbruk som Incyte har lagt til grunn. Når det gjelder enhetskostnader knyttet til ressursbruk er det flere av ressursene som har begrenset innvirkning på resultatene, og DMP beholder derfor disse enhetskostnadene. For ressursene som har innvirkning på resultatene vurderer DMP enhetskostnadene som rimelige.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som Incyte. DMP oppdaterer imidlertid enhetskostnaden for innleggelse med overnatting.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til livets slutfase

I grunnanalysen inkluderer Incyte en engangskostnad for livets slutfase for pasienter ved dødsfall. Kostnaden for livets slutfase ble satt til 71 684,26 NOK.

Pasienttid og transport kostnader

Pasientens og omsorgspersonens tid ble fastsatt ved bruk av en felles sats for fritid. Verdien av fritid ble satt til 295 NOK per time, og transportkostnader for en tur-retur ble satt til 1 805 NOK. Pasienttid og transportkostnader ble inkludert i den helseøkonomiske modellen som anvendt som per-syklus kostnader for både intervensjonen og komparatoren i perioder med aktiv behandling.

For tafasitamab + R² ble pasienttid og transportkostnader beregnet basert på besøksfrekvenser fra UK RWE-studien og TLV Lunsumio-data, hvor begge datakildene viser at frekvenser for en hematologisk innleggelse med overnatting antas å vare i 24 timer, og et poliklinisk hematologibesøk varer i 3 timer. Transportkostnader for en tur-retur ble anvendt for hvert besøk.

Når det gjelder behandlingsrelatert tid som ble brukt i analysen, ble det antatt at den første infusjonen av rituksimab tar 5 timer, mens påfølgende infusjoner tar 3,25 timer, som rapportert på det offisielle produkts nettsted. For tafasitamab ble det antatt at den første infusjonen krever 2,5 timer, og påfølgende infusjoner 1,5 timer.

DMPs vurdering

Enhetskostnaden for livets slutfase er ikke oppdatert til 2025-prisnivå. I tråd med DMP sin enhetskostnadsdatabase justeres dermed enhetskostnaden for livets slutfase til 81 044 NOK. Tilsvarende er verdien av fritid oppdatert til 334 NOK per time, mens transportkostnadene er justert til 1 780 NOK i henhold til 2025-nivå.

Besøksfrekvensene og de behandlingsrelaterte tidene Incyte har anvendt i den helseøkonomiske modellen vurderes av DMP som rimelige.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Incyte, men oppdaterer til korrekte enhetskostnader for livets slutfase, fritid og transport.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 29. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tafasitamab (+ R ²)	R ²	Differanse
Kostnader ved PFS	2 219 405	852 784	1 366 622
Kostnader ved PD	989 828	983 071	6 757
Totale kostnader (NOK)	3 257 907	1 890 885	1 367 022
PFS	2,867	1,673	1,194
PD	4,840	4,222	0,618
Totale QALYs	7,707	5,894	1,813
PFS	3,280	1,909	1,371
PD	5,882	5,079	0,803
Totale leveår	9,162	6,988	2,174
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	754 164		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	628 929		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Incyte sin analyse bortsett fra følgende:

- Framskrivning av PFS endres fra avhengig modellering til uavhengig modellering med log-logistisk
- Framskrivning av OS endres fra avhengig gamma funksjon til avhengig log-logistisk funksjon
- «Treatment waning» inkluderes for OS, med start av avtakende effekt ved måned 28
- Kostnad per pakning for lenalidomid oppdateres fra 63 090 NOK til 1865,8 NOK
- Beregningen av kostnader for påfølgende behandling endres fra å inkluderes som en engangskostnad til å inkluderes per behandlingssyklus
- Fordeling av påfølgende behandlinger endres til fordelingen de medisinske fagekspertene har gitt innspill på

- Andel pasienter som mottar påfølgende behandling endres til andelen de medisinske fagekspertene har gitt innspill på
- Enhetskostnader for innleggelse på intensivavdeling, livets slutfase, fritid, transport tur-retur, innleggelse med overnatting, og IV administrasjon korrigeres

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Incyte sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 30. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Incyte sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Incyte sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i Incyte sin grunnanalyse				1,813 1 367 022	754 164
Framskrivning PFS	Avhengig modellering med log-logistisk funksjon	Uavhengig modellering med log-logistisk funksjon	3.6.1.1	1,80 (-0,012) 1 388 586 (+21 564)	770 968 (+16 804)
Framskrivning OS	Avhengig modellering med gamma funksjon	Avhengig modellering med log-logistisk funksjon	3.6.1.2	1,491 (-0,321) 1 307 886 (-59 136)	876 916 (+122 751)
«Treatment waning»	Inkluderer ikke «treatment waning»	Inkluderer «treatment waning» fra måned 28	3.6.1.2	0,776 (-1,036) 1 175 379 (-191 643)	1 514 397 (+760 232)
Kostnad per pakning for lenalidomid	63 090 NOK	1865,8 NOK	3.7.1	1,813 (0) 1 366 706 (-316)	753 990 (-174)
Metode for utregning av påfølgende behandling	Engangskostnad	Per syklus	3.7.2	1,813 (0) 1 438 532 (+71 510)	793 615 (+39 451)
Fordeling av de ulike type påfølgende behandlinger	Basert på klinikere benyttet av Incyte	Basert på innspill fra medisinske eksperter rekruttert til saken av RHFene	3.7.2	1,813 (0) 1 212 748 (-154 274)	669 054 (-85 111)
Andel pasienter som mottar påfølgende behandling	Basert på inMIND studien	Basert på innspill fra medisinske eksperter rekruttert av RHFene	3.7.2	1,813 (0) 1 481 789 (+114 767)	817 479 (+63 315)
Enhetskostnader	Enhetskostnad for: Innleggelse på intensivavdeling: 40 102 livets slutfase: 71 684 fritid: 295 per time transport tur-retur: 1805 Innleggelse m. overnatting: 21 527,96 Administrasjon IV: 3665	Enhetskostnad for: Innleggelse på intensivavdeling: 62 189 livets slutfase: 81 044 fritid: 334 per time transport tur-retur: 1780 Innleggelse m. overnatting: 22 193 Administrasjon IV: 3778	3.7.3 3.7.4 3.7.7	1,813 (0) 1 371 556 (+4 534)	756 666 (+2 502)

Resultater fra DMPs hovedanalyse

Tabell 31. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tafasitamab (+ R ²)	R ²	Differanse
Kostnader ved PFS (NOK)	1 815 323	483 443	1 331 881
Kostnader ved PD (NOK)	2 101 807	2 156 729	-54 923
Totale kostnader (NOK)	3 971 879	2 698 204	1 273 675
QALYs PFS	2,637	1,742	0,895
QALYs PD	5,110	5,151	-0,041
Totale QALYs	7,747	6,893	0,854
Leveår PFS	3,012	1,989	1,023
Leveår PD	6,219	6,245	-0,026
Totale leveår	9,231	8,235	0,997
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 491 632		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 278 129		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om tafasitamab + R² skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser, eller som illustrerer sensitiviteten og betydningen av alternative forutsetninger.

Tabell 32. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring fra hovedanalyse)	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				0,854 1 273 675	1 491 632	9,1
1	Framskrivning av OS	«Treatment waning» fra måned 28	Igjen avtagende behandlingseffekt	1,480 (+0,626) 1 389 954 (+116 279)	939 205 (-552 427)	9,1 (0)
2	Framskrivning av OS	«Treatment waning» fra måned 28	Avtagende behandlingseffekt ved år 5	1,135 (+0,281) 1 325 454 (+51 779)	1 167 497 (-324 135)	9,1 (0)
3	Framskrivning av OS	Avhengig log- logistisk	Avhengig gamma	0,765 (-0,089)	1 643 477 (+151 845)	11,1 (+2)

				1 256 603 (-17 072)		
4	Tidshorisont	40 år	10 år	0,529 (-0,325) 1 197 902 (-75 773)	2 262 748 (+771 116)	Ikke oppgitt grunnet avgrenset tidshorisont

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. Framskrivning av OS uten avtagende behandlingseffekt

Dette scenarioet tester effekten av å ikke inkludere «treatment waning». Dette reflekterer et mulig scenario, der effekten av tafasitamab + R² opprettholdes etter avsluttet behandling. Inkrementell QALY øker med ca. 0,6 og kostnad øker med omtrent 120 000 NOK. Dette reduserer IKER med omtrent 550 000 NOK.

2. Framskrivning av OS med avtagende behandlingseffekt fra år 5

Dette scenarioet tester effekten av å forsinke "treatment waning" til år 5, i stedet for måned 28. Inkrementell QALY øker med ca. 0,3 og kostnad øker med omtrent 50 000 NOK. Dette reduserer IKER med omtrent 320 000 NOK.

3. Framskrivning av OS med avhengig gamma-funksjon

Dette scenarioet tester effekten av å bruke gamma-funksjonen for framskrivning av OS, i stedet for log-logistisk funksjon. Gamma-funksjonen gir en mer pessimistisk framskrivning av overlevelse. Inkrementell QALY reduseres med ca. 0,09 og kostnad reduseres med omtrent 20 000 NOK. Dette øker IKER med omtrent 150 000 NOK.

4. Tidshorisont på 10 år

Dette scenarioet tester effekten av å redusere tidshorisonten fra 40 år til 10 år, som følge av usikkerheten knyttet til langsiktige langtidsframskrivinger. Inkrementell QALY reduseres med ca. 0,33 og kostnad reduseres med omtrent 80 000 NOK. Dette øker IKER med omtrent 770 000 NOK.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med R². DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet. Ved beregningen av APT benytter DMP samme alder som den Incyte benytter i grunnanalysen, med en alder på 64,2 år.

Tabell 33. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	64,2
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	9,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	9,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for tafasitamab + R² sammenlignet med R², basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1 492 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 278 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere som har stor innvirkning på IKER er «treatment waning», framskrivning av overlevelse, og tidshorisont.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med tafasitamab + R², ved residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL, grad 1–3a) etter minst én tidligere systemisk behandling i Norge

Incyte anslår at 21 pasienter årlig (i år 5) vil kunne være aktuelle for behandling (basert på en antatt markedsandel på 25 %). De medisinske fagekspertene rekruttert til metodevurderingen, anslår at om lag 40 - 60 pasienter årlig vil falle inn under indikasjonen for tafasitamab i Norge. Andelen som vil behandles med tafasitamab + R² er usikker, men det anslås at om lag 25 % - 50 %, dvs. 10 – 30 pasienter årlig, vil kunne være aktuelle for behandling. Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 21 pasienter årlig vil få behandling med tafasitamab + R² dersom tafasitamab + R² innføres, se Tabell 34.

Tabell 34. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med tafasitamab + R ² , dersom tafasitamab + R ² blir innført	21	21	21	21	21
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med R ² , dersom tafasitamab + R ² blir innført	29	29	29	29	29
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med R ² , dersom tafasitamab + R ² IKKE blir innført	50	50	50	50	50

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 35. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for tafasitamab + R² og R², Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafasitamab + R ²	1 761 570	397 918	281 547	170 892	104 164
R ²	706 175	421 146	189 082	93 844	52 461

5.3 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 34, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 35.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 36.

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tafasitamab + R² til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) (grad 1-3a) etter minst én tidligere systemisk behandling (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tafasitamab + R² blir innført	57 472 028	78 041 548	89 437 407	95 747 623	99 456 439
tafasitamab + R² blir ikke innført	35 308 729	56 366 044	65 820 124	70 512 320	73 135 359
Budsjettvirkning av anbefaling	22 163 299	21 675 504	23 617 283	25 235 303	26 321 079

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 26 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. agency Em. Preparatomtale 2026 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_no.pdf.
2. Kreftregisteret ved Folkehelseinstituttet. Årsrapport 2024: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2025.
3. Helsedirektoratet. Lymfekreft – handlingsprogram - Nasjonal faglig retningslinje. 2025.
4. Agency EM. Assessment report MINJUVI. 2025.
5. Kaseb HA, Muhammad Ashar; Gasalberti, David P.; Koshy, Nebu V. Follicular Lymphoma. 2024.
6. Alfredo Rivas-Delgado LM, Miriam Moreno-Velázquez, Olga García, Ferran Nadeu, Pablo Mozas, Ivan Dlouhy, Tycho Baumann, Jordina Rovira, Blanca González-Farré, Antonio Martínez, Olga Balagué, Julio Delgado, Neus Villamor, Eva Giné, Elías Campo, Juan M. Sancho-Cía og Armando López-Guillermo. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. 2018.
7. Batlevi CL SF, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Caron PC, Falchi L, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Joffe E, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Owens C, Palomba LM, Straus DJ, von Keudell G, Zelenetz AD, Seshan VE, Younes A. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. 2020.
8. Cancercentrum R. Indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi - Nationellt vårdprogram. 2026.
9. Kalashnikov I RT, Tanskanen T, Viisanen L, Malila N, Jyrkkio S, Leppä S. Transformation and causes of death in follicular lymphoma: A Finnish nationwide population-based study. 2025.
10. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: ID2017_004 - Obinutuzumab (Gazyvaro) til førstelinjehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi - vurdering av innsendt dokumentasjon 2017 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/obinutuzumab-gazyvaro-indikasjon-iii/>.
11. Metoder N. Lenalidomid - Indikasjon VI - Kombinasjonsbehandling med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom 2022 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/lenalidomid-indikasjon-vi/>.
12. Statens legemiddelverk. ID2016_013 - Obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av follikulært lymfom som er refraktært til rituksimab eller rituksimabholdig regime 2017 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/obinutuzumab-gazyvaro-indikasjon-ii-/>.
13. Direktoratet for medisinske produkter. ID2024_084: Eporitamab (Tepkinly) Monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. 2025.
14. Statens legemiddelverk. ID2014_020: Idelalisib (Zydelig) - Indikasjon I - Behandling av refraktært follikulært lymfom. 2015.
15. Biosciences I. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. 2025.
16. Zaffalon Aea. THE BURDEN OF RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA IN ENGLAND: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REAL-WORD TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES. 2025.
17. Leonard JP TM, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. 2019.
18. Sehn LH CN, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben J, Lennard A, Lugtenburg PJ, Dimier N, Wassner-Fritsch E, Fingerle-Rowson G, Cheson BD. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. 2016.
19. Sehn LH TM, Bouabdallah K, Dueck G, Gribben JG, Lugtenburg PJ, Salles GA, Knapp A, Nielsen TG, Liu W, Cheson BD. Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed By Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Gadolin Study. 2019.
20. Leonard JP TM, Zhang H, Nowakowski GS, Izutsu K, Fowler N, Thieblemont C, Zinzani PL, Gkasiadis A, Ahn JR, Gribben JG. Lenalidomide Plus Rituximab for Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: 5-Year Follow-Up and Subgroup Analyses From the Phase III AUGMENT Trial. 2026.

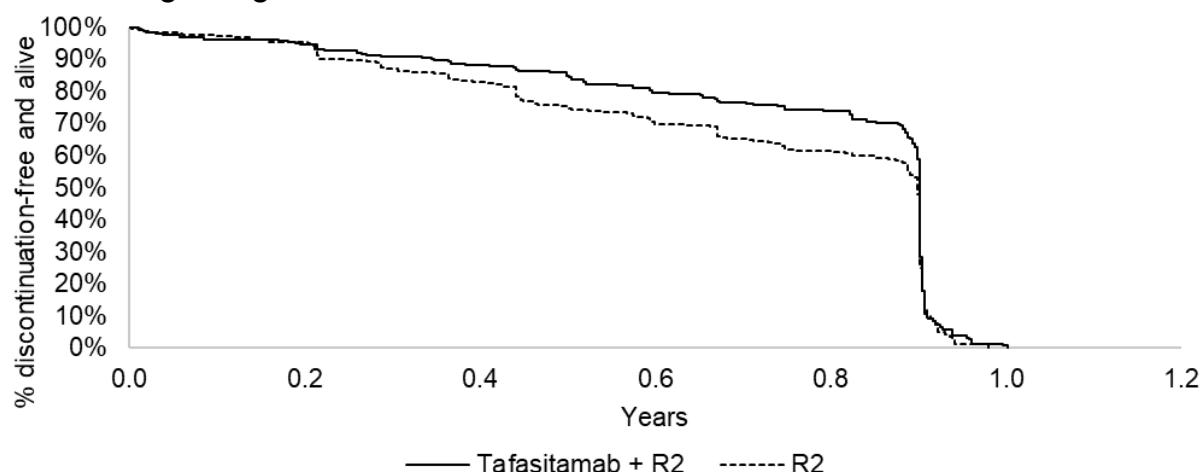
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 37. Dokumentasjon levert av <firma> for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Lever av Incyte
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja. Q-Q plot levert på forespørsel.
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja.
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra InMIND og de ulike parametriske kurvene	Ja.
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra InMIND (for alle parametriserte endepunkter)	Lever på forespørsel.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja.

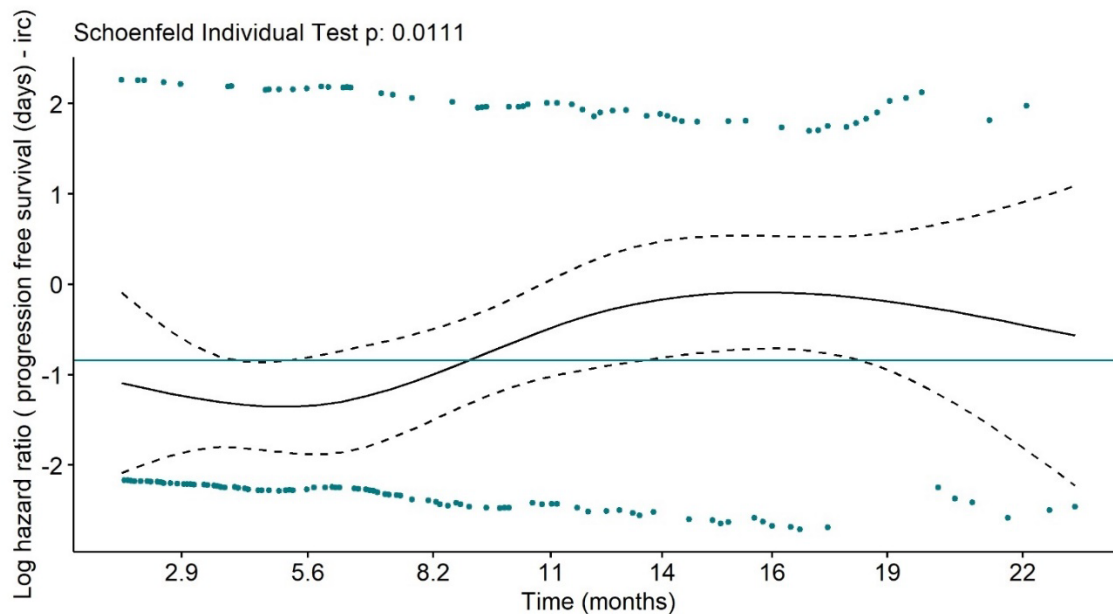
Behandlingsvarighet



Figur 18. Observert Kaplan–Meier kurve ov TTD, 2L+ – tafasitamab + R² versus R²

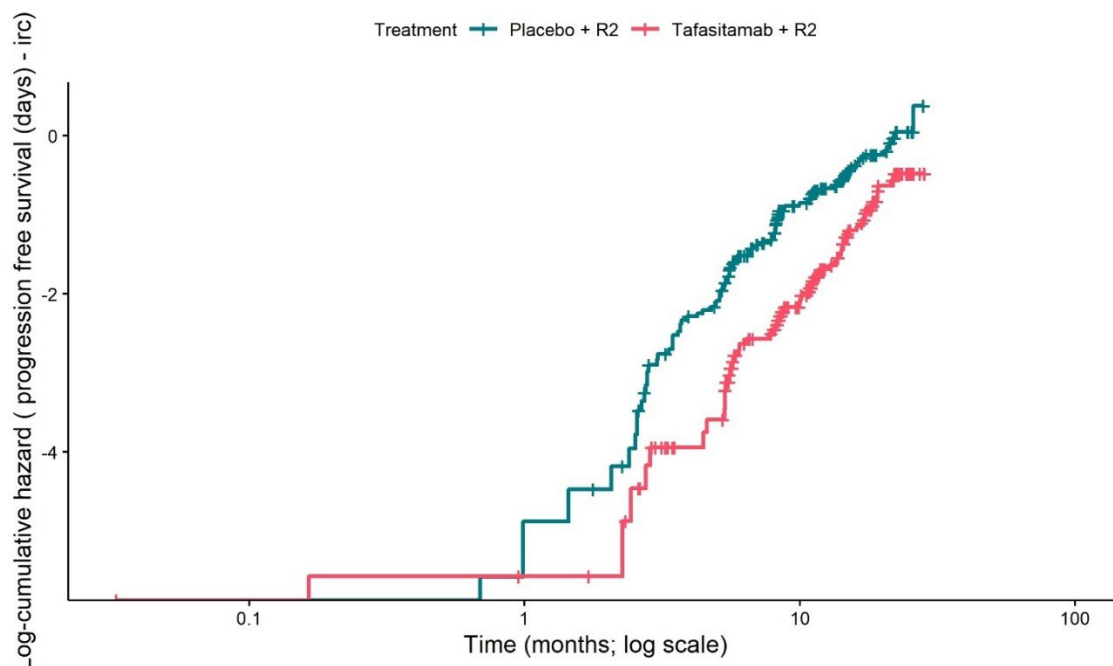
Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Global Schoenfeld Test p: 0.01107



Figur 19. Schoenfeld residual-plot (PFS, 2L+, IRC) – tafasitamab + R² versus R²

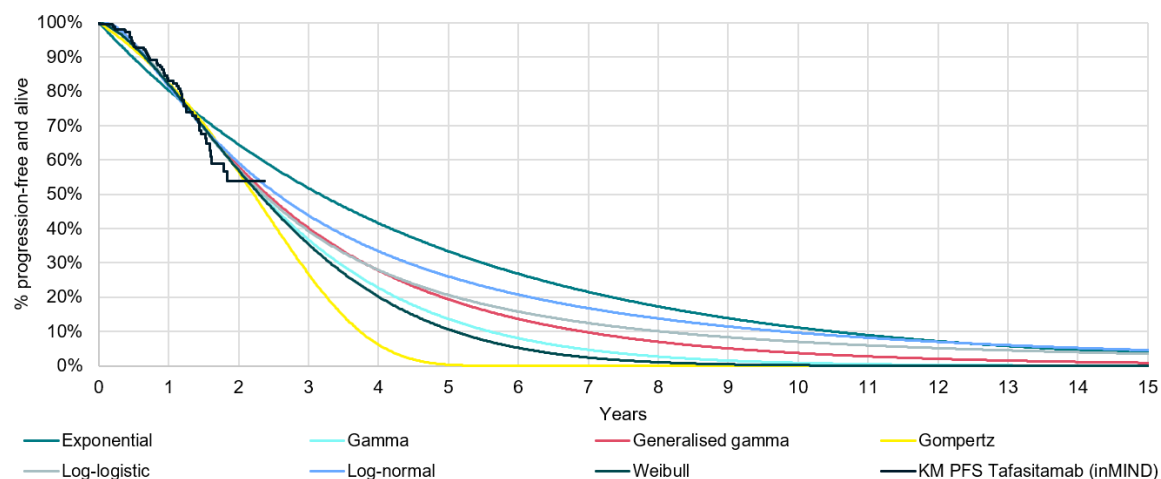
Forkortelser: 2L+, andrelinje eller senere; IRC, Uavhengig Vurderingskomité; PFS, progresjonsfri overlevelse; R², rituksimab + lenalidomid.



Figur 20. Log-kumulativ hasard-plot (PFS, 2L+, IRC) – tafasitamab + R² versus R²

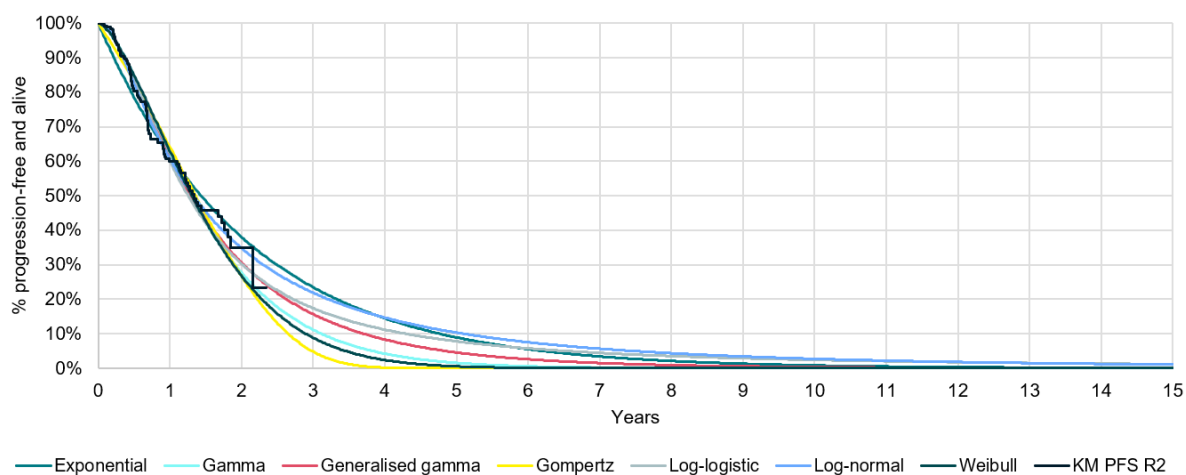
Forkortelser: 2L+, andrelinje eller senere; IRC, Uavhengig Vurderingskomité; PFS, progresjonsfri overlevelse; R², rituksimab + lenalidomid.

Progression-free survival - Tafasitamab+R2 (InMIND) distributions



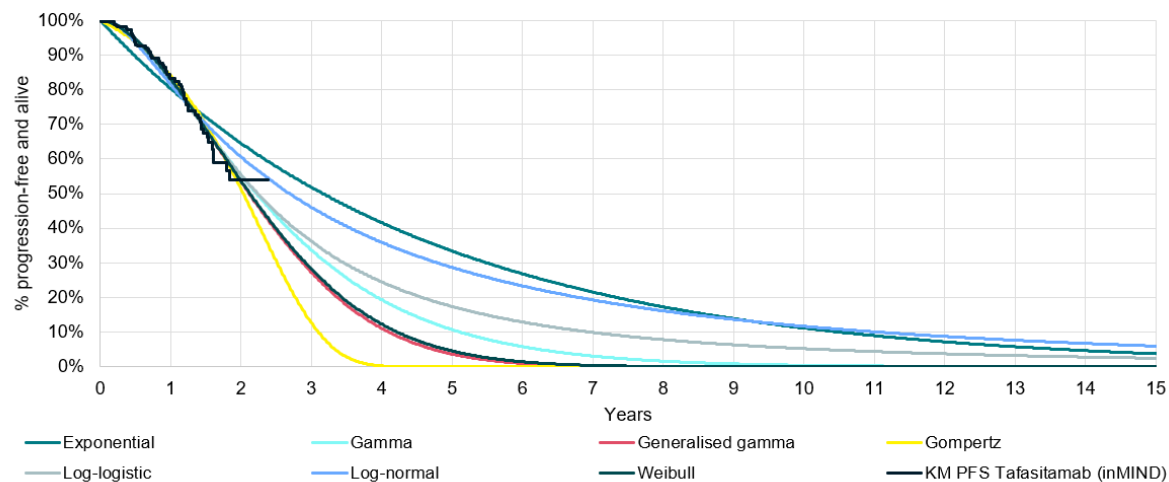
Figur 21. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på avhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R²

Progression-free survival - R2 distributions



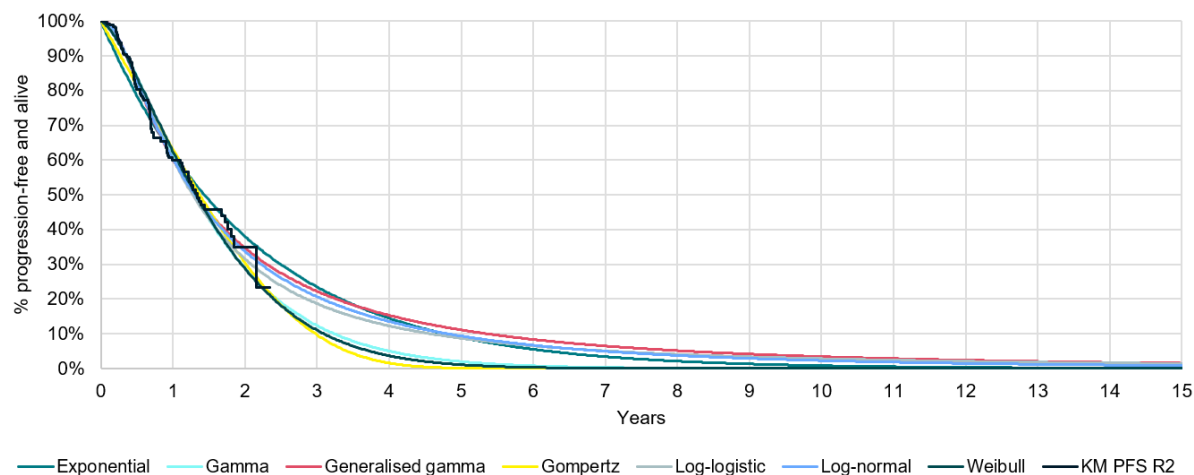
Figur 22. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på avhengige parametriske funksjoner - R²

Progression-free survival - Tafasitamab+R2 (InMIND) distributions

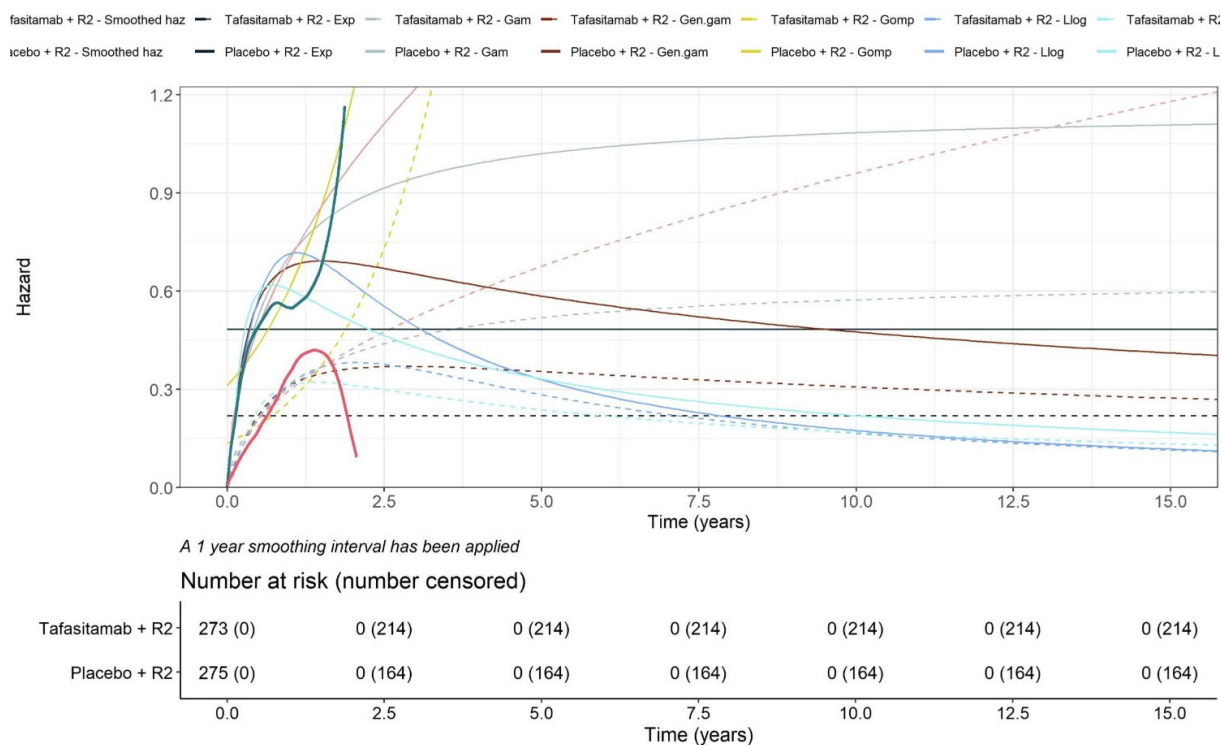


Figur 23. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på uavhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R²

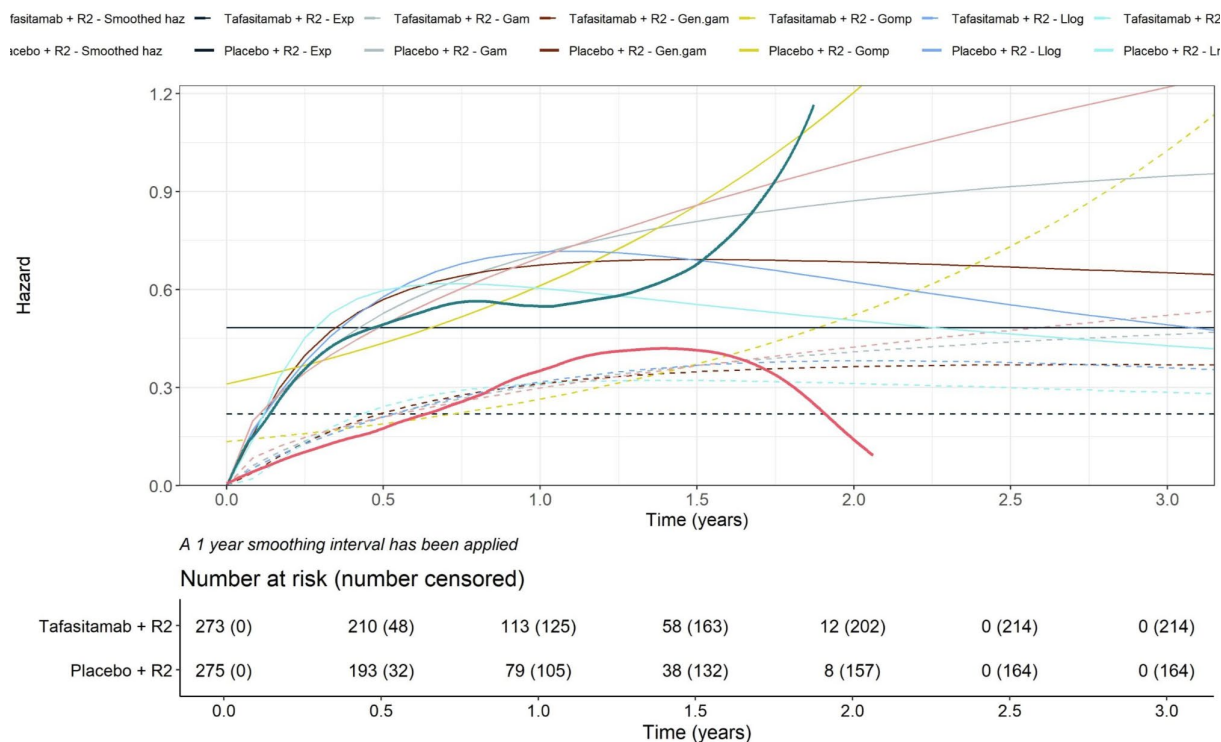
Progression-free survival - R2 distributions



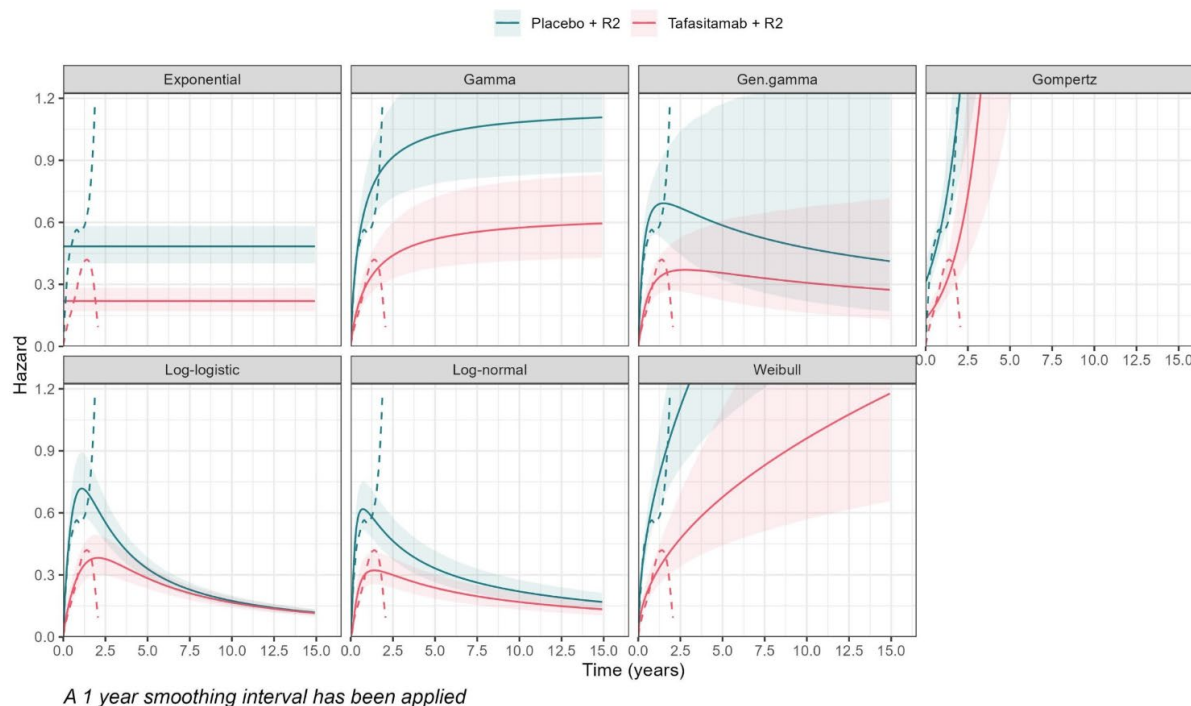
Figur 24. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av PFS basert på uavhengige parametriske funksjoner - R²



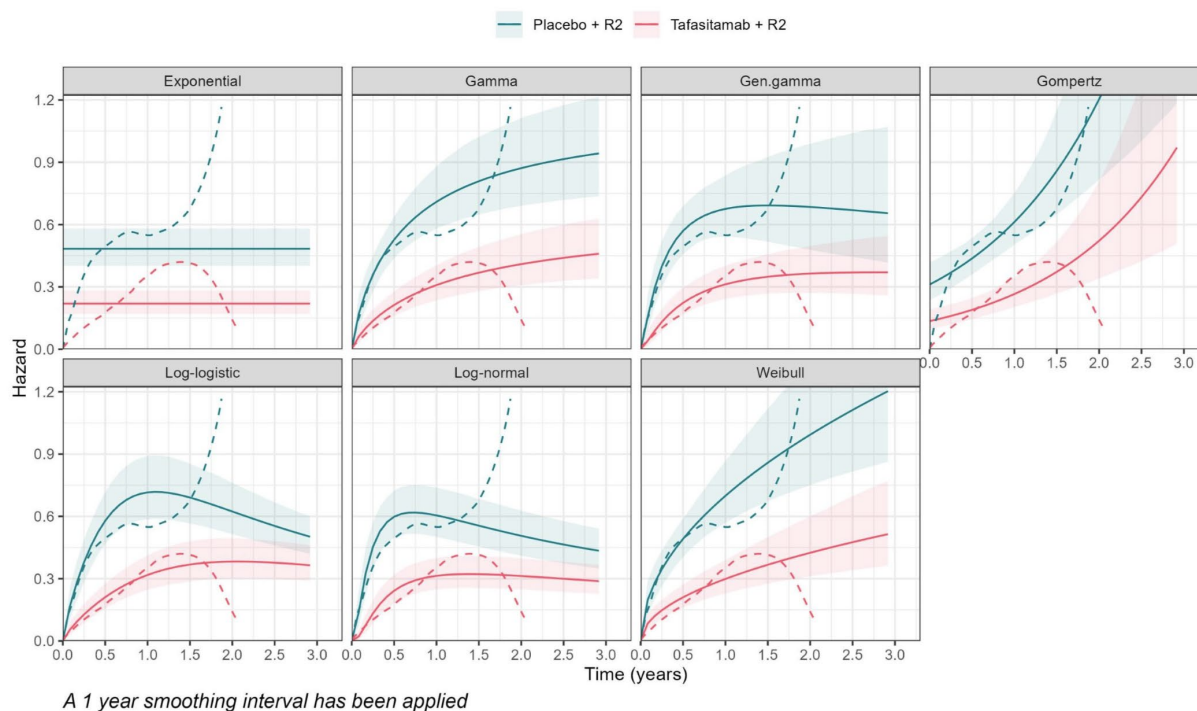
Figur 25. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R² versus R², basert på avhengige parametriske funksjoner



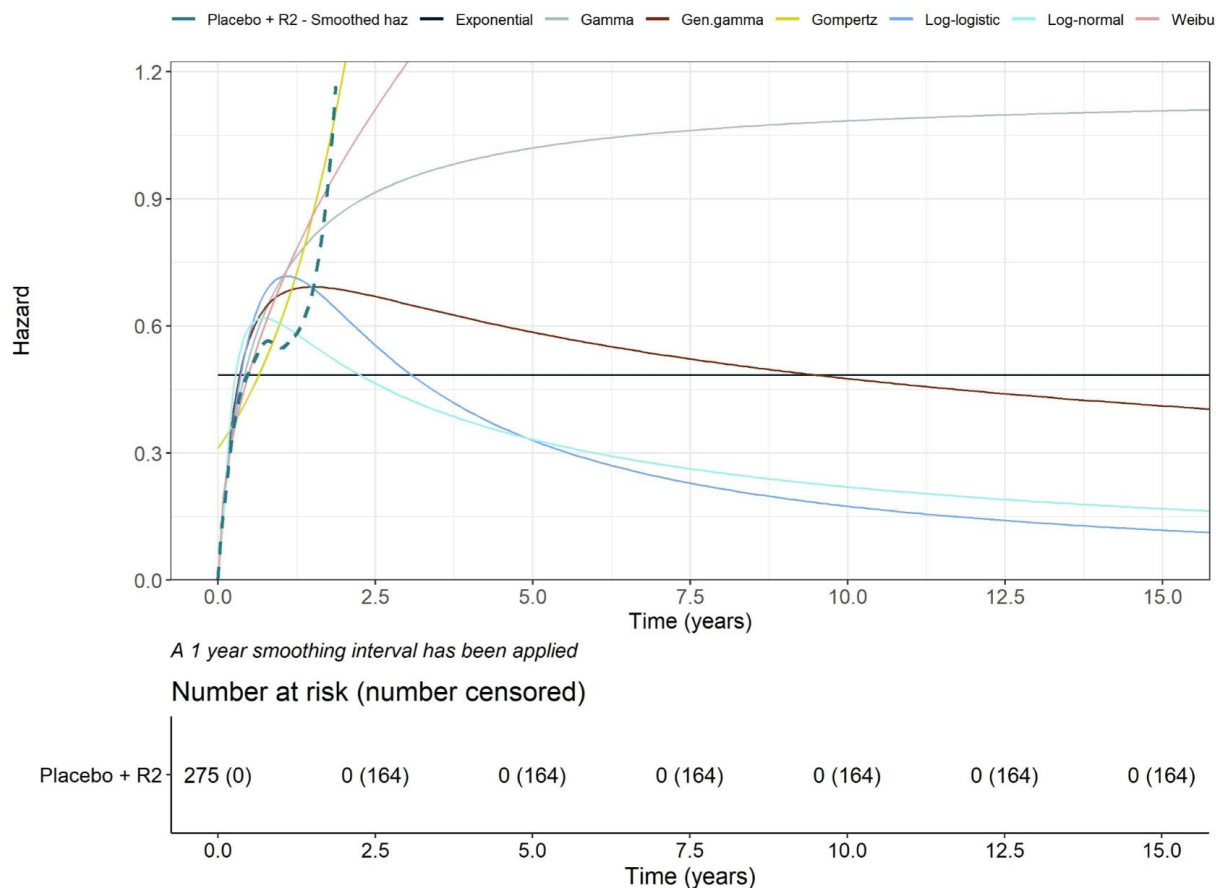
Figur 26. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R² versus R², basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 21 men med kortere x-akse



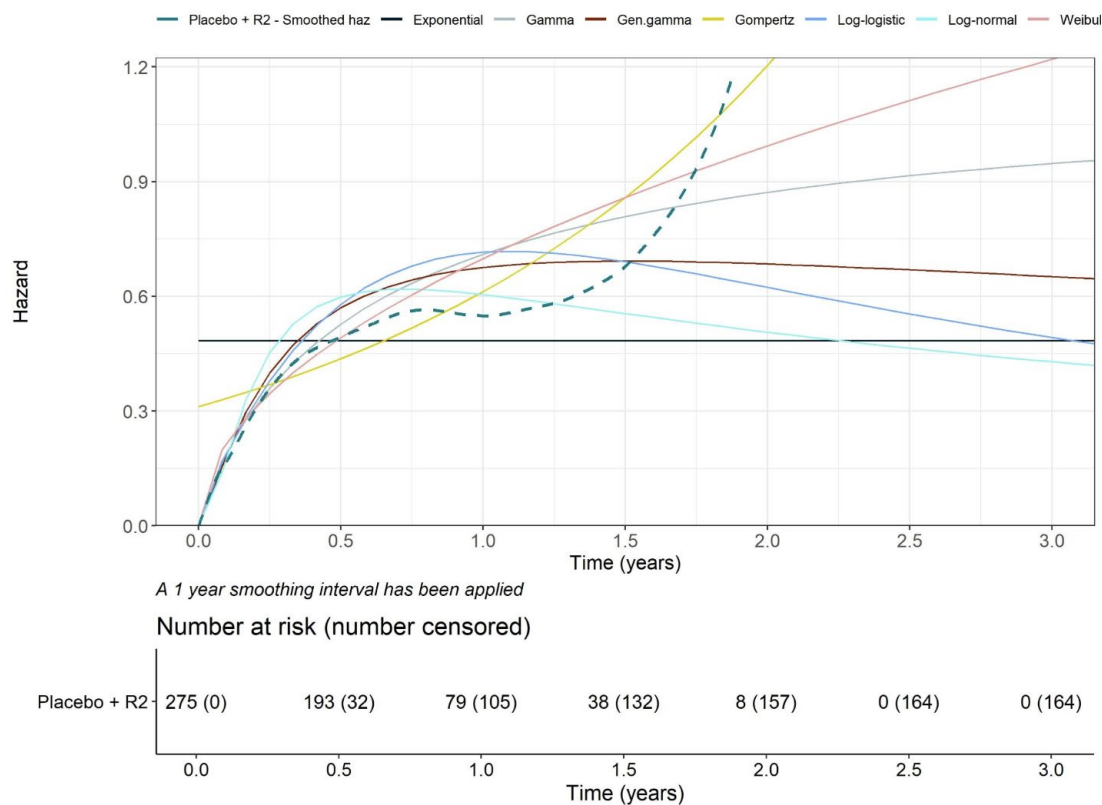
Figur 27. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.



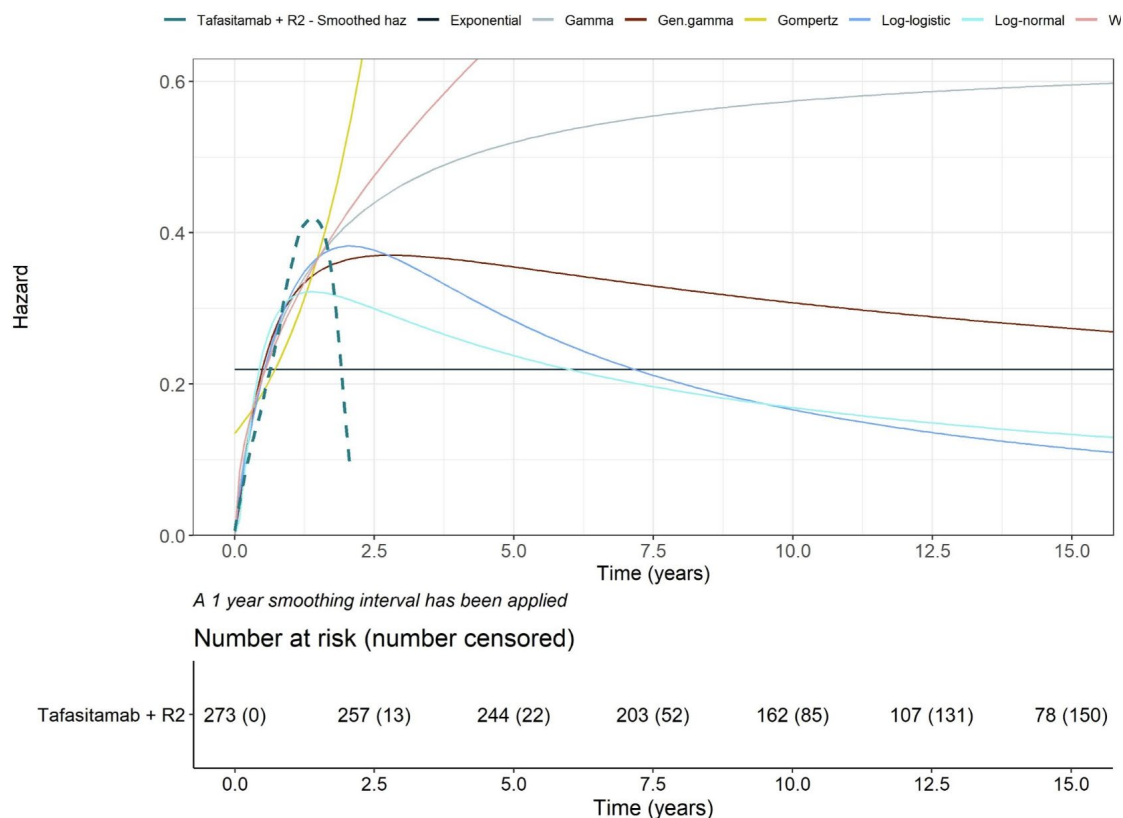
Figur 28. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R^2 versus R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 22 men med kortere x-akse



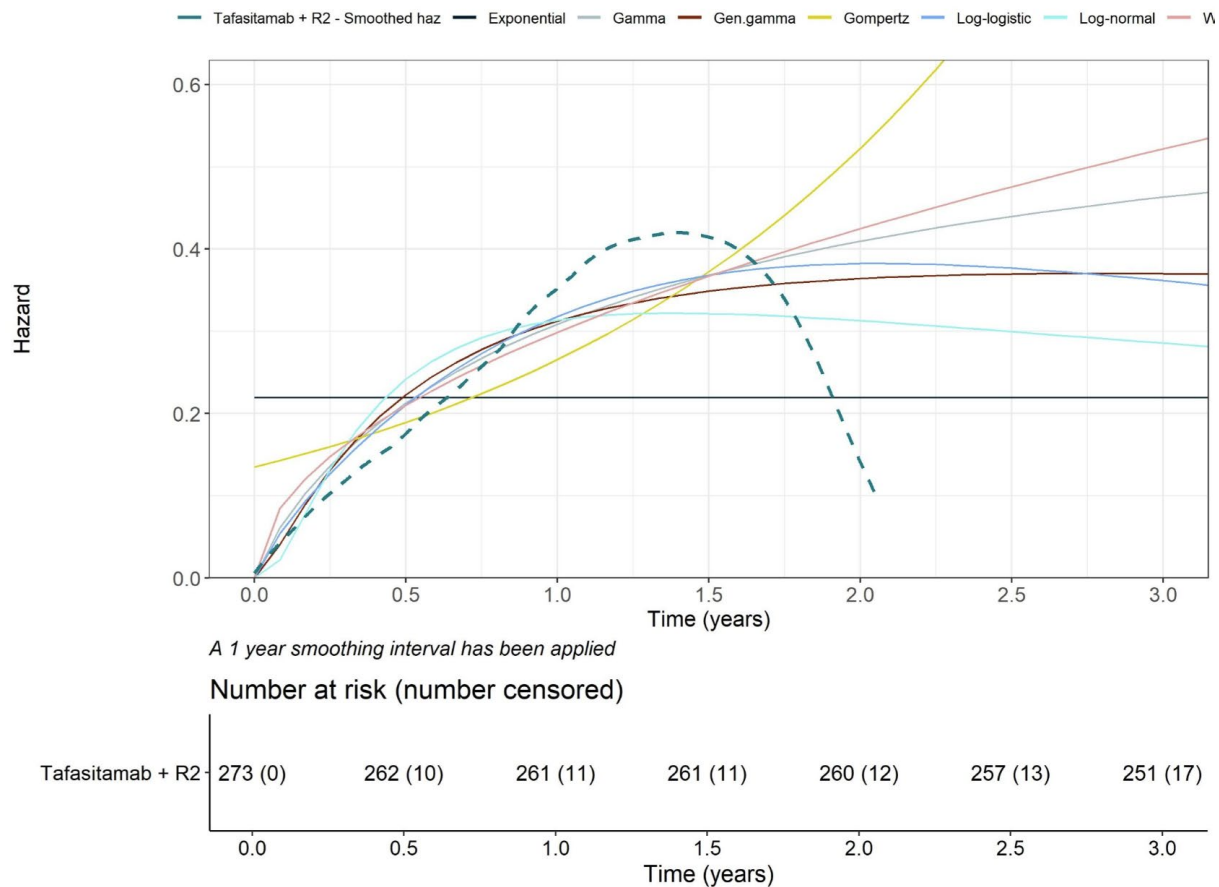
Figur 29. Smoothed hasardplott av PFS for R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.



Figur 30. Smoothed hasardplott av PFS for R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 24 men med kortere x-akse.



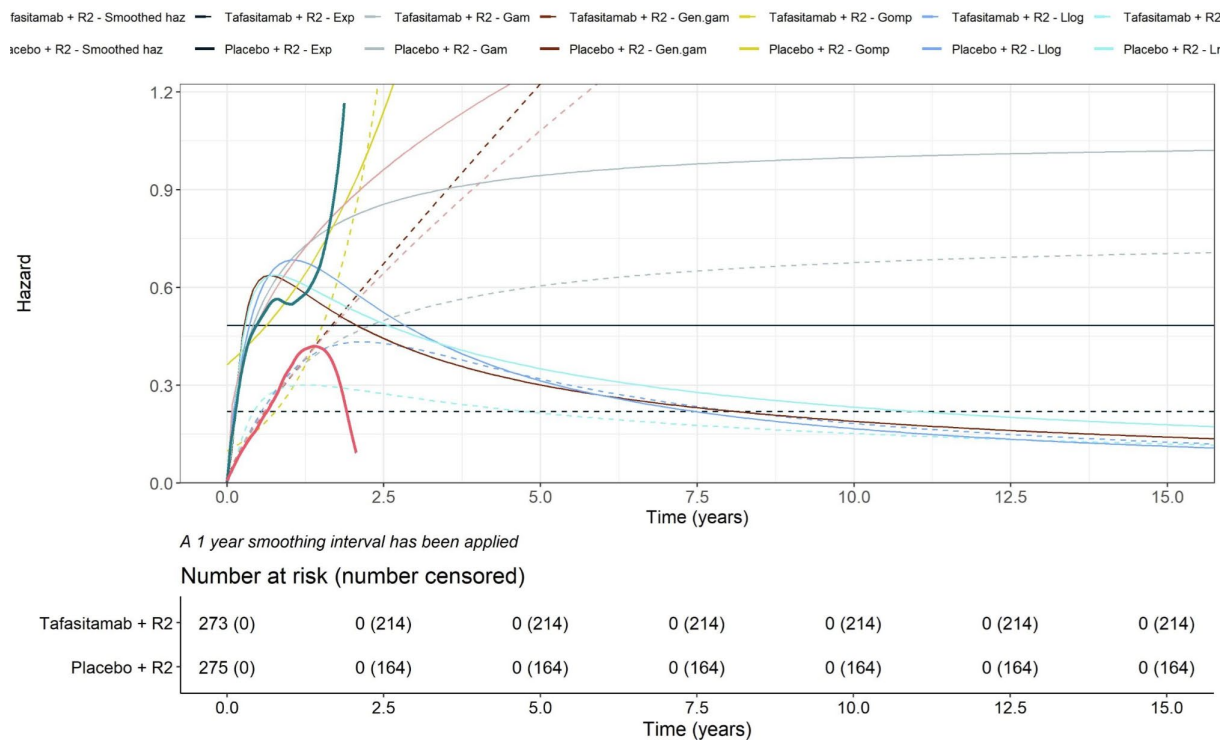
Figur 31. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R², basert på avhengige parametriske funksjoner.



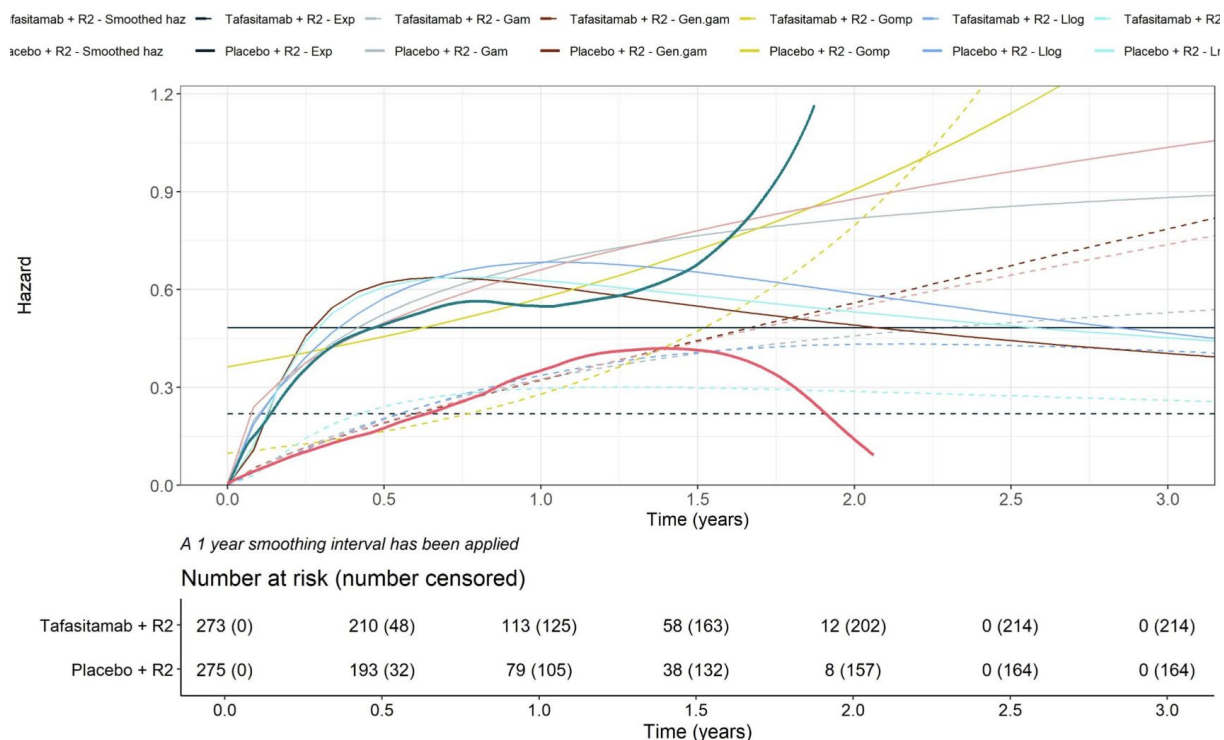
Figur 32. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R², basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 26 men med kortere x-akse.

Model	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Exponential	1529,155	1537,767	7	7
Gamma	1492,112	1505,031	3	2
Gen. Gamma	1491,645	1508,870	2	4
Gompertz	1511,722	1524,641	6	6
Log-Logistic	1488,533	1501,452	1	1
Log-Normal	1494,242	1507,161	4	3
Weibull (AFT)	1496,325	1509,244	5	5

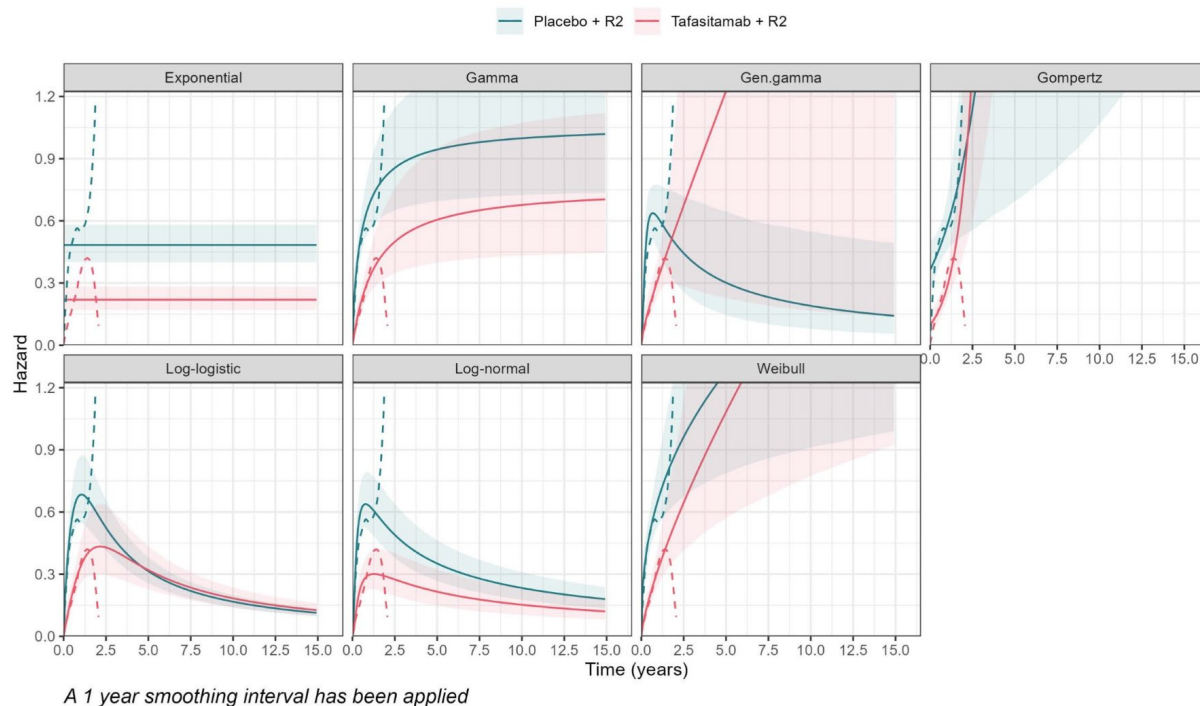
Figur 33. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på avhengig parametriske funksjoner for PFS.



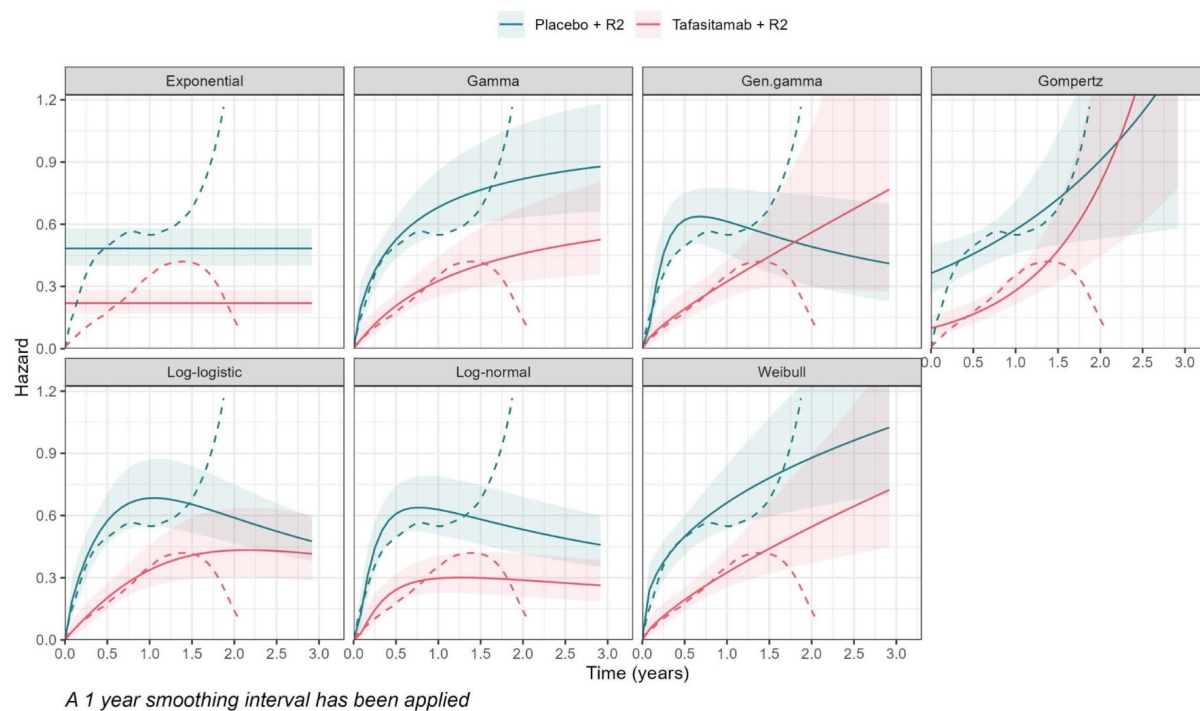
Figur 34. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner.



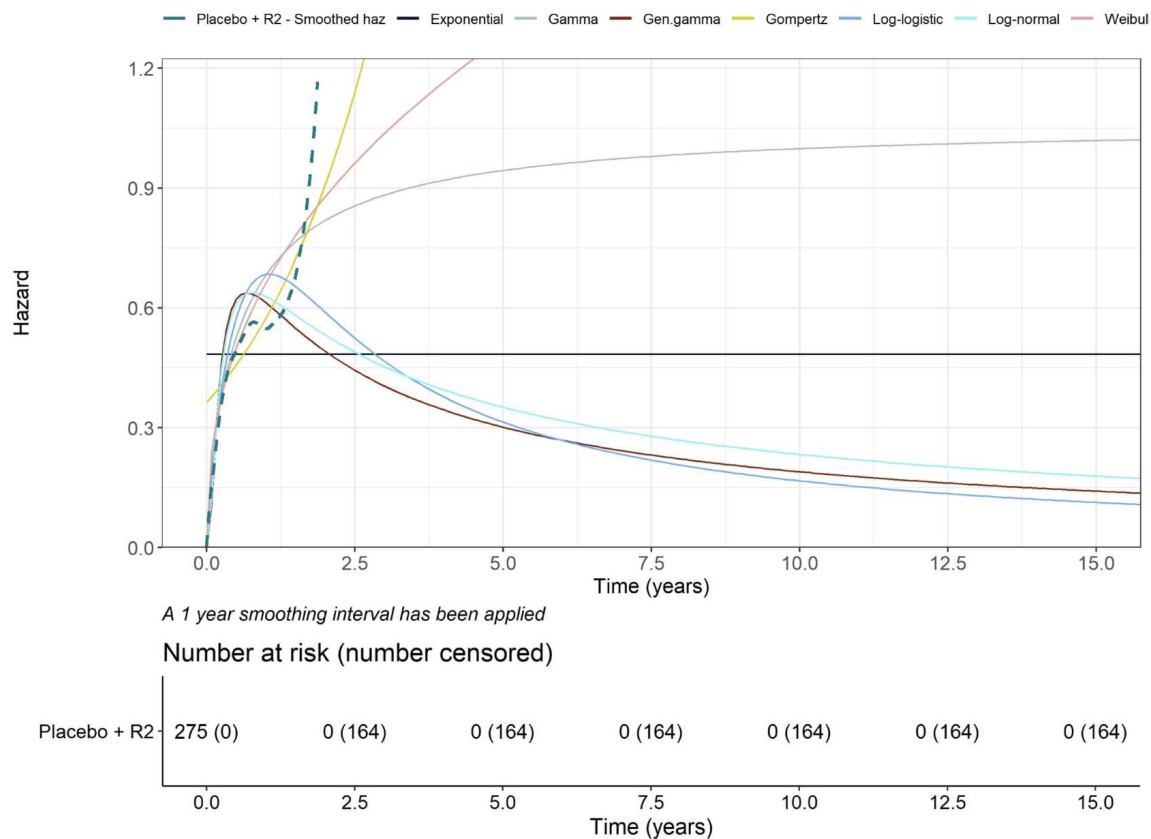
Figur 35. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 29 men med kortere x-akse.



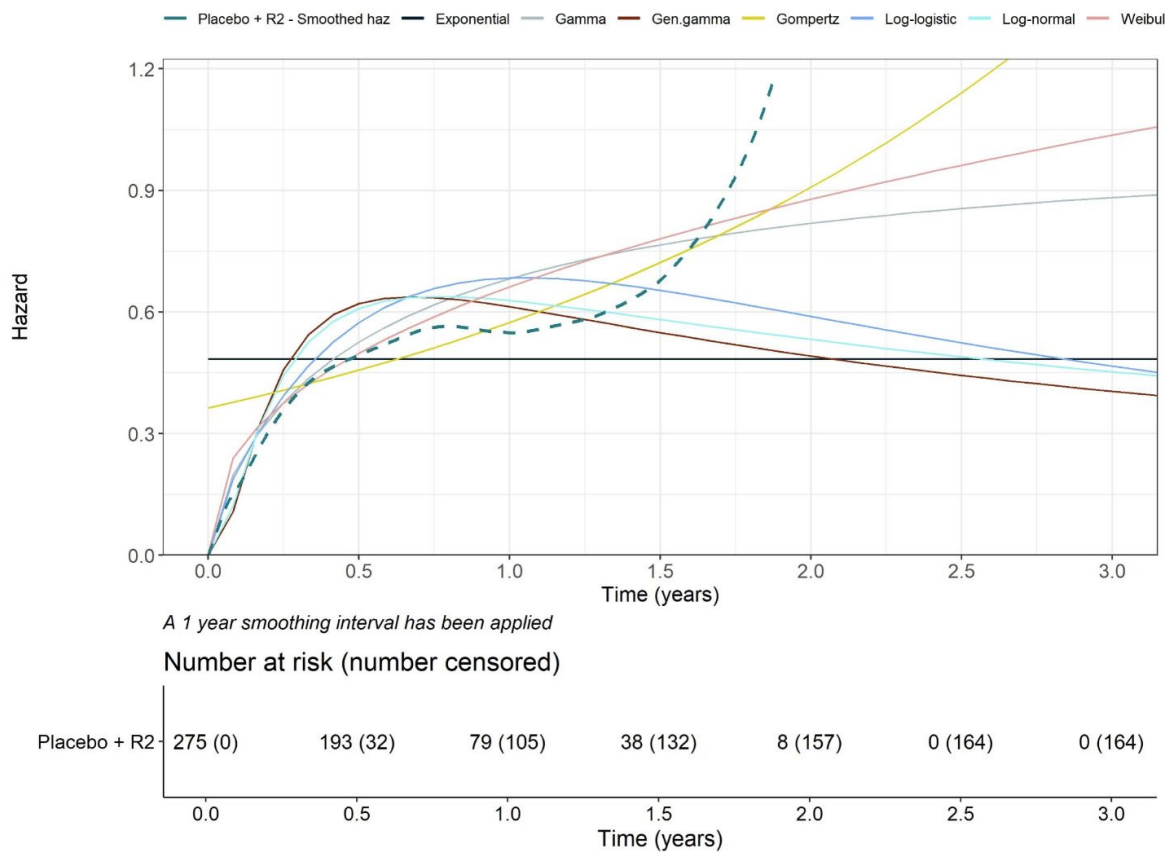
Figur 36. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. KM med konfidensintervall



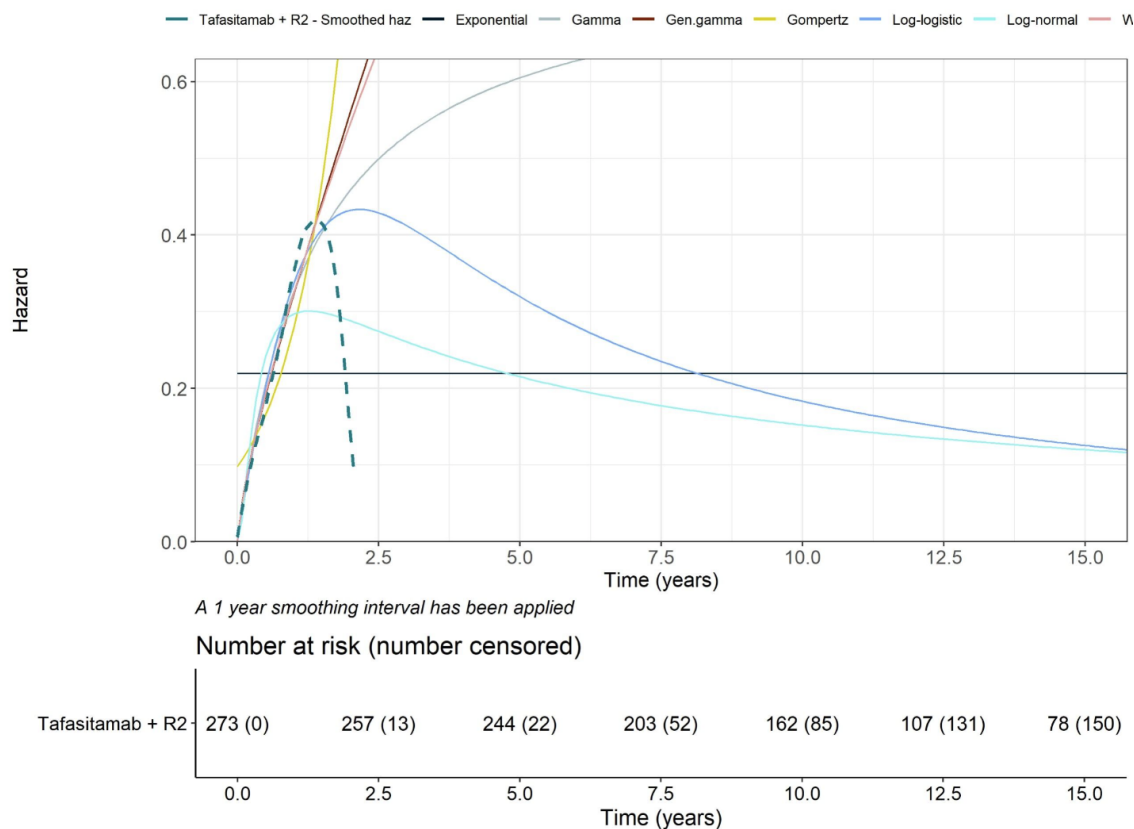
Figur 37. Smoothed hazards for PFS med konfidensintervaller for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 31 men med kortere x-akse.



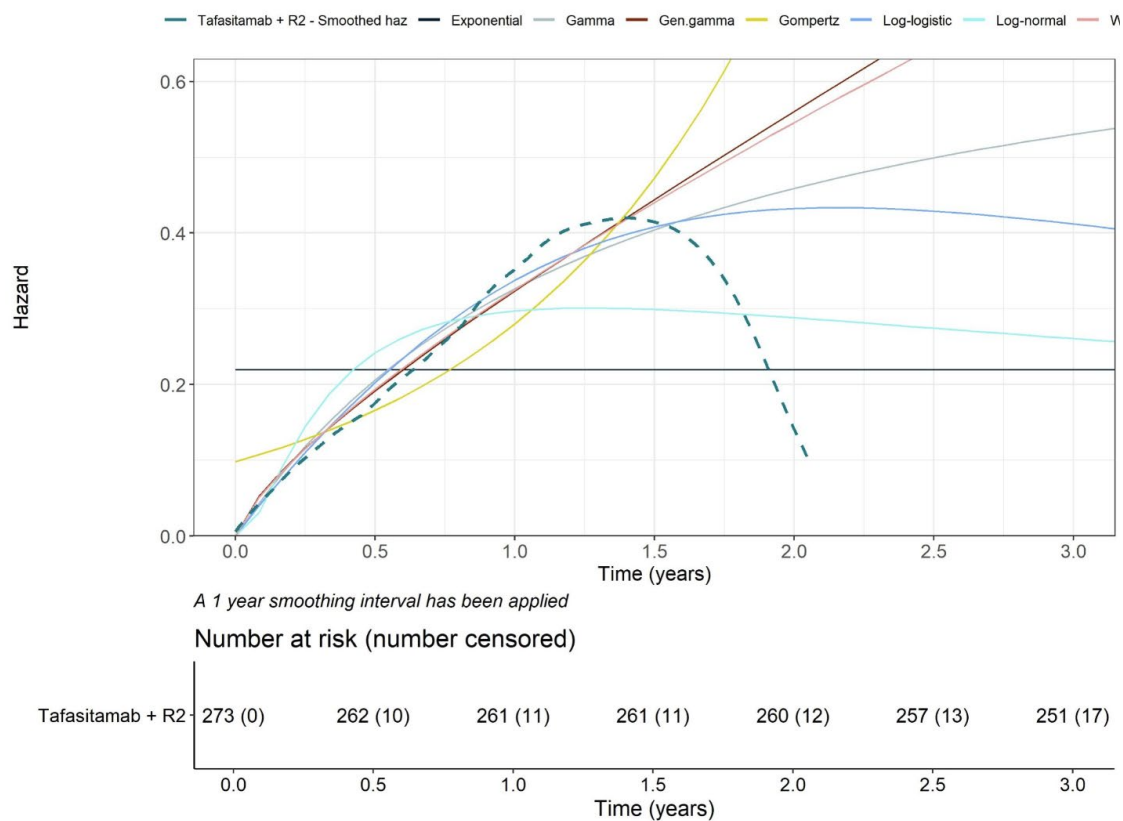
Figur 38. Smoothed hasardplott av PFS for R², basert på uavhengige parametriske funksjoner.



Figur 39. Smoothed hasardplott av PFS for R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 33 men med kortere x-akse.



Figur 40. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R², basert på uavhengige parametriske funksjoner.



Figur 41. Smoothed hasardplott av PFS for tafasitamab + R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 34 men med kortere x-akse.

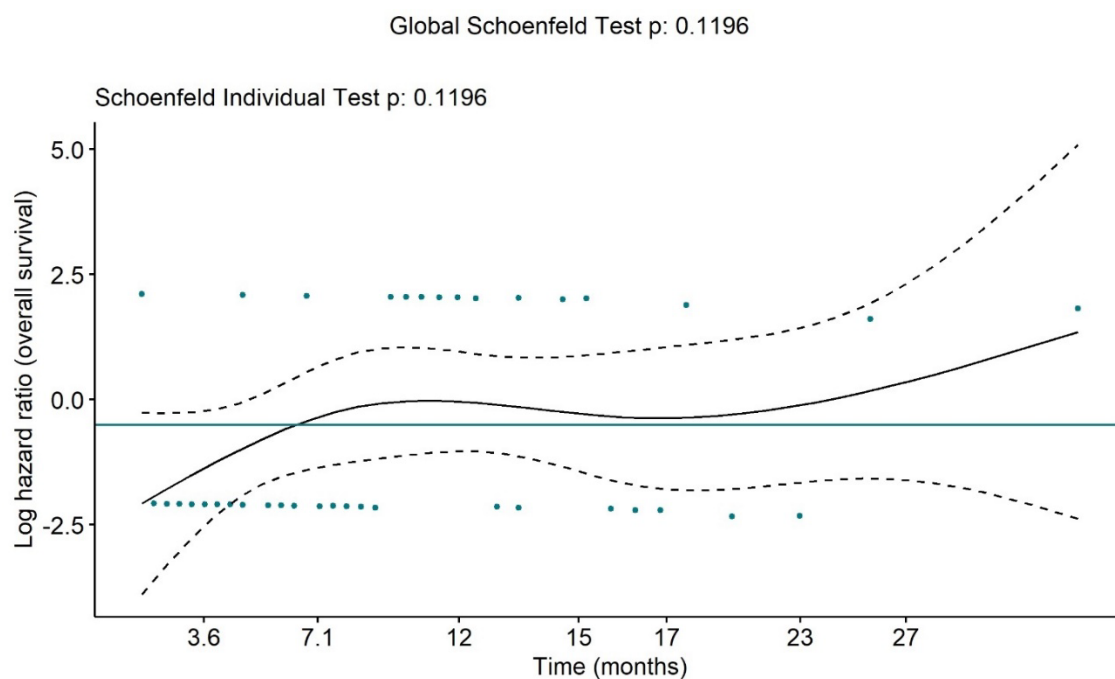
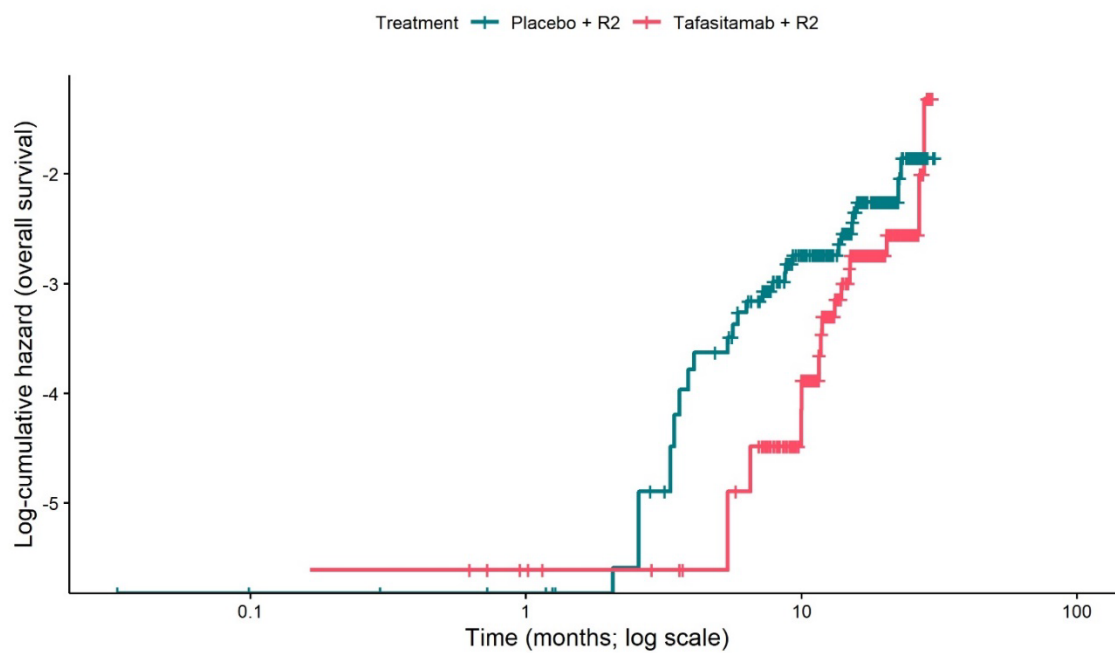
<i>Tafasitamab+R2 - Goodness of fit statistics</i>				
Model	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Exponential	592,210	595,820	7	7
Gamma	573,890	581,108	3	3
Gen. Gamma	575,095	585,923	4	5
Gompertz	576,486	583,705	5	4
Log-Logistic	573,405	580,624	2	2
Log-Normal	583,126	590,344	6	6
Weibull (AFT)	573,111	580,330	1	1

Figur 42. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for PFS for tafasitamab + R².

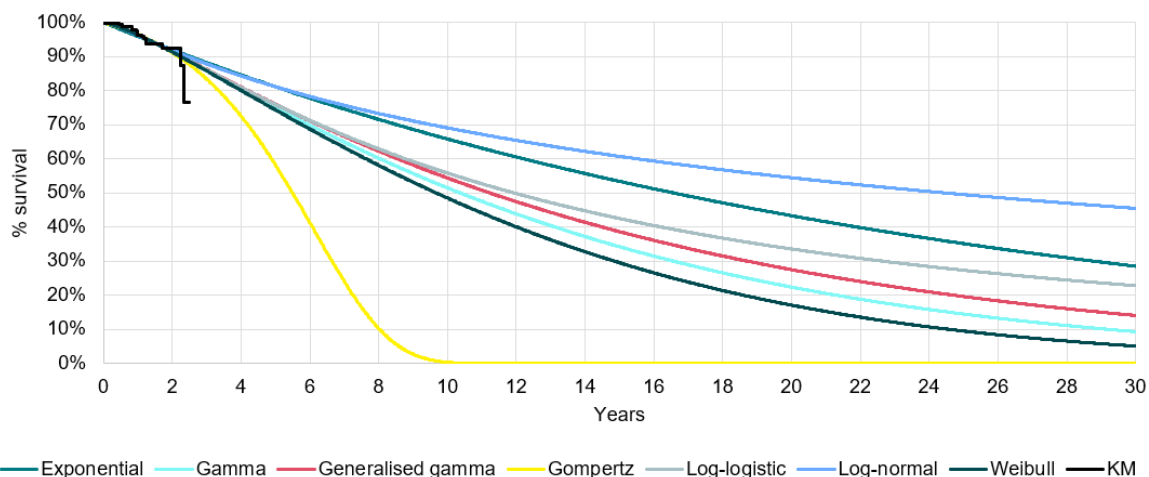
<i>R2 - Goodness of fit statistics</i>				
Model	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Exponential	936,944	940,561	7	6
Gamma	919,349	926,582	4	4
Gen. Gamma	914,483	925,333	2	3
Gompertz	933,536	940,769	6	7
Log-Logistic	916,374	923,608	3	2
Log-Normal	912,665	919,899	1	1
Weibull (AFT)	922,661	929,895	5	5

Figur 43. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for PFS for R².

Total overlevelse (OS)

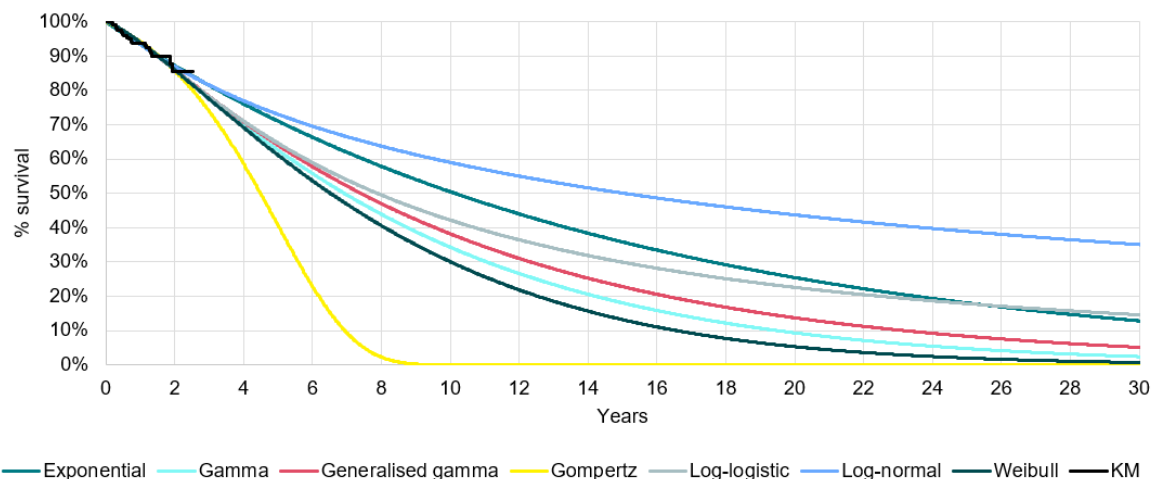
Figur 44. Schoenfeld residual plot (OS, 2L+) – tafasitamab + R² versus R²Figur 45. Log-kumulativ hasard-plot (OS, 2L+) – tafasitamab + R² versus R²

Overall survival - Tafasitamab+R2 (InMIND) distributions



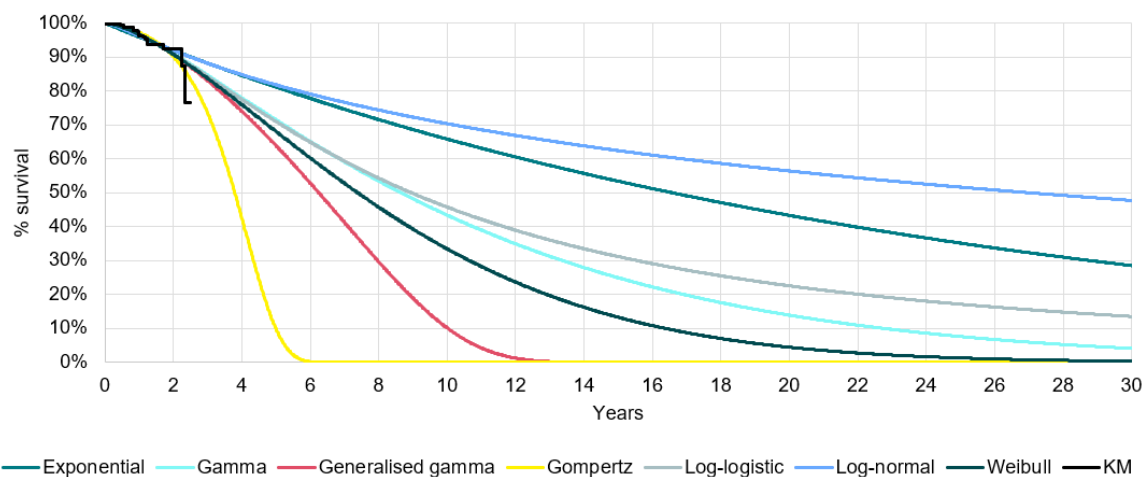
Figur 46. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på avhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R²

Overall survival - R2 distributions



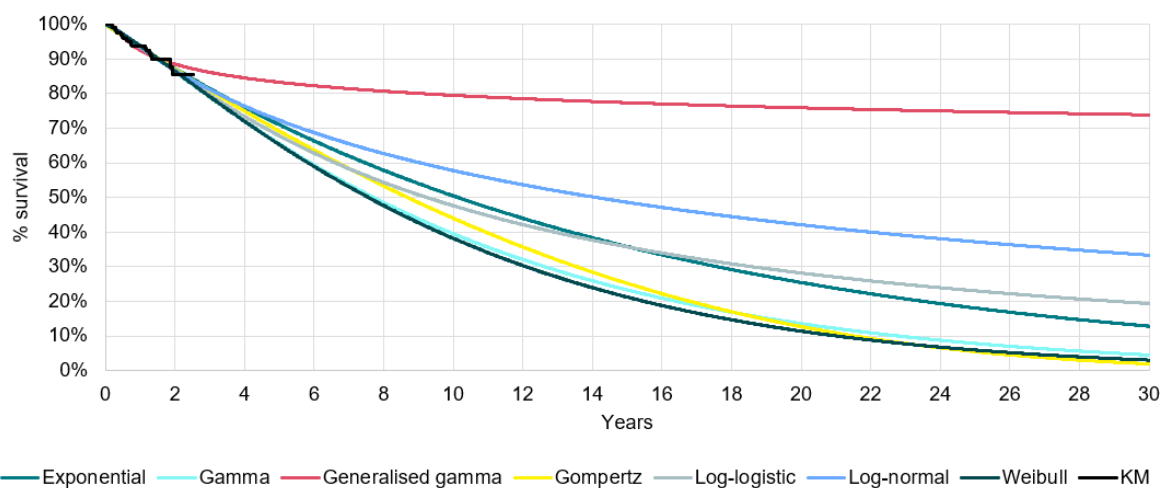
Figur 47. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på avhengige parametriske funksjoner - R²

Overall survival - Tafasitamab+R2 (InMIND) distributions

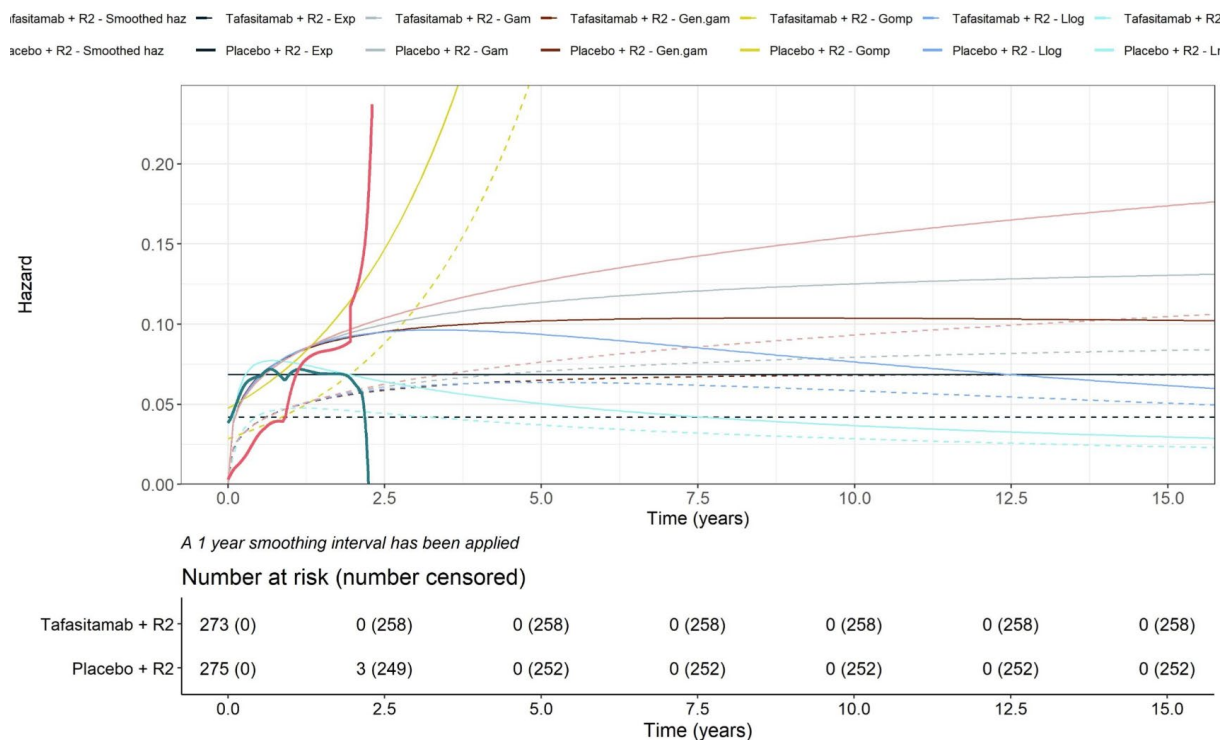


Figur 48. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på uavhengige parametriske funksjoner - tafasitamab + R²

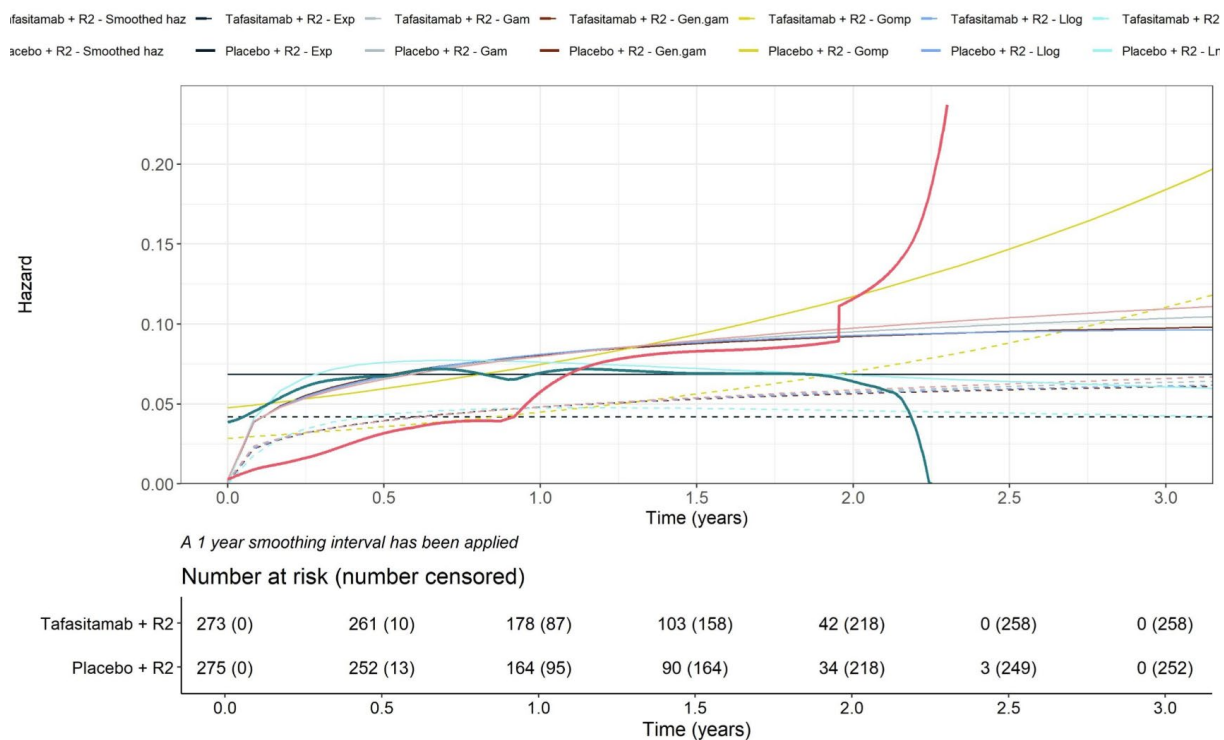
Overall survival - R2 distributions



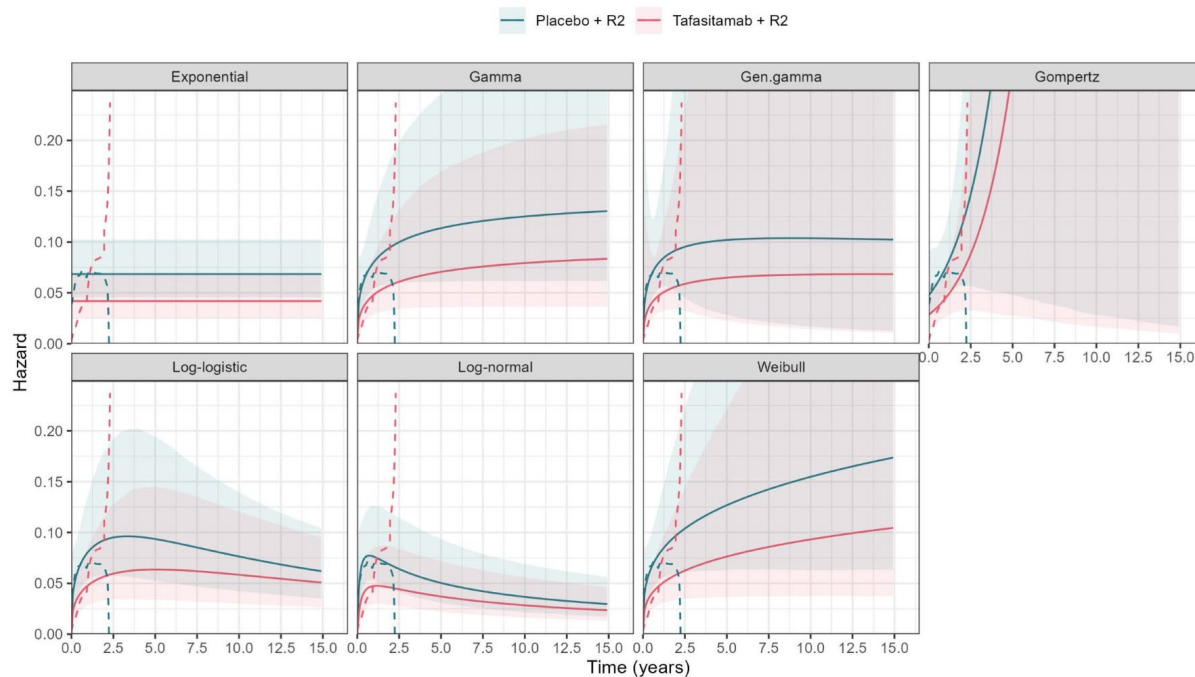
Figur 49. Parametrisk tilpasning og ekstrapolering av OS basert på uavhengige parametriske funksjoner - R²



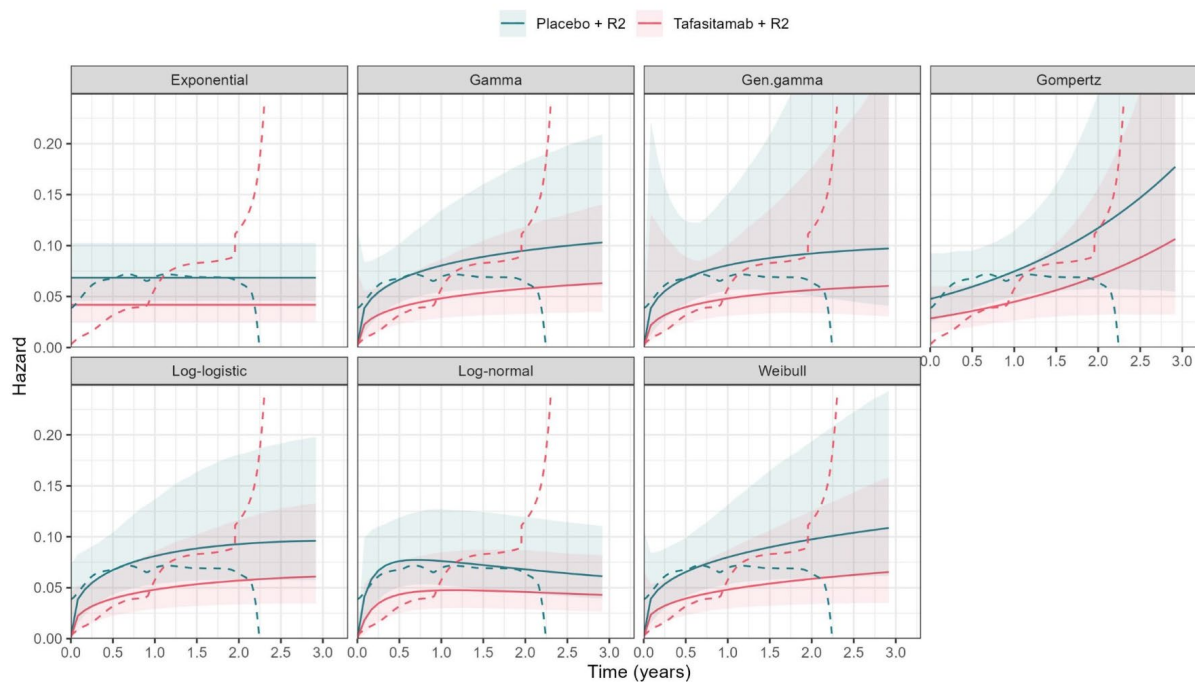
Figur 50. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R² versus R², basert på avhengige parametriske funksjoner



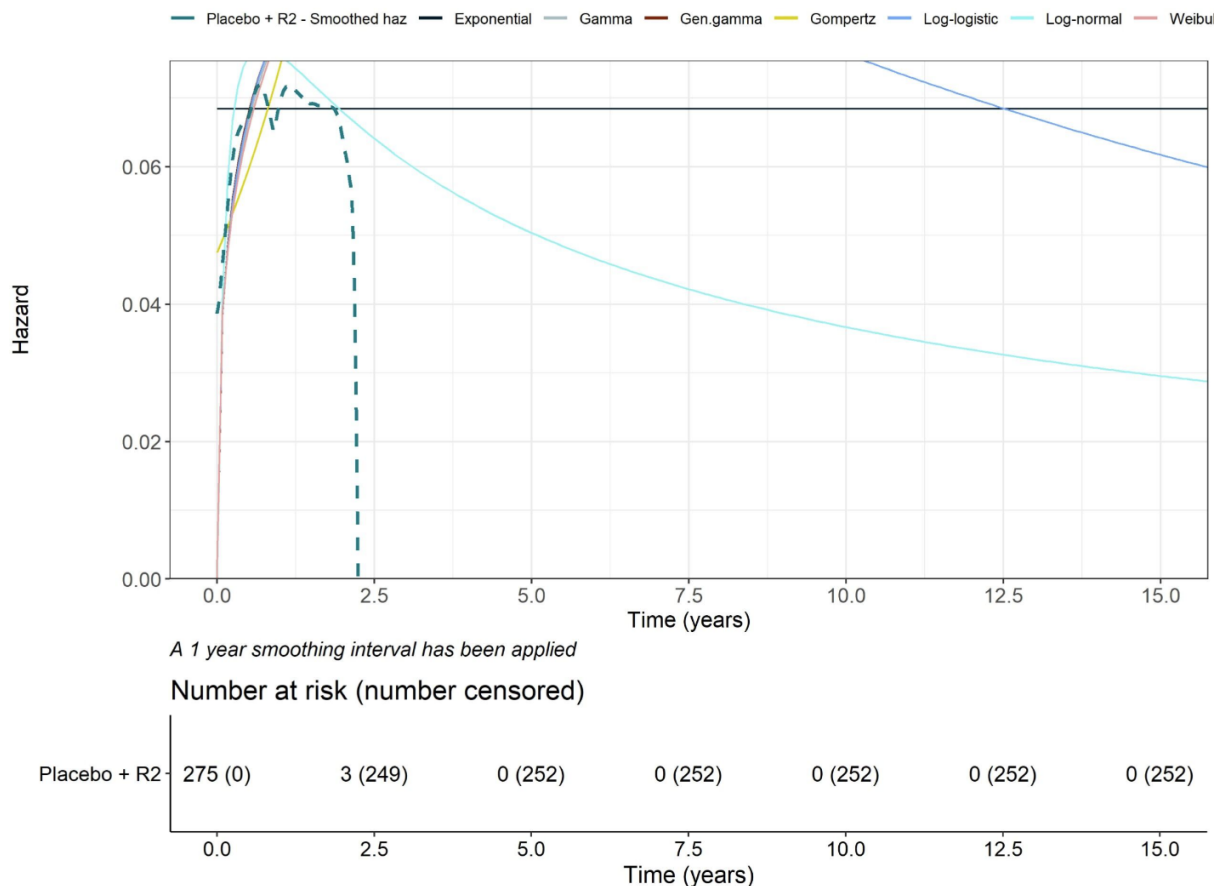
Figur 51. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R² versus R², basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 41 men med kortere x-akse.



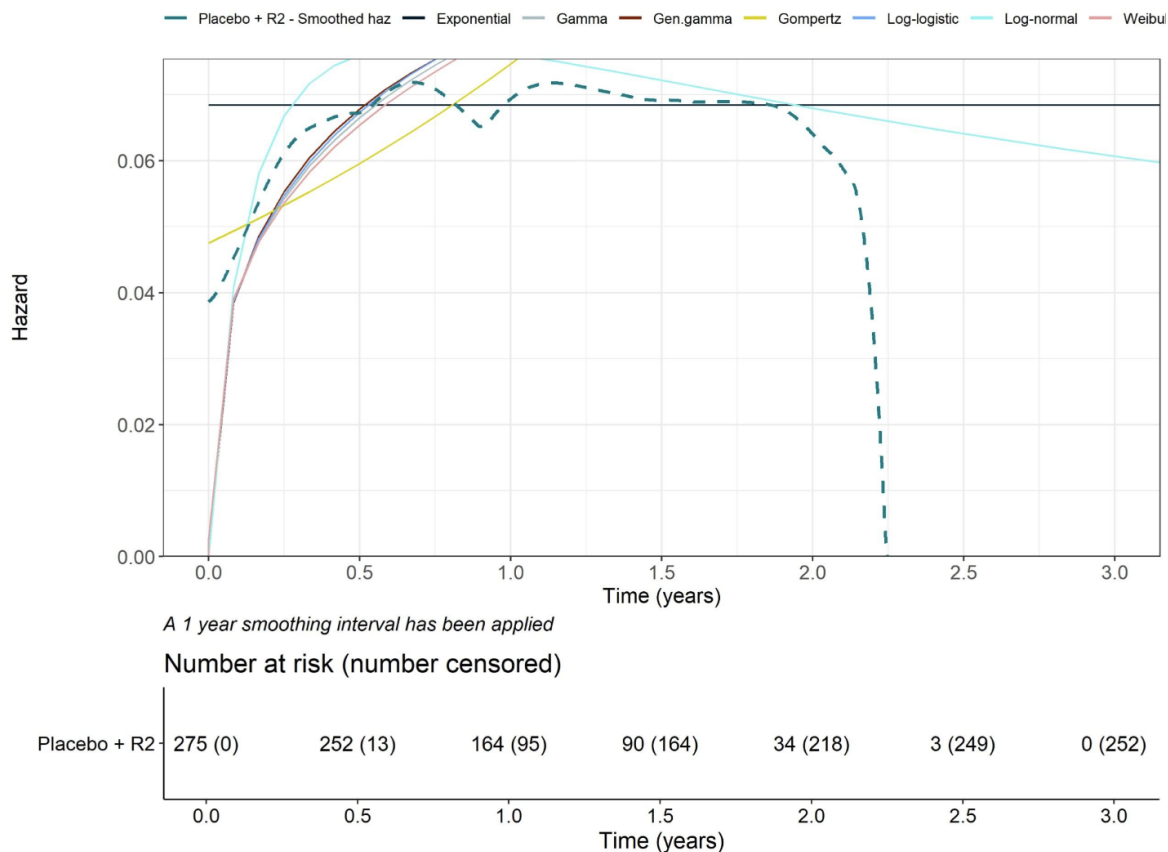
Figur 52. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R² versus R², basert på avhengige parametriske funksjoner.



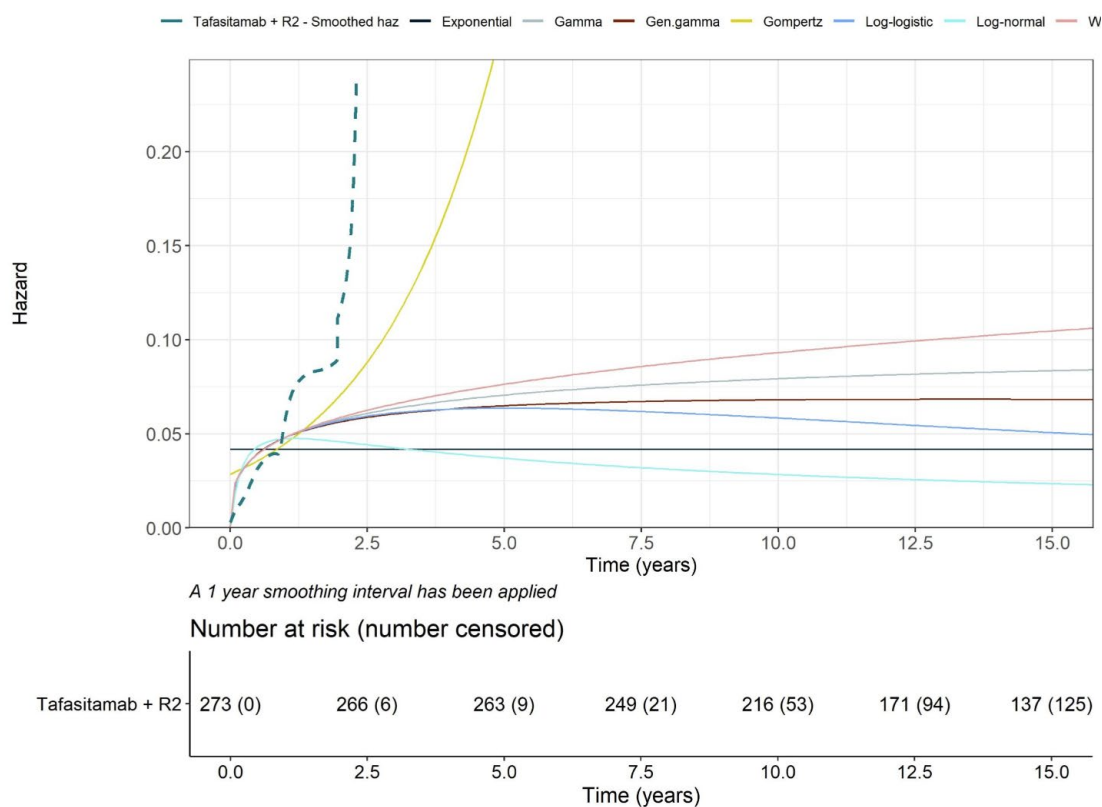
Figur 53. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R² versus R², basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 43 men med kortere x-akse.



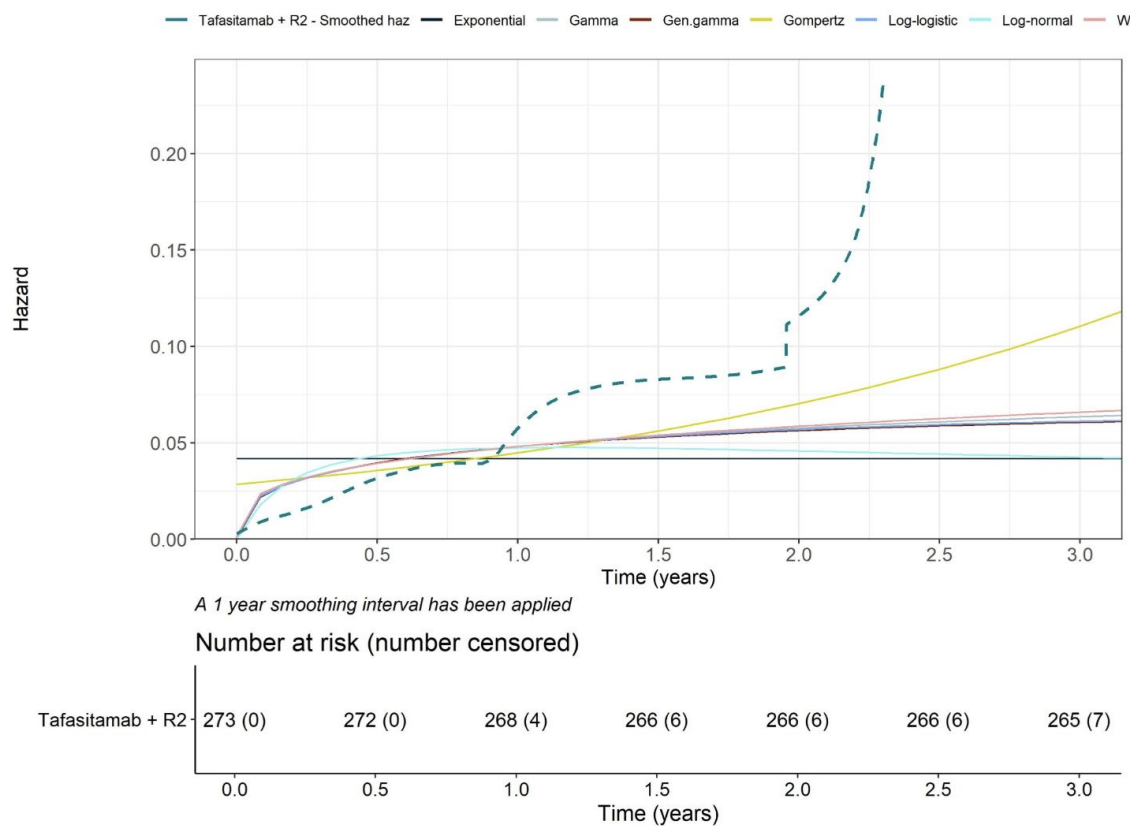
Figur 54. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner.



Figur 55. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 45 men med kortere x-akse.



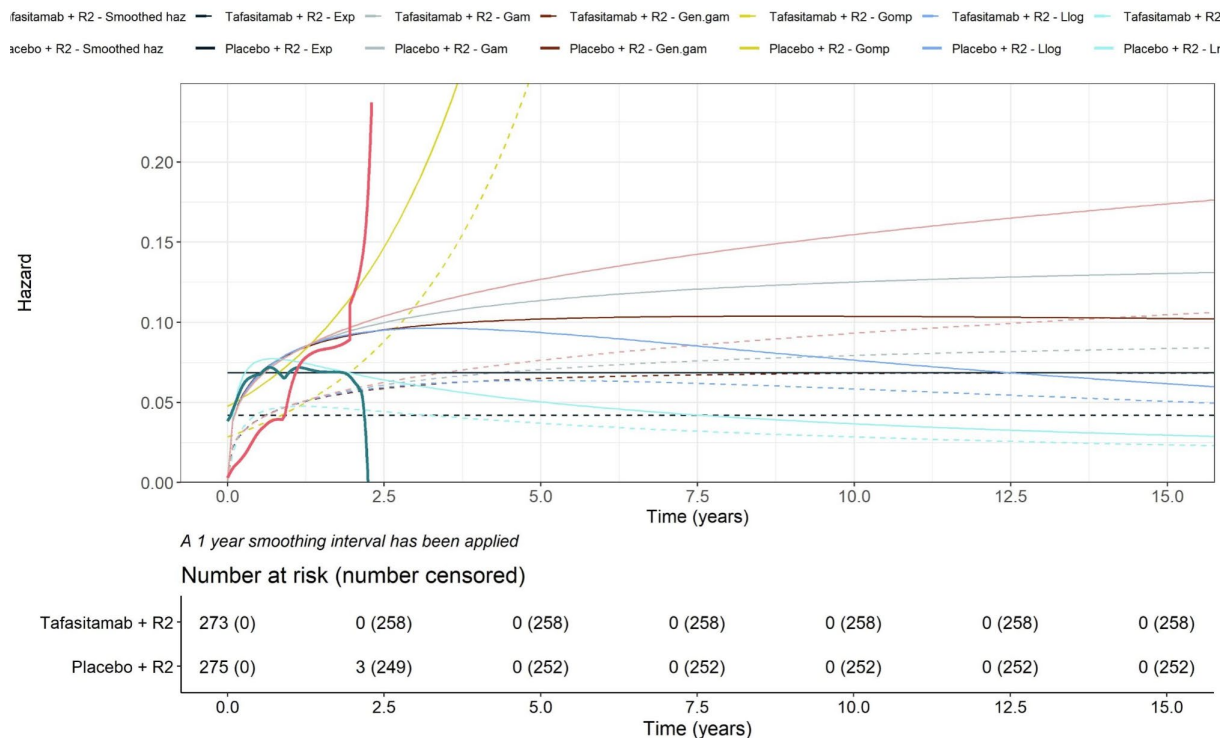
Figur 56. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R², basert på avhengige parametriske funksjoner.



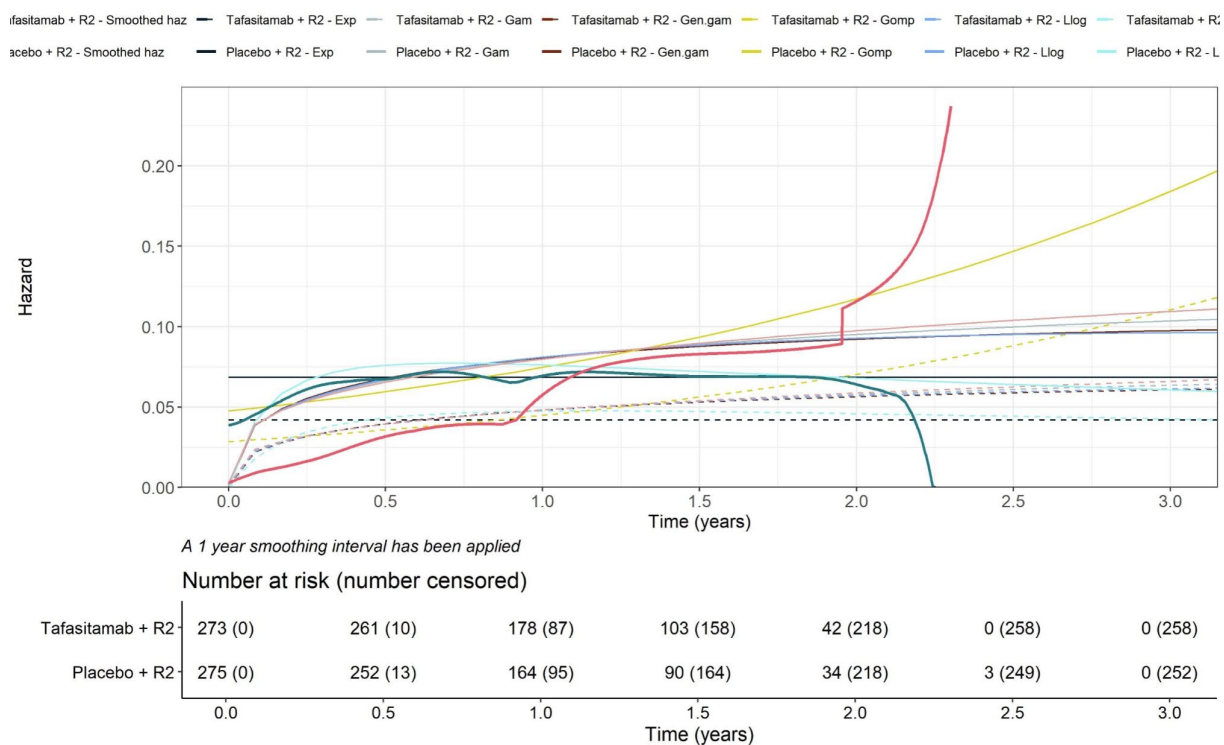
Figur 57. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R², basert på avhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 47 men med kortere x-akse.

Model	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Exponential	487,431	496,044	5	1
Gamma	486,661	499,580	2	3
Gen. Gamma	488,640	505,865	7	7
Gompertz	487,018	499,937	4	5
Log-Logistic	486,606	499,525	1	2
Log-Normal	488,519	501,438	6	6
Weibull (AFT)	486,712	499,631	3	4

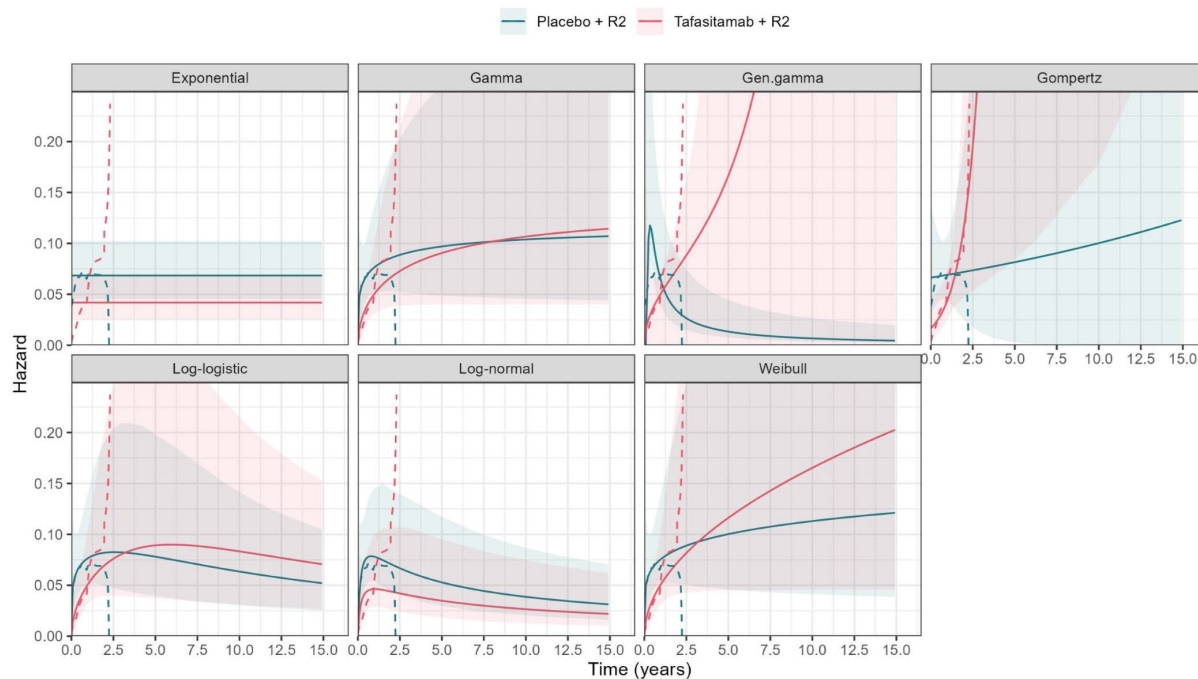
Figur 58. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på avhengig parametriske funksjoner for OS.



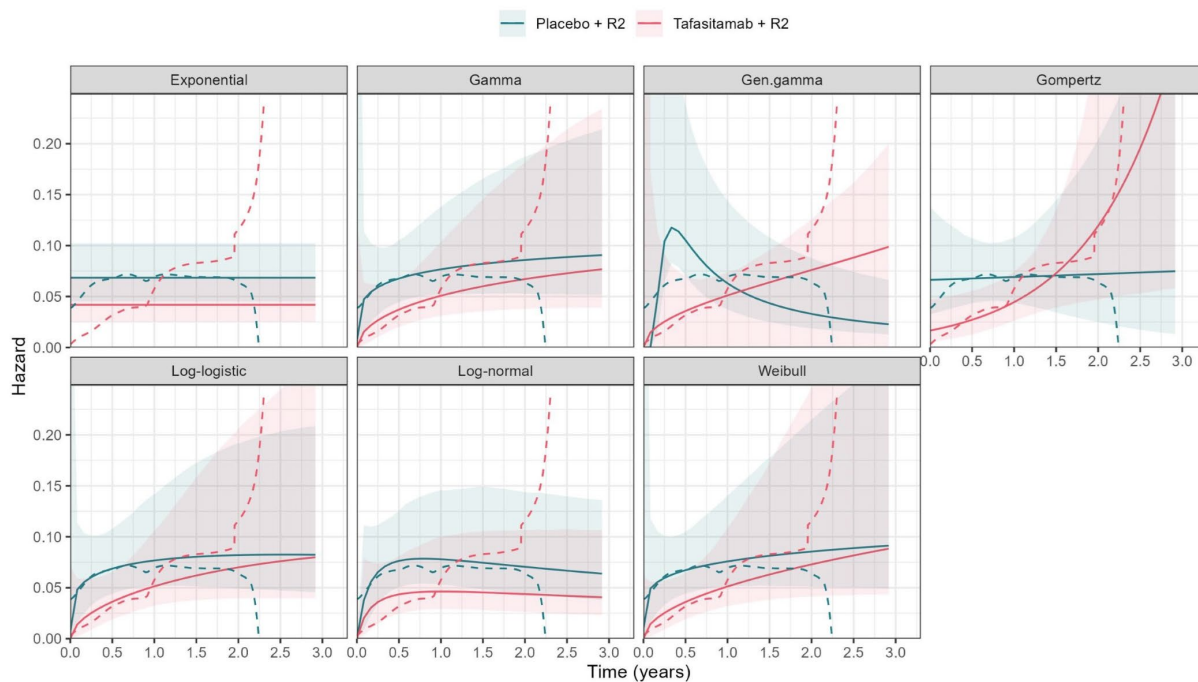
Figur 59. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner.



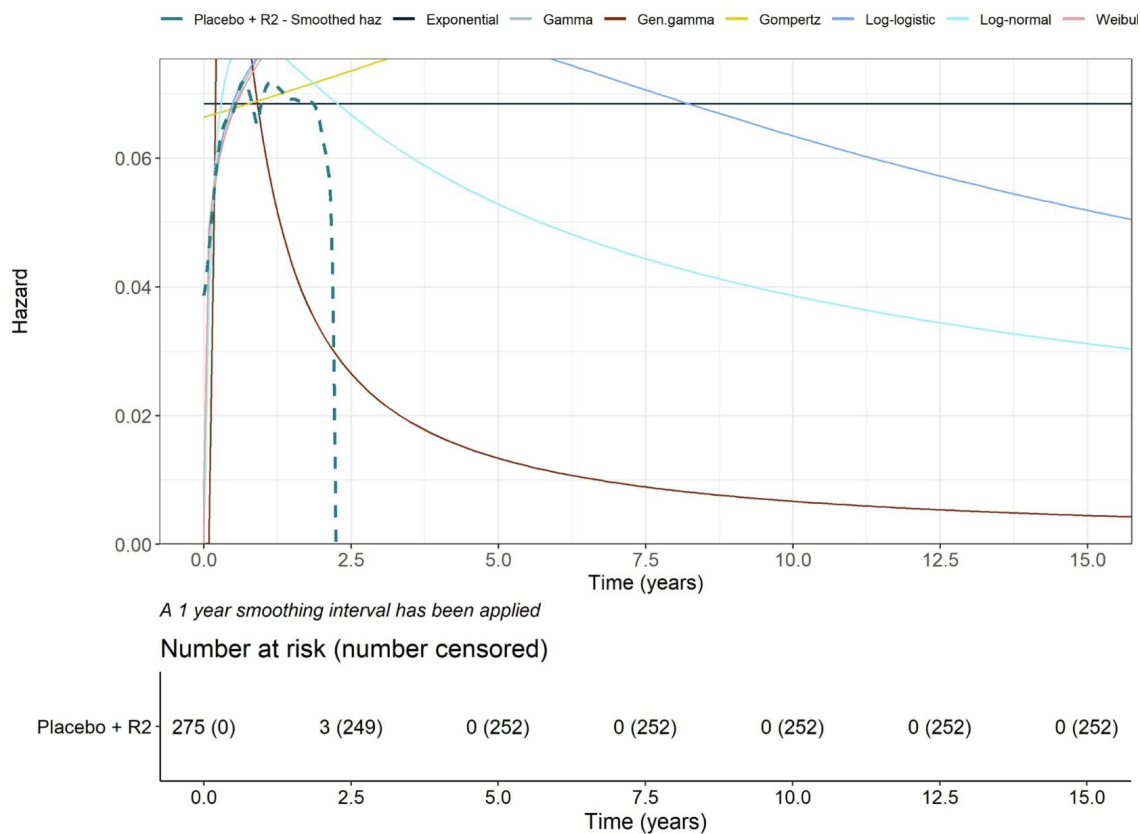
Figur 60. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 51 men med kortere x-akse.



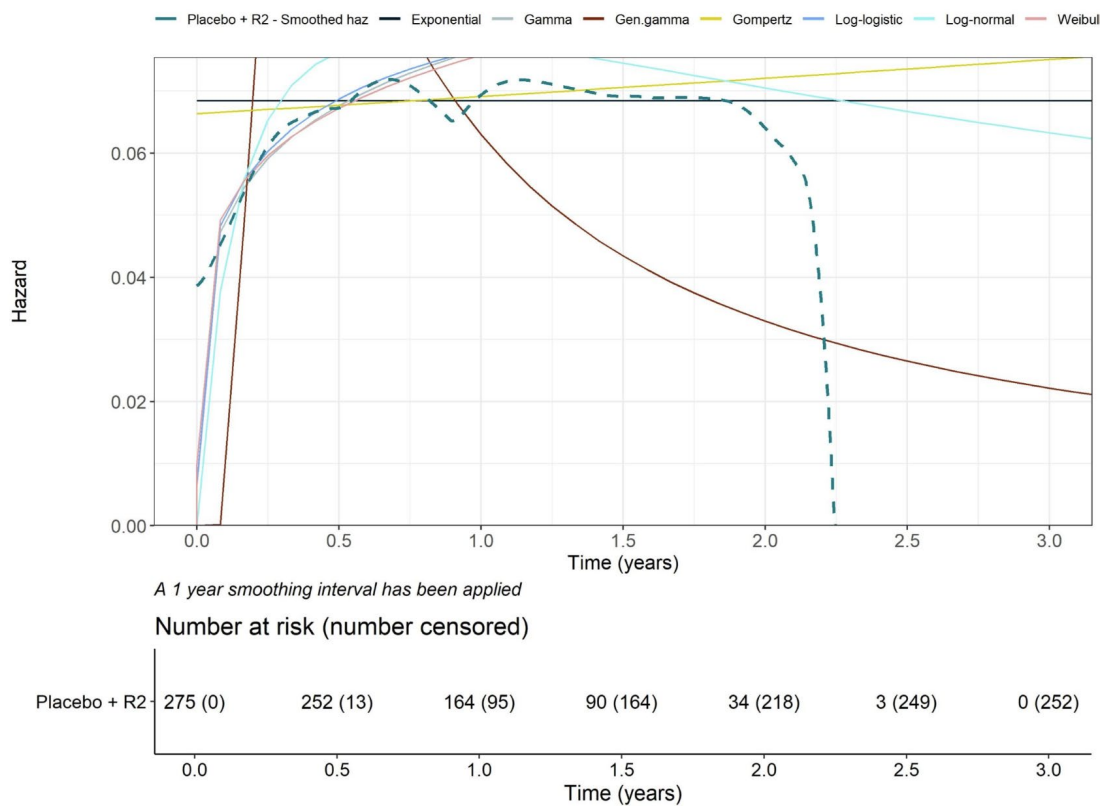
Figur 61. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner.



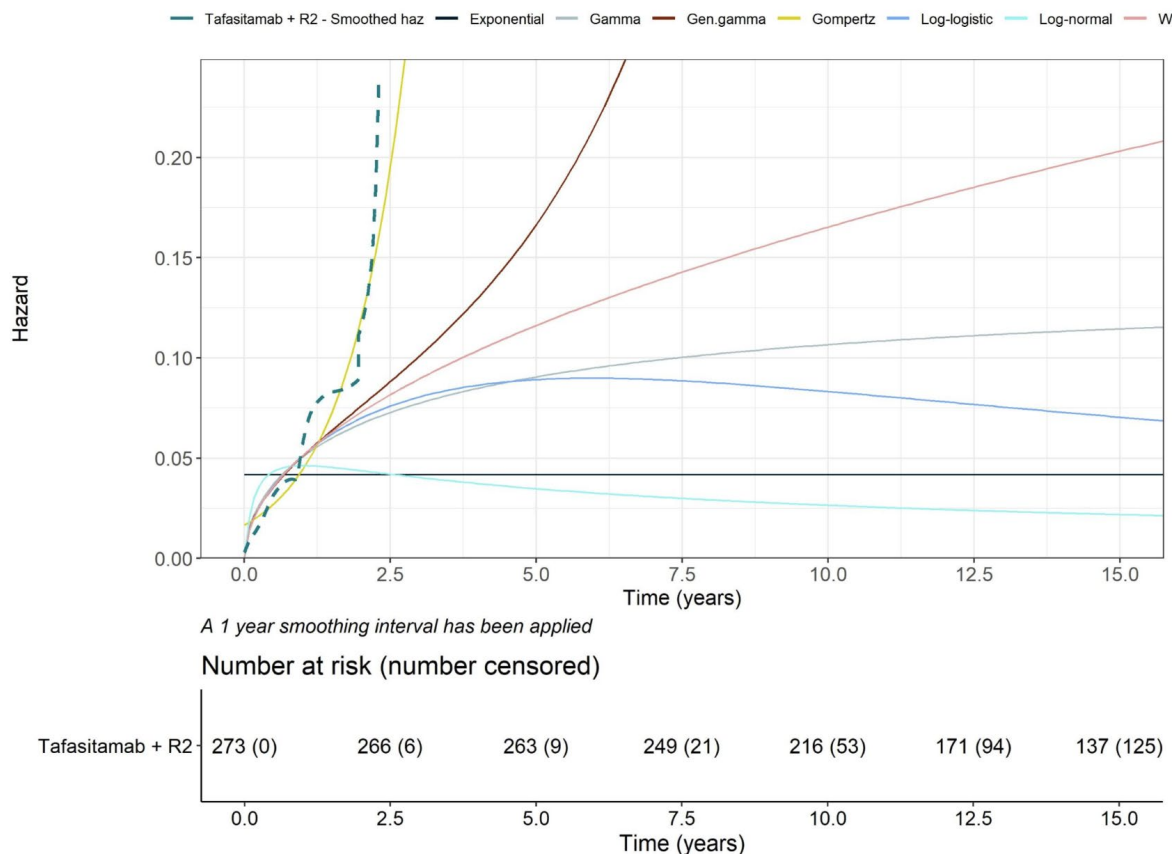
Figur 62. Smoothed hazards for OS med konfidensintervaller for tafasitamab + R² versus R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 52 men med kortere x-akse.



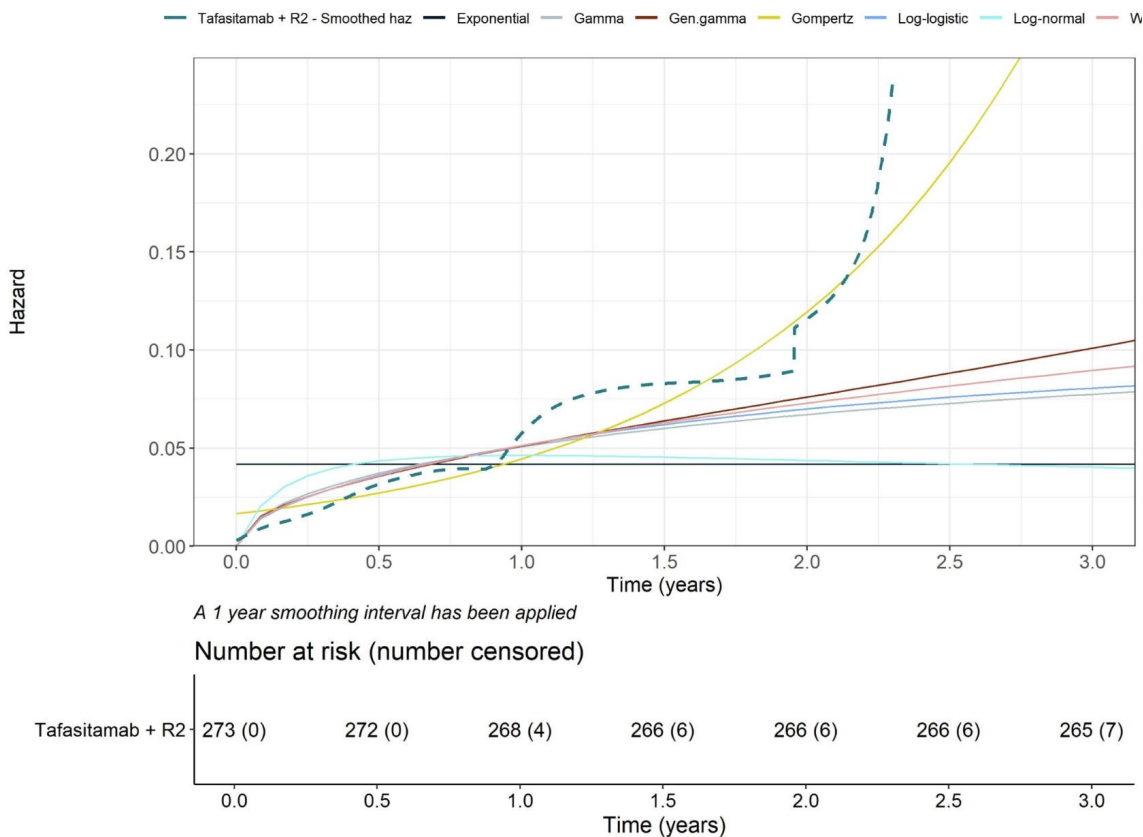
Figur 63. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner.



Figur 64. Smoothed hasardplott av OS for R^2 , basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 54 men med kortere x-akse.



Figur 65. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R², basert på uavhengige parametriske funksjoner.



Figur 66. Smoothed hasardplott av OS for tafasitamab + R², basert på uavhengige parametriske funksjoner. Tilsvarende Figur 56 men med kortere x-akse.

Tafasitamab+R2 - Goodness of fit statistics				
Model	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Exponential	201,760	205,369	5	1
Gamma	201,324	208,543	4	5
Gen. Gamma	202,810	213,639	6	7
Gompertz	198,692	205,911	1	2
Log-Logistic	201,206	208,425	3	4
Log-Normal	205,424	212,643	7	6
Weibull (AFT)	201,008	208,226	2	3

Figur 67. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for OS for tafasitamab + R².

R2 - Goodness of fit statistics				
Model	AIC	BIC	Rank AIC	Rank BIC
Exponential	285,671	289,288	3	1
Gamma	286,886	294,120	5	4
Gen. Gamma	284,172	295,022	1	7
Gompertz	287,660	294,894	7	6
Log-Logistic	286,769	294,002	4	3
Log-Normal	285,049	292,283	2	2
Weibull (AFT)	286,998	294,231	6	5

Figur 68. Goodness of fit statistics, AIC og BIC basert på uavhengig parametriske funksjoner for OS for R².

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 38. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Incyte, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Incyte?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja

Tabell 39. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Incyte, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Incyte?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ja

Tabell 40. Koeffisienter for mixed-effects regresjonsmodellen basert på inMIND EQ-5D-5L-data (kilde: Incyte)

Koeffisient		Verdi	Standardavvik	p-verdi
Intercept		0,385	0,057	<0,001
Progresjonsstatus	PFS	-	-	
	PD	-0,037	0,012	0,002
Baseline nytteverdi		0,570	0,035	<0,001
Alder		-0,001	0,001	0,074
Etnisk bakgrunn	Asiatisk bakgrunn	-	-	-
	Hvit	0,006	0,017	0,732
	Andre	0,065	0,057	0,253
Antall tidligere behandlinger	1 (ref)	-	-	-
	2	-0,011	0,026	0,686
	3	-0,016	0,030	0,590
	4	-0,123	0,045	0,007
	>4	-0,031	0,052	0,552
Antall av tidligere anti-CD-20 behandlinger	1 (ref)	-	-	-
	2	-0,013	0,026	0,616
	3	0,004	0,033	0,898

	4	0,081	0,055	0,138
	>4	-0,079	0,065	0,223
Tid tiden siste kreftbehandling (PCT)	0 til <=2 (ref)	-	-	-
	>2 til <=5	0,007	0,013	0,604
	>5 til <=10	0,037	0,018	0,039
	>10	0,039	0,027	0,154
B-symptoms ved inklusjon i studien	Nei (ref)	-	-	-
	Ja	0,015	0,014	0,273
Ann Arbor studie ved inklusjon i studien	Stadie I (ref)	-	-	-
	Stadie II	0,016	0,032	0,607
	Stadie III	0,033	0,031	0,283
	Stadie IV	0,016	0,029	0,575

Tabell 41. Mønster for manglende data og fullføring (kilde: Incyte)

Tidspunkt	HRQoL populasjon N	Manglende data N (%)	Forventet å fullføre N	Fullførte N (%)
	Antall pasienter ved randomisering	Antall pasienter med manglende data (% av pasientene ved randomisering)	Antall pasienter "at risk" ved tidspunkt X	Antall pasienter som fullførte (% av pasientene som var forventet å fullføre)
EQ-5D-5L index				
Baseline	548	2 (0.36%)	546	529 (96.53%)
Syklus 2 Dag 1	548	26 (4.74%)	522	483 (88.13%)
Syklus 3 Dag 1	548	31 (5.65%)	517	478 (87.22%)
Syklus 4 Dag 1	548	63 (11.49%)	485	446 (81.38%)
Syklus 5 Dag 1	548	69 (12.59%)	479	438 (79.92%)
Syklus 6 Dag 1	548	90 (16.42%)	458	427 (77.91%)
Syklus 7 Dag 1	548	111 (20.25%)	437	401 (73.17%)
Syklus 8 Dag 1	548	132 (24.08%)	416	378 (68.97%)
Syklus 9 Dag 1	548	158 (28.83%)	390	357 (65.14%)
Syklus 10 Dag 1	548	201 (36.67%)	347	323 (58.94%)
Syklus 11 Dag 1	548	236 (43.06%)	312	292 (53.28%)
Syklus 12 Dag 1	548	256 (46.71%)	292	277 (50.54%)
Avslutning av behandling /sikkerhetsoppfølging	548	114 (20.80%)	434	373 (68.06%)
Oppfølging (måned 16)	548	374 (68.24%)	174	73 (13.32%)
Oppfølging (måned 18)	548	474 (86.49%)	74	76 (13.86%)
Oppfølging (måned 20)	548	450 (82.11%)	98	44 (8.02%)
Oppfølging (måned 24)	548	497 (90.69%)	51	31 (5.65%)
Oppfølging (måned 28)	548	536 (97.81%)	12	5 (0.91%)

EQ-5D-VAS				
Baseline	548	NR	NR	528 (96.53%)
Syklus 2 Dag 1	548	NR	NR	481 (87.77%)
Syklus 3 Dag 1	548	NR	NR	476 (86.86%)
Syklus 4 Dag 1	548	NR	NR	446 (81.38%)
Syklus 5 Dag 1	548	NR	NR	438 (79.92%)
Syklus 6 Dag 1	548	NR	NR	424 (77.37%)
Syklus 7 Dag 1	548	NR	NR	398 (72.62%)
Syklus 8 Dag 1	548	NR	NR	378 (68.97%)
Syklus 9 Dag 1	548	NR	NR	356 (64.96%)
Syklus 10 Dag 1	548	NR	NR	322 (58.75%)
Syklus 11 Dag 1	548	NR	NR	291 (53.10%)
Syklus 12 Dag 1	548	NR	NR	276 (50.36%)
Avslutning av behandling /sikkerhetsoppfølging	548	NR	NR	372 (67.88%)
Oppfølging (måned 16)	548	NR	NR	73 (13.32%)
Oppfølging (måned 18)	548	NR	NR	76 (13.86%)
Oppfølging (måne 20)	548	NR	NR	44 (8.02%)
Oppfølging (måned 24)	548	NR	NR	31 (5.65%)
Oppfølging (måned 28)	548	NR	NR	5 (0.91%)

Appendiks 3: Kostnader

Tabell 42. Legemidler, doser og doseringsfrekvenser for hvert behandlingsregime (Kilde: Incyte)

Medicine		Dose	Relative dose intensity	Frequency	Vial sharing
R ²	Lenalidomide	20 mg	84.16% - Cycle 1-12 (28 days)	Daily days 1-21	No
	Rituximab	375 mg/m ²	100.00% - Cycle 1 (28 days) 93.20% - Cycle 2-5 (28 days)	Induction Cycle 1 (28 days): once weekly Induction Cycle 2-5 (28 days): Day 1	No
O-Benda	Obinutuzumab	1,000 mg	100.00 %	Induction Cycle 1 (28 days): Day 1, 8 & 15 Induction Cycle 2-6 (28 days): Day 1 Maintenance (28 days): Day 1 for 2 years after induction cycles	No
	Bendamustine	120 mg/m ²	100.00 %	Induction Cycle 1 (28 days): Days 1 & 2 Induction Cycle 2-6 (28 days): Days 1 & 2	No
R-Benda	Rituximab	375 mg/m ²	100.00 %	Induction Cycle 1-6 (28 days): Day 1 Maintenance (28 days): Day 1 for 2 years after induction cycles	No
	Bendamustine	90 mg/m ²	100.00 %	Induction Cycle 1-6 (28 days): Day 1 & 2	No
R-CHOP	Rituximab	375 mg/m ² on Day 1	100.00 %	Induction Cycle 1-8 (21 days): Day 1 Maintenance (21 days): Day 1 for 2 years after induction cycles	No
	Doxorubicin	50 mg/m ² on Day 1	100.00 %	Induction Cycle 1-8 (21 days): Day 1	No
	Vincristine	1 mg/m ² on Day 1	100.00 %		No
	Cyclophosphamide (IV)	750 mg/m ² on Day 1	100.00 %		No
	Prednisolone	40 mg/m ² on Day 1 to 5	100.00 %	Induction Cycle 1-8 (21 days): Day 1-5	No
BEAM*	Carmustine	300 mg/m ²	100.00 %	Day 1	No
	Etoposide	200 mg/m ²	100.00 %	Day 2 to 5	No
	Cytarabine	200 mg/m ²	100.00 %	Day 2 to 5	No
	Melphalan	140 mg/m ²	100.00 %	Day 6	No

Tabell 43. Enhetskostnader knyttet til ressursbruk (kilde: Incyte)

Resource use	Unit Cost (NOK)	Code	Reference
Outpatient visits: Haematology led	2,938.25	DRG 917A, Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer	DRG 2025 (ISF)
Diagnostic tests: FBC	73.10	Medisinsk biokjemi MB7x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Diagnostic tests: Patient history / physical exam	399.02	Medisinsk mikrobiologi MM6 x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Diagnostic tests: Full profile (U&E, LFT, Calcium)	105.96	Medisinsk mikrobiologi MM3 x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Diagnostic tests: Serum IgG, IgA, IgM, and electrophoresis	48.24	Immunologi og transfusjonsmedisin, IT1 x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Diagnostic tests: LDH test	73.10	Medisinsk biokjemi MB7x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
CT scans	1,107.74	radiologi, CT4 (helkropp) x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Inpatient admissions: inpatient/overnight stays	21,527.96	Liggedøgn - Generelt	NoMA
Inpatient admissions: day cases	14,636.83	DRG 981X, Innleggelse uten overnatting for andre tilstander	DRG 2025 (ISF)
Inpatient admissions: emergency admissions	14,636.83	DRG 981X, Innleggelse uten overnatting for andre tilstander	DRG 2025 (ISF)
Inpatient admissions: intensive care admissions	40,101.64	410X Medikamentell kreftbehandling av innlagte pasienter	DRG 2025 (ISF)
Outpatient visits: Haematology or oncology	3,972.08	DRG 916O, Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet	DRG 2025 (ISF)
Outpatient visits: Non-specialist	972.00	1 hours of Lege (allmennpraktiserende)	NoMA
Accident and emergency visits	1,619.00	1 hours of Lege (allmennpraktiserende) + 1 hours of sykepleier	NoMA
Disease diagnosis and monitoring: PET or CT scans	1,107.74	radiologi, CT4 (helkropp) x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Disease diagnosis and monitoring: MRI	2,775.56	radiologi, MR5 (helkropp) x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Disease diagnosis and monitoring: Ultrasounds	398.84	radiologi, UL5 (helkropp) x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Disease diagnosis and monitoring: X-rays	797.68	radiologi, RG4 (helkropp) x 2 (since refusjon is 50%)	Lovdata.no
Disease diagnosis and monitoring: Blood test	145.00	Blodprøve	NoMA
Disease diagnosis and monitoring: Tissue sampling/biopsy	14,147.12	DRG 216O Biopsier fra skjelett-muskelsystemet og bindevevet, dagkirurgisk behandling	DRG 2025 (ISF)
Disease diagnosis and monitoring: Unspecified radiology	2,067.66	DRG 851R, Poliklinisk ekstern strålebehandling ved kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev	DRG 2025 (ISF)
Disease management: Radiotherapy	2,067.66	DRG 851R, Poliklinisk ekstern strålebehandling ved kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev	DRG 2025 (ISF)

Blood transfusions: Blood product transfusion/unspecified blood transfusion	7,617.68	DRG 816P, Transfusjon av andre blodkomponenter	DRG 2025 (ISF)
Blood transfusions: Platelet infusion	11,154.46	DRG 801H, Poliklinisk behandling av nevrologiske lidelser med infusjon av særskilte legemidler	DRG 2025 (ISF)

Vedlegg 4: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 5: Kommentarer fra produsent

Comments from Incyte on the DMP Assessment of Tafasitamab in Combination with Lenalidomide and Rituximab (ID2025_059)

Incyte would like to thank DMP for the comprehensive assessment of tafasitamab in combination with lenalidomide and rituximab (R²) for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).

We recognise the uncertainty associated with extrapolating long-term outcomes from the currently available follow-up. At the same time, we consider it important that the final assessment clearly distinguishes between the observed clinical benefit demonstrated in inMIND and the uncertainty associated with extrapolating this benefit over the longer term.

In particular, we believe that the timing of treatment-effect waning in the DMP base case represents a conservative modelling assumption rather than an evidence-based estimate of when the incremental benefit of tafasitamab begins to diminish.

Timing of Treatment-Effect Waning Is Highly Uncertain

DMP assumes treatment-effect waning for overall survival from month 28 in its base-case analysis. As described in the assessment report, this time point was selected because no further OS events were observed beyond this point and the Kaplan-Meier curve was therefore no longer informative.

Incyte considers this a pragmatic approach to addressing uncertainty, but the absence of informative data beyond month 28 should not itself be interpreted as evidence that the incremental treatment effect begins to diminish at this time. Rather, it reflects the immaturity of the currently available OS data and the limited number of events observed during follow-up.

This distinction is particularly relevant given the clinical expert input described in the DMP report. DMP reports that the additional effect associated with tafasitamab may plausibly persist for several years following treatment completion as a consequence of deeper and more durable disease control, delayed progression and reduced need for subsequent therapy, although the effect may gradually diminish over time.

The importance of this assumption is demonstrated by DMP's own scenario analyses. Introducing treatment-effect waning from year 5 rather than month 28 materially improves the estimated cost effectiveness, while a scenario without treatment-effect waning results in a further improvement. These analyses demonstrate that the estimated long-term value of tafasitamab + R² is highly dependent on the assumed timing of waning.

Consequently, the month-28 assumption should, in our view, be interpreted as one conservative approach within a range of clinically plausible assumptions, rather than as the most likely estimate of the duration of treatment benefit.

Long-Term R² Evidence Provides Relevant External Context

The recently published five-year follow-up of the phase III AUGMENT study provides mature evidence regarding long-term outcomes associated with the R² treatment platform in relapsed or refractory indolent lymphoma.[1] With a median follow-up exceeding five years, the study demonstrated sustained clinical benefit with R² compared with rituximab plus placebo.

AUGMENT does not directly establish the duration of the incremental treatment effect associated with adding tafasitamab to R². However, it provides relevant external context demonstrating that a finite-duration R²-based treatment strategy can be associated with sustained disease control well beyond the active treatment period.

This evidence therefore supports the clinical plausibility of scenarios in which treatment benefit persists beyond the relatively early waning assumption applied in the DMP base case, while acknowledging that the precise duration of the incremental tafasitamab effect remains uncertain.

Observed inMIND Benefit Is Clinically Meaningful Independently of Long-Term OS Extrapolation

Tafasitamab was evaluated in inMIND as an addition to an active, approved and clinically relevant R² comparator. DMP itself considers the randomised comparison with R² appropriate for assessing the incremental effect of tafasitamab.

The observed treatment effect was substantial. IRC-assessed PFS showed an HR of 0.403, with median PFS not reached for tafasitamab + R² compared with 16.0 months for R², and estimated 12-month PFS rates of 83.1% and 59.8%, respectively. These findings were supported by more durable responses, and the EMA assessment also notes that fewer patients receiving tafasitamab + R² initiated subsequent anti-lymphoma therapy and that time to next treatment was longer.

These are observed clinical outcomes and do not depend on assumptions regarding long-term OS extrapolation. In a chronic relapsing disease characterised by repeated treatment and progressively shorter periods of disease control, extending the period before progression and subsequent treatment is clinically meaningful. The EMA assessment similarly characterises the inMIND PFS improvement as statistically significant and clinically meaningful.

Conclusion

Incyte agrees that uncertainty remains regarding the magnitude and duration of any long-term survival benefit. However, uncertainty regarding the unobserved tail of the survival curve should be distinguished from evidence that treatment benefit begins to diminish at a particular time point.

The available evidence supports a range of clinically plausible assumptions regarding treatment-effect durability. Within this range, the DMP base case, with treatment-effect waning commencing at month 28, represents a relatively conservative interpretation.

The observed inMIND results demonstrate clinically meaningful improvement in disease control on top of an active and relevant comparator, while longer-term evidence from AUGMENT provides supportive external context for the possibility of sustained benefit following finite-duration R²-based treatment.

Taken together, these considerations suggest that the long-term clinical value of tafasitamab + R² may be greater than reflected in the DMP base-case analysis.

[1] Leonard JP, Trněný M, Zhang H, et al. Lenalidomide Plus Rituximab for Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: 5-Year Follow-Up and Subgroup Analyses From the Phase III AUGMENT Trial. *J Clin Oncol*. 2026;44(16):1483-1489. doi:10.1200/JCO-25-01770.