Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af brentuximab vedotin til behandling af tidligere ubehandlet avanceret Hodgkin lymfom

CD30+ stadie IIB med risikofaktorer, stadie III eller stadie IV i kombination med etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin og dexamethason (BrECADD)

Vur

Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	30. september 2026
Ikrafttrædelsesdato	30. september 2026
Dokumentnummer	258091
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Brentuximab vedotin (Adcetris)
Indikation	Brentuximab vedotin er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke tidligere behandlet CD30+ Hodgkin lymfom stadie IIB med risikofaktorer, stadie III eller stadie IV i kombination med etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin og dexamethason (BrECADD).
Lægemiddelfirma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	L01FX05

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	25. august 2025
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	9. oktober 2025 Der var clock-stop i sagen fra den 15. december 2025 til den 26. maj 2026, da ansøgningen ikke var fyldestgørende. Der er yderligere clock-stop i sagen fra den 2. til den 30. september 2026, da Rådet ønskede, at sekretariatet lavede supplerende analyser til at belyse relevante behandlingsalternativer udover den anvendte komparator.
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	24. juli 2026
Rådets anbefaling	30. september 2026

Sagsbehandling	
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	23 uger og 1 dag(e) (116 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer)

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. oktober 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet brentuximab vedotin (Adcetris) til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet CD30+ stadie IIB med risikofaktorer, stadie III eller stadie IV klassisk Hodgkin lymfom (cHL) i kombination med etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin (Adriamycin), dacarbazin og dexamethason (BrECADD).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda Pharma A/S.

Hodgkin lymfom
Klassisk Hodgkin lymfom (cHL) er en lymfomtype karakteriseret ved store, abnorme lymfocytter (Reed-Sternberg celler). Symptomer på cHL afhænger af sygdomsstadie og organinvolvering og omfatter typisk lymfadenopati (hævede lymfeknuder), B-symptomer (feber, nattesved og vægttab), træthed og hudkløe. Nogle patienter oplever desuden luftvejssymptomer (hoste, brystsmerter og åndenød) forårsaget af hævede lymfeknuder i mediastinum samt gener fra mave-tarm-regionen (oppustethed samt tidlig mæthedsfornemmelse) forårsaget af splenomegali og hepatomegali. Derudover kan knoglemarvsinfiltration forårsage anæmi, leukopeni og trombocytopeni.

Avanceret cHL (stadie IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom samt stadie III og IV) er en aggressiv sygdom som ubehandlet kan være dødelig, men hurtig opstart af kombinationskemoterapi medfører god helbredelsesrate blandt patienter < 60 år i god almentilstand, der tåler aggressiv behandling med kemoterapi. Medianalderen ved diagnose af avanceret cHL er ca. 30 år [1].

Ifølge tal fra Dansk Lymfom Database (LYFO) [2] var der 40 nye tilfælde af avanceret cHL (stadie IIB-IV) i 2023, 72 nye tilfælde i 2024 og 49 nye tilfælde i 2025 i aldersgruppen 18-60 år i Danmark (bemærk at tallene for 2025 endnu ikke er komplette og at der mangler cirka 5-10 patienter i opgørelsen af antal patienter med avanceret cHL i 2025).

Medicinrådet vurderer, at antallet af nye tilfælde af avanceret cHL blandt patienter i alderen 18-60 år er omkring 63 pr. år, og at ca. 60 af disse vil være kandidater til behandlingen, idet ca. 5% af patienterne vurderes ikke at være egnede til behandlingen pga. svær komorbiditet.

Behandlingen af cHL medfører stor risiko for toksicitet i form af både akut toksicitet (febril neutropeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni, infektioner, perifer neuropati mv.) og langtidstoksicitet (træthed, dyspnø, kognitive vanskeligheder, nedsat gonade-funktion, infertilitet samt lunge- og hjertesygdom og sekundære kræftsygdomme).

Brentuximab vedotin
Brentuximab vedotin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC), som frigiver et antineoplastisk middel, der medfører apoptotisk celledød selektivt i tumorceller, som udtrykker CD30.

CHL udtrykker CD30 som et antigen på overfladen af de maligne celler. Denne præsentation er uafhængig af sygdommens fase, behandlingstypen eller transplantationsstatus. Disse egenskaber gør CD30 til et mål for terapeutisk intervention. Ikke-kliniske data tyder på, at brentuximab vedotin virker via en flertrinsproces: Binding til CD30 fører til internalisering og lysosomal nedbrydning, hvor Monomethyl auristatin E (MMAE) frigives. MMAE hæmmer tubulin, forstyrrer mikrotubuli, inducerer cellecyklusstop og medfører apoptose i CD30-positive tumorceller [3].

Brentuximab vedotin gives som infusion over 30 minutter. Doseringen af brentuximab vedotin er 1,8 mg/kg på dag 1 i en 21-dages behandlingsserie. Brentuximab vedotin administreres sammen med etoposid (150 mg/m^2 på dag 2-4), cyclophosphamid (1.250 mg/m2 på dag 2), doxorubicin (Adriamycin) (40mg/m^2 på dag 2), dacarbazin (250 mg/m^2 på dag 3-4) og dexamethason (40 mg på dag 2-5) i en 21-dages behandlingsserie. Der gives fire behandlingsserier, hvis interim PET-scanning er negativ og seks behandlingsserier, hvis interim PET er positiv. Hvis der opstår hæmatologisk toksicitet, perifer sensorisk eller motorisk neuropati under behandlingen eller dette forværres under behandlingen, kan der være behov for udsættelse af behandlingen, dosisreduktion eller seponering [3].

Nuværende behandling i Danmark
Iht. de nuværende retningslinjer (version 3.0) fra Dansk Lymfom Gruppe er standardbehandlingen i Danmark til patienter < 60 år med avanceret cHL, og uden betydende komorbiditet, PET-guidet eBEACOPP (eskaleret bleomycin, etoposid, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison) [4]. Imidlertid udgør eBEACOPP ikke den eneste standardbehandling, idet behandlingsvalget individualiseres og andre kombinationsbehandlinger også i nogle tilfælde bliver anvendt, herunder kombinationen af doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastin og dacabazin (ABVD), BrECADD samt eBEACOPDac, der er en modificeret version af eBEACOPP, hvor procarbazin erstattes af dacarbazin.

Effekt og sikkerhed
Medicinrådets vurdering af PET-guidet BrECADD vs. eBEACOPP til behandling af patienter med avanceret cHL er baseret på en direkte sammenligning fra HD21-studiet [1]. HD21-studiet er et randomiseret, multicenter, open-label fase 3 studie. Fra d. 22. juli 2016 til d. 27. august 2020 blev 1500 patienter i alderen 18-60 år med nydiagnosticeret avanceret cHL inkluderet i studiet (749 randomiseret til BrECADD og 751 til eBEACOPP).

I intention-to-treat analysen (ITT) blev 1482 patienter inkluderet (742 randomiseret til BrECADD og 740 til eBEACOPP). I sikkerhedsanalyserne blev 1470 patienter inkluderet (738 randomiseret til BrECADD og 732 til eBEACOPP). I analyserne af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev 905 patienter inkluderet (450 patienter i BrECADD-armen og 455 i eBEACOPP-armen).

Ansøger har indsendt data for: behandlings-relateret sygdom (treatment-related morbidity = TRMB), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS), HRQoL (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L) og sikkerhed. Derudover har ansøger indsendt data vedr. 1-års infertilitetsrater, genopretning af gonade-funktion og antal levendefødte børn. De to sidstnævnte endepunkter er ikke-præspecificerede endepunkter.

TRMB er ikke et etableret endepunkt i cHL, men er udviklet for at kunne registrere akut toksicitet (grad 4 anæmi, grad 4 trombocytopeni eller grad 4 infektioner samt grad 3-4 organtoksicitet) relateret til behandlingerne.

Forekomsten af ≥ 1 TRMB var lavere i BrECADD-armen (42 %) end i eBEACOPP-armen (59 %) (RR=0,72; 95 % CI: 0,65-0,80).

4-års PFS-rater var højere i BrECADD-armen (94,3 %) end i eBEACOPP-armen (90,9 %) (HR = 0,66; 95% CI: 0,45-0,97) [1]. Det samme var tilfældet for 5-års PFS-rater, hvor PFS ligeledes var højere i BrECADD-armen (93,6 %) end i eBEACOPP-armen (90,6 %) (HR = 0,64; 95 % CI 0,44–0,93) [5]. Kaplan-Meier kurverne var sammenfaldende fra cirka 66 måneder og frem. Disse estimater er dog baseret på få patienter (N=52 i BrECADD-armen og N=53 i eBEACOPP-armen ved 66 måneder).

4-års OS-rater og OS med op til 7 års opfølgning var sammenlignelig i de to behandlingsarme (hhv. 98,6 % vs. 98,2 % og 98,1 % vs. 97,9 %). Hazard Ratio er ikke oplyst.

Analyser vedr. 1-års infertilitetsrater var præ-specificerede i protokollen. Infertilitetsraten vurderet ved FSH-målinger var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen ved 1-års opfølgning, kvinder (26,5 vs. 46,1 %) og mænd (53,7 vs. 80,5 %). I posthoc-analyser sås, at andelen af kvinder, der havde genoprettet gonade-funktionen (vurderet ved målinger af FSH) ved 4-års opfølgning, var større i BrECADD-armen (95,3 %) end i eBEACOPP-armen (73,3 %) (HR= 1,69; 95 % CI: 1,34-2,14). Ligeledes var andelen af mænd, der havde genoprettet gonade-funktionen ved 4-års opfølgning, større i BrECADD-armen (86,0 %) end i eBEACOPP-armen (39,7 %) (HR=3,31; 95 % CI: 2,53-4,33).

Med en median opfølgning på 48 måneder var andelen af ≥ 1 levendefødte børn ligeledes i posthoc-analyser sammenlignelig blandt kvinder i BrECADD-armen (14 %) og eBEACOPP-armen (12 %) (p=0,531). Andelen af ≥ 1 levendefødte børn var højere blandt mænd i BrECADD-armen (7 %) end i eBEACOPP-armen (3 %) (p=0,014).

Andelen af patienter, som oplevede uønskede hændelser (AEs), alvorlige uønskede hændelser (SAEs) og behandlingsophør pga. uønskede hændelser, var sammenlignelig i de to behandlingsarme. Andelen af patienter, som oplevede uønskede hændelser af CTCAE grad ≥ 3, var lavere i BrECADD-armen (91,3 %) end i eBEACOPP-armen (96,8 %). De hyppigst forekommende grad ≥ 3 uønskede hændelser i begge behandlings-arme var hæmatologisk toksicitet, hhv. leukopeni (86,5 vs. 94,2 %), trombocytopeni (55,0 vs. 71,9 %) og anæmi [redacted]. Forekomsten af anæmi, leukopeni og trombocytopeni grad ≥ 3 var således lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen. Derimod var forekomsten af infektioner (28,1 vs. 24,7 %) og febril neutropeni [redacted] grad ≥ 3 højere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen. Forekomsten af dosisreduktion var væsentlig lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Ift. HRQoL blev der i HD21-studiet ikke påvist statistisk signifikante forskelle i den gennemsnitlige EORTC QLQ-C30- eller EQ-5D-3L-score mellem BrECADD- og eBEACOPP-

armen på nogen af de undersøgte tidspunkter. Resultaterne indikerer dermed, at den patientrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet var sammenlignelig i de to behandlingsarme. Data understøtter således ikke en forskel i den samlede livskvalitet ved BrECADD vs. eBEACOPP målt ved EORTC QLQ-C30 eller EQ-5D-3L.

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for effekt og sikkerhed generelt er robust som følge af det randomiserede fase 3-design og den direkte sammenligning med en relevant komparator. Imidlertid er der fortsat usikkerhed vedrørende samlet overlevelse og de langsigtede effekter af behandlingen, idet den mediane opfølgningstid i HD21-studiet kun var 48 måneder.
Ift. sikkerhed er der fortsat usikkerhed om langtidstoksicitet, herunder fertilitetspåvirkning og sekundær malignitet, som kræver længere opfølgningstid.
Ift. fertilitet vurderer Medicinrådet, at effektmålene genopretning af gonade-funktion og antal levendefødte børn efter behandling er forbundet med metodologisk usikkerhed, da analyserne er foretaget post hoc. Endelig var HD21-studiet et ublindet studie, hvilket kan have påvirket rapporteringen af subjektive data f.eks. uønskede hændelser samt HRQoL.

Omkostningseffektivitet
Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten af BrECADD til behandling af patienter med cHL.

Analysen er baseret på effektdata for OS og PFS fra HD21-studiet. Nytteværdierne er estimeret på baggrund af EORTC QLQ-C30-data fra studiet, som ved hjælp af en mapping-algoritme er konverteret til EQ-5D-3L-værdier med anvendelse af danske præferencevægte.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem BrECADD og eBEACOPP er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,11 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger skyldes primært højere lægemiddelomkostninger ved behandling med BrECADD sammenlignet med eBEACOPP. Den estimerede QALY-gevinst er hovedsageligt et resultat af en overlevelsesgevinst på 0,10 leveår.

Resultatet er behæftet med væsentlig usikkerhed i forhold til særligt de anvendte nytteværdier, størrelsesorden af PFS-gevinst, omkostninger forbundet med fertilitetsbehandling samt modelleringen af en overlevelsesgevinst til fordel for BrECADD. Generelt har usikkerhederne været mulige at belyse med følsomhedsanalyser, og på tværs af følsomhedsanalyserne estimeres en ICER fra ca. [redacted] til ca. [redacted] DKK pr. QALY, hvor det nedre estimat repræsenterer en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien for patienter, der er progredieret nedjusteres med 10 % og det øvre estimat repræsenterer en følsomhedsanalyse, hvor der ikke modelleres en overlevelsesgevinst til fordel for BrECADD (QALY-gevinst på 0,04). ICER-estimatet er følsomt over for ændringer i nytteværdierne, da QALY-gevinsten er begrænset. Følsomhedsanalysen med ingen overlevelsesgevinst repræsenterer den usikkerhed, der

er forbundet med, at OS-kurverne i studiet endnu ikke tydeligt adskiller sig, hvormed der potentielt ikke er en OS-gevinst ved behandling med BrECADD sammenlignet med eBEACOPP.

Resultatet påvirkes kun i begrænset omfang af ændringer i antagelserne omkring varigheden af monitorering blandt patienter i remission samt tidspunktet og størrelsen af den livskvalitetsforbedring, som patienter i remission antages at opnå.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	BrECADD	eBEACOPP	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	21,52	21,41	0,10
Totale QALY	**16,96**	**16,85**	**0,11**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.805.328 DKK pr. vundet leveår** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK pr. vundet leveår**
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 1.665.317 DKK pr. vundet QALY** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK pr. vundet QALY**

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af BrECADD vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 13,9 mio. DKK i år 5.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund ... 14
1.1 Om vurderingen ... 14
1.2 Hodgkin lymfom ... 14
1.3 Brentuximab vedotin ... 16
1.4 Nuværende behandling ... 18

2. Sundhedsøkonomisk model ... 20
2.1 Analysetype ... 20
2.2 Grundantagelser ... 20
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser ... 20
2.4 Modeltype og modelstruktur ... 20

3. Effekt og sikkerhed ... 22
3.1 Litteratursøgning ... 22
3.1 Kliniske studier ... 23
3.1.1 Borchmann et al Lancet 2024 ... 25
3.1.2 Ferdinandus et al Lancet Oncol 2025 ... 26
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål ... 27
3.2.1 Population ... 27
3.2.2 Intervention (BrECADD) ... 29
3.2.3 Komparator (eBEACOPP) ... 30
3.2.4 Effektmål ... 30
3.3 Sammenligning af effekt ... 31
3.3.1 Analysemetode ... 31
3.3.2 Oversigt over effektestimater ... 31
3.3.3 Behandlingsrelateret sygdom (TRMB) ... 33
3.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS) ... 36
3.3.5 Infertilitetsrater ved 1-års opfølgning ... 42
3.3.6 Genopretning af gonade-funktion ... 43
3.3.7 Levendefødte børn ... 44
3.3.8 Samlet overlevelse (OS) ... 45
3.4 Sammenligning af sikkerhed ... 51
3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed ... 57

4. Fremskrivning af patientbevægelser ... 58
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller ... 58
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser ... 59

5. Helbredsrelateret livskvalitet ... 62
5.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) ... 62
5.1.1 EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L ... 62
5.1.1.1 Instrument og studiedesign ... 62

5.1.1.2 Dataindsamling ... 64
5.1.1.3 Resultater ... 64
5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet ... 67
5.2 Nytteværdier ... 67
5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier ... 67
5.2.2 Beregning af nytteværdier ... 68
5.2.3 Resultater for nytteværdier ... 69
5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier ... 71

6. Omkostninger ... 73
6.1 Lægemiddelomkostninger ... 73
6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger ... 75
6.2 Hospitalsomkostninger ... 77
6.2.1 Administrationsomkostninger ... 77
6.2.2 Co-medicinering ... 77
6.2.3 Behandlingsmonitorering ... 79
6.2.4 Uønskede hændelser ... 81
6.3 Patientomkostninger ... 83
6.4 Øvrige omkostninger ... 84

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse ... 88

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse ... 90
8.1 Resultat af Medicinrådets analyse ... 90
8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser ... 92

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse ... 97

10. Budgetkonsekvenser ... 99
10.1 Estimat af patientantal og patientoptag ... 99
10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen ... 99

11. Referencer ... 100

12. Sammensætning af fagudvalg ... 104

13. Versionslog ... 105

14. Bilag ... 106
14.1 Ekstrapolation af samlet overlevelse (OS) ... 106
14.2 Ekstrapolation af progressionsfri overlevelse (PFS) ... 107
14.3 Oversigt over enkelt-komponenter i komparator (eBEACOPP) ... 107
14.4 Response mapping koefficienter fra EORTC QLQ-C30-domæner til EQ-5D-3L domæner ... 113

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 104.

Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (*Adverse Event*)
ABVD:	Doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine, dacarbazin
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ADC:	Antistof-Lægemiddel-Konjugat
MDS:	Myelodysplastisk syndrom
AML:	Akut myeloid leukæmi
BrECADD:	Brentuximab vedotin, etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin (Adriamycin), dacarbazin og dexamethason
BSA:	Kropsoverfladeareal
CI:	Konfidensinterval
cHL	Klassisk Hodgkin lymfom *(classical Hodgkin Lymphoma)*
CMH:	Cochrane-Mantel Haenzel
CTCAE:	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DCO	*Data cut off*
eBEACOPP:	Eskaleret bleomycin, etoposid, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamid, vincristin (Oncovin), procarbazin og prednison
EAPC:	Estimeret årlig procents ændring *(estimated annual percentage change)*
ECOG:	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
G-CSF:	Granulocyt-kolonistimulerende faktor *(Granulocyte Colony-Stimulating Factor)*
GHSG:	*German Hodgkin Study Group*
HL:	Hodgkin Lymfom
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret Livskvalitet (*Health Related Quality of Life*)

ICER:	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
IQR:	*Interquartile Range*
ITT:	*Intention-to-treat*
I.V.	Intravenøs
MAE:	*Mean Absolute Error*
MMAE:	Monomethyl auristatin E
MMRM:	*Mixed model for repeated measurements*
MSE:	*Mean Squared Error*
N-AVD:	Nivolumab - Doxorubicin (Adriamycin), vinblastin, dacarbazin
OR:	Odds ratio
OS:	Samlet overlevelse (*overall Survival*)
PD:	Progredieret sygdom
PF:	Progressionsfri sygdom
PFS:	Progressionsfri overlevelse (*Progression Free Survival*)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PP:	*Per protocol*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RDI:	Relativ dosisintensitet
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RMSE:	*Root Mean Squared Error*
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (*Serious Adverse Event*)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	*Standardized Mean Difference*
SMR:	Standardiseret mortalitetsratio

TRMB: *Treatment-related morbidity*

TTD: Behandlingsvarighed

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet brentuximab vedotin (Adcetris) til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet CD30+ stadie IIB med risikofaktorer, stadie III eller stadie IV Hodgkin lymfom i kombination med etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin (Adriamycin), dacarbazin og dexamethason (BrECADD).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Takeda Pharma A/S.

Takeda Pharma A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 2. juni 2025 [3].

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

1.2 Hodgkin lymfom

Klassisk Hodgkin lymfom (cHL) er en lymfomtype karakteriseret ved store, abnorme lymfocytter (Reed-Sternberg celler). Symptomer på cHL afhænger af sygdomsstadie og organinvolvering og omfatter typisk lymfadenopati (hævede lymfeknuder), B-symptomer (feber, nattesved og vægttab), træthed og hudkløe. Nogle patienter oplever desuden luftvejssymptomer (hoste, brystsmerter og åndenød) forårsaget af hævede lymfeknuder i mediastinum samt gener fra mave-tarm-regionen (oppustethed samt tidlig mæthedsfornemmelse) forårsaget af splenomegali og hepatomegali. Derudover kan knoglemarvsinfiltration forårsage anæmi, leukopeni og trombocytopeni. Diagnosen stilles på baggrund af sygehistorie, kliniske fund (forstørrede lymfeknuder mv.) samt vævsbiopsi fra forstørret lymfeknude/eksstirperet glandel [4].

Ifølge Dansk Lymfom Database (LYFO) [2,6] var der 144 nye tilfælde af HL i 2020, 135 tilfælde i 2021, 143 tilfælde i 2022 og 103 tilfælde i 2023 blandt patienter ≥ 18 år i Danmark. Ifølge NORDCAN var der 79 nye tilfælde af HL i Danmark i aldersgruppen 20-59 år i 2020, 72 nye tilfælde i 2021, 83 nye tilfælde i 2022, 69 nye tilfælde i 2023 og 111 nye tilfælde i 2024 svarende til en alders-standardiseret (Nordic) incidens af HL fra 2,2 til 3,6 pr. 100.000 person-år i perioden 2020-2024. Den alders-standardiserede (Nordic) incidens af HL i aldersgruppen 20-59 år har været relativt stabil over de seneste 10 år og fluktuerer omkring 3,0 pr. 100.000 person-år fra 2015-2024 (estimeret årlig procents ændring (EAPC): -0,96% (95% CI:-4,01-2,19)). Den aldersstandardiserede (Nordic) incidens af HL er højere blandt mænd end blandt kvinder (2,4-4,3 pr. 100,000 person-år blandt mænd vs. 1,9-2,9 pr. 100,000 person-år blandt kvinder i perioden 2020-2024). Den alders-specifikke incidens af HL er bimodal med første peak i alderen 15-35 år og

andet peak i alderen 60-85 år. Prævalensen af HL er at 2.152 personer i Danmark i aldersgruppen 20-59 år lever med HL i 2024 (hhv. 943 kvinder og 1.209 mænd) [7].

cHL inddeles iht. Ann Arbor klassifikationen i stadie I-IV og i sub-stadie A (asymptomatisk), B (B-symptomer) samt E (extranodal) [8,9]. cHL stadie IIB med stor mediastinal tumor eller ekstranodal sygdom samt stadie III og IV karakteriseres som avanceret HL [10]. Median alder ved diagnose af cHL i avanceret stadie er cirka 30 år [1]. Ifølge tal fra Dansk Lymfom Database [2] var der 40 nye tilfælde (55% mænd) af avanceret HL (stadie IIB-IV) i 2023, 72 nye tilfælde (57 % mænd) i 2024 og 49 nye tilfælde (57% mænd) i 2025 i aldersgruppen 18-60 år i Danmark. (Bemærk at tallene for 2025 endnu ikke er komplette og at der mangler cirka 5-10 patienter i opgørelsen af antal patienter med avanceret HL i 2025).

Avanceret cHL er en aggressiv sygdom som ubehandlet kan være dødelig, men hurtig opstart af kombinationskemoterapi medfører god helbredelsesrate blandt patienter < 60 år og blandt patienter med godt helbred, der kan tåle aggressiv behandling med kemoterapi. Ældre patienter og patienter med dårligt helbred kan derimod sjældent tåle aggressiv kemoterapi og har dermed en dårligere prognose. Mortaliteten af HL stiger således med alderen: blandt patienter med HL i alderen 20-59 år er den alders-standardiserede (Nordic) mortalitet af HL 0,10 pr. 100.000 personår, hvorimod den alders-standardiserede (Nordic) mortalitet er 1,9 pr. 100.000 personår blandt patienter med HL ≥60 år i Danmark [7].

Behandlingen af cHL medfører stor risiko for toksicitet – både akut toksicitet og langtidstoksicitet. Akut toksicitet omfatter febril neutropeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni, infektioner, lunge- og hjertesygdom og sygdomme fra lever og galdeveje, nyrer, mave-tarm-systemet og nervesystemet herunder perifer neuropati [11]. Langtidstoksicitet omfatter træthed, dyspnø, kognitive vanskeligheder, lavt stofskifte, nedsat gonade-funktion og infertilitet. Langtidstoksicitet omfatter også udvikling af lunge- og hjertesygdom samt sekundære kræftsygdomme herunder myelodysplastisk syndrom (MDS), akut myeloid leukæmi (AML), hvilket kan føre til øget dødelighed blandt patienter, der ellers er kureret for HL sammenlignet med baggrundsbefolkningen [12].

Toksicitet som følge af behandlingen kan medføre forsinkelser i tilbagevenden til arbejde efter endt behandling og reduceret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) [13,14]. Nyere danske studier har således vist at patienter med HL der i komplet remission har øget sygefravær og forsinkelser i tilbagevenden til arbejde [15], øget dødelighed pga. sekundær kræft, hjertesvigt og lungesygdom samt 40 % lavere forekomst af faderskab sammenlignet med raske matchede kontroller [16].

Medicinrådet vurderer, at antallet af nye tilfælde af avanceret cHL blandt patienter i alderen 18-60 år i Danmark er omkring 63 pr. år [2]. Heraf vurderes det, at ca. 5% af patienterne ikke vil være egnede til behandlingen pga. svær komorbiditet, hvorfor ca. 60 patienter årligt vurderes at være kandidater til behandlingen (Tabel 1).

Tabel 1. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter*	60	60	60	60	60

Reference: Dansk Lymfom Database [2].
Forkortelser og definitioner: HL = Hodgkin Lymfom; *Antallet af patienter i Danmark, som vil kunne blive behandlet med den nye behandling, jf. EMA-indikationen, fratrukket patienter, som ikke vurderes at være egnede til behandling med interventionen (f.eks. pga. komorbiditet), og fratrukket dem, som forventes at vil fravælge behandlingen. Som udgangspunkt anvendes antal nye (incidente) patienter pr. år, men hvis der er prævalente patienter, der forventes at blive tilbudt behandling, inkluderes disse i år 1.

1.3 Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin er et antistof-lægemiddel-konjugat (*Antibody–Drug Conjugate* = ADC), som frigiver et antineoplastisk middel, der medfører apoptotisk celledød selektivt i tumorceller, som udtrykker CD30. Overfladeproteinet CD30 er kraftigt og ensartet udtrykt på overfladen af Reed-Sternberg celler, den maligne celletype der kendetegner cHL. Ikke-kliniske data tyder på, at brentuximab vedotins biologiske aktivitet er følgen af en flertrins proces. Binding af ADC til CD30 på celleoverfladen initierer internalisering af ADC-CD30-komplekset, som derefter bevæger sig til det lysosomale rum. Inde i cellen frisættes en enkelt defineret aktiv art, monomethyl auristatin E (MMAE) via proteolytisk spaltning. Binding af MMAE til tubulin splitter mikrotubulus-netværket i cellen, inducerer cellecyklusstop og resulterer i den CD30-udtrykkende tumorcelles apoptotiske død [3].

Brentuximab vedotin (Adcetris) blev godkendt af EMA d. 25. april 2025 [3] til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet CD30+ HL stadie IIB med risikofaktorer, stadie III eller stadie IV i kombination med etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin (Adriamycin), dacarbazin og dexamethason.

Brentuximab vedotin er desuden godkendt af EMA til behandling af kutant T-celle lymfom [3], og lægemidlet er blevet vurderet af Medicinrådet til denne indikation i 2018, men blev ikke anbefalet pga. lille klinisk merværdi og høj lægemiddelpris [17]. Brentuximab vedotin er ligeledes godkendt af EMA til behandling af tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom [3], og lægemidlet blev vurderet af Medicinrådet i 2021 til denne indikation og blev delvist anbefalet [18]. Brentuximab vedotin blev i 2009 tildelt orphan drug status af EMA (dvs. lægemidler der anvendes til behandling af sjældne sygdomme) [3]. I juni 2024 blev brentuximab vedotin fjernet fra EU's register over lægemidler med orphan drug status [3].

I BrECADD-regimet tilføjes brentuximab vedotin til en opdatering af behandlings-regimet eskaleret bleomycin, etoposid, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamid, vincristin (Oncovin), procarbazin og prednison (eBEACOPP) mhp. at reducere toksiciteten, men bibeholde effekten af eBEACOPP. Ændringer i eBEACOPP behandlings-regimet som resulterer i BrECADD er vist i Tabel 2 og rationalet for hver ændring er beskrevet. Formålet med BrECADD er at reducere den akutte toksicitet (infektioner, cytopeni og perifer neuropati) samt langtidstoksiciteten (infertilitet, sekundær malignitet, lungetoksicitet og perifer neuropati) af behandlingen for Hodgkin lymfom sammelignet

med eBEACOPP. Én cyklus af BrECADD gennemføres på fem dage, hvorimod eBEACOPP administreres over 14 dage.

Tabel 2. Ændringer til eBEACOPP behandlings-regimet som resulterer i BrECADD

Lægemiddel	Ændring	Rationale
Bleomycin	Fjernes	Eliminering af risikoen for bleomycin-induceret lungetoksicitet
Vincristin	Erstattes med Adcetris (brentuximab vedotin)	Målrettet levering af et mikrotubuli-hæmmende stof (brentuximab vedotin) til tumorcellerne medfører, at administration af et ikke-målrettet mikrotubulihæmmende stof (vincristin) er overflødigt. Forventes at øge effektiviteten samtidigt med at vincristin-associeret grad 3-4 polyneuropati reduceres.
Etoposid	Dosisreduktion til 150 mg/m^2 (fra 200 mg/m^2)	Reduceret risiko for sekundær AML/MDS eftersom etoposid er en væsentlig årsag til sekundær AML/ MDS.
Doxorubicin	Dosisøgning fra 35 mg til 40 mg	Bevaring af den kumulative dosis af kemoterapi.
Prednison	14 dages prednison erstattes med 4 dages dexamethason	Reduceret risiko for alvorlige infektioner og cytopenier under aplasi-fasen (dvs. knoglemarvssuppression efter kemoterapi) (som typisk starter mellem dag 6-10 efter hver cyklus kemoterapi).
Procarbazin	7 dages oral administration af procarbazin erstattes med 2 dages i.v. dacarbazin	Reduceret risiko for sekundær AML/MDS eftersom procarbazin er en væsentlig årsag til sekundær AML/MDS. Reduceret risiko for gonade toksicitet/ infertilitet eftersom procarbazin er en væsentlig årsag til gonade toksicitet.
Cyclophosphamid	Ingen ændringer	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret bleomycin, etoposid, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamid, vincristin (Oncovin), procarbazin og prednison; BrECADD = brentuximab vedotin, etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin og dexamethason

Brentuximab vedotin gives som infusion over 30 minutter. Før administration af hver behandlings-dosis skal blodprøver inkl. hæmatologi monitoreres. Derudover skal patienterne monitoreres under og efter infusion. Doseringen af brentuximab vedotin er 1,8 mg/kg på dag 1 i en 21-dages behandlingsserie. Brentuximab vedotin administreres sammen med cyclophosphamid (1.250 mg/m^2 på dag 2), doxorubicin (40mg/m^2 på dag 2), etoposid (150 mg/m^2 på dag 2-4), dacarbazin (250 mg/m^2 på dag 3-4), dexamethason (40 mg på dag 2-5) i en 21-dages behandlingsserie. Der gives fire behandlingsserier, hvis interim PET er negativ og seks behandlingsserier, hvis interim PET er positiv.

Hvis hæmatologisk toksicitet, perifer sensorisk eller motorisk neuropati opstår eller forværres under behandlingen kan der være behov for udsættelse af behandlingen, dosisreduktion eller seponering [3]. Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion skal monitoreres nøje for utilsigtede hændelser. Brugen af brentuximab vedotin i

kombination med kemoterapi bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion samt hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion [3].

1.4 Nuværende behandling

Patienter med avanceret cHL behandles i Danmark på hæmatologiske afdelinger. Behandlingen består af intensiv kemoterapi evt. suppleret med strålebehandling. Iht. de nuværende kliniske retningslinjer for cHL (version 3.0) fra marts 2026 [3] er eBEACOPP standardbehandlingen i Danmark til patienter med avanceret cHL < 60 år uden betydende komorbiditet (Tabel 3). Imidlertid udgør eBEACOPP ikke den eneste standardbehandling, idet behandlingsvalget individualiseres og andre kombinationsbehandlinger også i nogle tilfælde bliver anvendt, herunder kombinationen af doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastin og dacabazin (ABVD), BrECADD samt eBEACOPDac, der er en modificeret version af eBEACOPP, hvor procarbazin erstattes af dacarbazin. Ved udskiftning af procarbazin med dacarbazin i BEACOPP-regimet (BEACOPDac) er der retrospektive data, som tyder på mindre toksicitet [20].

Medicinrådet har p.t. ikke udarbejdet behandlingsvejledninger vedr. cHL.

Tabel 3. Behandling af patienter med avanceret HL iht. de kliniske retningslinjer fra Dansk Lymfom Gruppe (version 3.0 marts 2026)

Patientgruppe	Behandlings-regime
Patienter <60 år uden betydende komorbiditet:	
Enten:	2 serier eBEACOPP efterfulgt af iPET. Herefter yderligere 4 serier eBEACOPP hvis iPET positiv, eller yderligere 2 serier eBEACOPP (eller alternativt yderligere 4 serier ABVD) hvis iPET negativ (A)
Eller:	2 serier BrECADD efterfulgt af iPET. Herefter yderligere 4 serier BrECADD hvis iPET positiv, eller yderligere 2 serier BrECADD hvis iPET negativ (A) (Behandlingen er under vurdering af Medicinrådet)
Patienter ≥60 år eller yngre med betydende komorbiditet:	
Enten:	2 serier ABVD efterfulgt af iPET. Herefter yderligere 4 serier AVD hvis iPET er negativ eller yderligere 4 serier eBEACOPP hvis iPET er positiv (A)
Eller:	6 serier N-AVD (A)*
Eller:	6 serier A-AVD (A) (Behandlingen er ikke vurderet af Medicinrådet)

(A) = Der gives konsoliderende strålebehandling til 30-36 Gy mod evt. restlymfom, som er PET-positiv efter endt systemisk behandling.
* Nivolumab (Opdivo) i kombination med doxorubicin, vinblastin og dacarbazin (N+AVD) er blevet anbefalet af Medicinrådet d. 4. juni 2026 til behandling af voksne og unge patienter ≥ 12 år med tidligere ubehandlet klassisk HL stadie III og IV, dvs. en overlappende population ift. indikationen for BrECADD.

Forkortelser:
eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison.
ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastin og dacarbazin.
AVD = doxorubicin (Adriamycin), vinblastin og dacarbazin.
BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason.
N-AVD = nivolumab - doxorubicin (Adriamycin), vinblastin og dacarbazin.
PET = positron emission tomography.
iPET = interim PET
Reference: Kliniske retningslinjer: Hodgkins lymfom [4].

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

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

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 33 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 70 år. Ansøger anvender en cykluslængde på 1 uge, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrundsdødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet vurderer, at ansøgers grundantagelser kan danne grundlag for vurderingen.

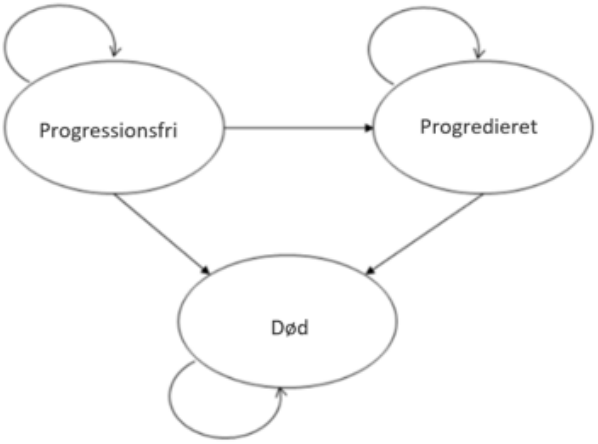
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på voksne patienter med tidligere ubehandlet CD30+ HL i stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller stadium IV fra head-to-head studiet HD-21. Fra studiet anvendes 7-års data for progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) og data på behandlingsvarighed (TTD), se afsnit 3.3.4, 3.3.8 og 4.1.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag
Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en partitioned survival model med gensidigt udelukkende helbredsstadier, progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 1.



Figur 1 Modelstruktur for den sundhedsøkonomiske model

Patienterne starter i det progressionsfrie stadie og bevæger sig gradvist over i det progredierede stadie ved progression. Patienterne kan bevæge sig til stadiet død fra både det progressionsfrie og det progredierede stadie. Tid i hvert stadie estimeres ud fra fremskrevne PFS- og OS-data, som beskrives i afsnit 3.3.4 og 3.3.8, idet opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. I modellen antages det, at PFS ikke kan overstige OS og TTD hverken kan overstige OS eller PFS. Gennemsnitlige varigheder i de enkelte helbredsstadier fremgår af afsnit 4.2. En uddybet beskrivelse af TTD, samt fremskrivningen af OS og PFS fremgår af afsnit 3.3.4, 3.3.8 og 4.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur
Medicinrådet vurderer, at den anvendte modeltype og modelstruktur kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af PET-guided BrECADD vs. eBEACOPP til behandling af patienter med avanceret HL er baseret på en direkte sammenligning fra HD21-studiet af Borchmann et al. [1]. Studiet anvender eBEACOPP som komparator, som er overensstemmende med den nuværende behandling i dansk klinisk praksis. Idet der anvendes et head-to-head studie, har ansøger ikke lavet en systematisk litteratursøgning ift. lægemidlets og komparators kliniske effekt og sikkerhed.

Ligeledes er en opfølgende publikation til HD21 studiet af Ferdinandus et al [21] anvendt til at beskrive gonade-funktion og fertilitet blandt patienter med avanceret cHL behandlet med BrECADD vs. eBEACOPP. Disse resultater vedr. gonade-funktion og fertilitet er dog baseret på ikke-præspecificerede analyser.

Derudover anvendes et dansk real-world evidence studie der beskriver [redacted] patienter ([redacted] patienter var mænd, medianalder [redacted]), der er behandlet med BrECADD på Odense Universitetshospital mhp. at validere patientkarakteristika, der er relevante for den danske patient population. Blandt patienter behandlet med BrECADD på Odense Universitetshospital havde [redacted] patienter [redacted] stadie II HL og [redacted] patienter [redacted] havde stadie III-IV. Disse data er dog endnu ikke publicerede på ansøgningstidspunktet [22].

3.1 Kliniske studier

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

Tabel 4. Effekt og sikkerhed af behandling med BrECADD versus eBEACOPP blandt patienter med avanceret cHL

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Borchmann et al. HD21 (NCT02661503) [1]	Patienter (≤ 60 år) med nydiagnosticeret avanceret cHL (Ann Arbor stadie II med B symptomer og risikofaktorer, dvs. stor tumor i mediastinum eller extranodale læsioner, samt stadie III og IV.	4 eller 6 behandlingsserier med BrECADD i 21-dages intervaller hhv.: - brentuximab vedotin (1,8 mg/kg op til maksimalt 180 mg absolut dosis i.v. på dag 0) - etoposid (150 mg/m² i.v. på dag 1–3) - cyclophosphamid (1.250 mg/m² i.v. på dag 1) - doxorubicin (40 mg/m² i.v. på dag 1) - dacarbazin (250 mg/m² i.v. på dag 2–3) - dexamethason (40 mg oralt på dag 1–4). PET-baseret vurdering af respons efter 2 serier kemoterapi samt efter sidste serie kemoterapi.	4 eller 6 behandlingsserier med BEACOPP i 21-dages intervaller med hhv.: - eskalerede doser af etoposid (200 mg/m² i.v. på dag 1–3) - doxorubicin (35 mg/m² i.v. på dag 1) - cyclophosphamid (1.250 mg/m² i.v. på dag 1) - standard doser af bleomycin (10 mg/m² i.v. på dag 8) - vincristin (1·4 mg/m² i.v. på dag 8) - procarbazin (100 mg/m² oralt på dag 1–7) - prednison (40 mg/m² oralt på dag 1–14). PET-baseret vurdering af respons efter 2 serier kemoterapi samt efter sidste serie kemoterapi.	Primære effektmål: **Behandlingsrelateret sygdom (*treatment-related morbidity* – TRMB):** Forekomst af akut ikke-hæmatologisk organ-toksicitet (CTCAE grad 3–4) samt akut hæmatologisk toksicitet (grad 4), herunder anæmi, trombocytopeni og infektioner relateret til neutropeni, fra behandlingsstart til 30 dage efter afsluttet kemoterapi. **Progression-fri overlevelse:** Tid fra randomisering til progression, tilbagefald eller død uanset årsag eller censurering på sidste dato hvor der var information om sygdoms-status. Median opfølgningstid: 48 måneder. Sekundære effektmål: Samlet overlevelse (OS) Komplet respons Sikkerhed Infertilitetsrater ved 1-års opfølgning Gonadal toksicitet Sekundær malignitet	PFS, OS, behandlingsvarighed, uønskede hændelser og HRQoL.

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	
Ferdinandus et al. [21]	Patienter (18-60 år) med nydiagnosticeret avanceret cHL (Ann Arbor stadie II med B symptomer og risikofaktorer, dvs. stor tumor i mediastinum eller extranodale læsioner, samt stadie III og IV. Genopretning af gonade-funktion: - Fertile patienter (defineret som kvinder <40 år og mænd <50 år) uden gonade-dysfunktion ved baseline. Antal levendefødte børn: - Fertile patienter (defineret som kvinder <40 år og mænd <50 år)	4 eller 6 behandlingsserier med BrECADD i 21-dages intervaller hhv.: - brentuximab vedotin (1,8 mg/kg op til maksimalt 180 mg absolut dosis i.v. på dag 0) - etoposid (150 mg/m² i.v. på dag 1–3) - cyclophosphamid (1.250 mg/m² i.v. på dag 1) - doxorubicin (40 mg/m² i.v. på dag 1) - dacarbazin (250 mg/m² i.v. på dag 2–3) - dexamethason (40 mg oralt på dag 1–4). PET-baseret vurdering af respons efter 2 serier kemoterapi samt efter sidste serie kemoterapi.	4 eller 6 behandlingsserier med BEACOPP i 21-dages intervaller med hhv.: - eskalerede doser af etoposid (200 mg/m² i.v. på dag 1–3) - doxorubicin (35 mg/m² i.v. på dag 1) - cyclophosphamid (1.250 mg/m² i.v. på dag 1) - standard doser af bleomycin (10 mg/m² i.v. på dag 8) - vincristin (1·4 mg/m² i.v. på dag 8) - procarbazin (100 mg/m² oralt på dag 1–7) - prednison (40 mg/m² oralt på dag 1–14). PET-baseret vurdering af respons efter 2 serier kemoterapi samt efter sidste serie kemoterapi.	Ikke-præspecificerede endepunkter: Genopretning af gonade-funktion: Tid fra behandlingsafslutning til første måling af FSH-koncentration under de respektive grænseværdier eller hvis dette ikke er nået til den sidste måling af FSH dvs. tid for censurering. Antal levendefødte efter behandling: Tid fra behandlingsafslutning til første levendefødte, dato for sidste opfølgning eller dato for død. Median opfølgningstid: 49,6 måneder (IQR: 39,7-58,4).	Andele, der oplever infertilitet.

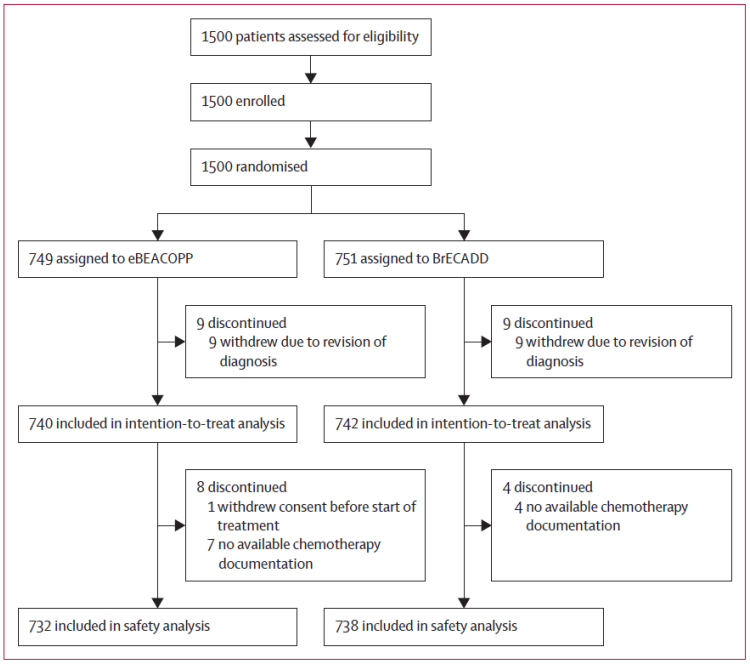
Forkortelser: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; i.v. = intravenøs; G-CSF = granulocyt-kolonistimulerende faktor; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason

3.1.1 Borchmann et al Lancet 2024

HD21-studiet af Borchmann et al [1] var et randomiseret, multicenter, open-label fase 3 studie udført på i alt 233 trial sites i ni lande (Tyskland, Østrig, Schweiz, Holland, Danmark, Sverige, Norge, Australien og New Zealand). Formålet med HD21-studiet var: 1. at påvise lavere behandlings-relateret toksicitet defineret ved behandlingsrelateret sygdom (*treatment-related morbidity* – TRMB) ved BrECADD vs. eBEACOPP samt 2. at dokumentere non-inferior effekt af BrECADD vs. eBEACOPP ift. PFS. Voksne patienter ≤ 60 år med nydiagnosticeret avanceret cHL (Ann Arbor stadie II med B symptomer og én eller begge risikofaktorer dvs. stor tumor i mediastinum (≥ en tredjedel af den maksimale thorakale diameter) eller extranodale læsioner (dvs. uden for lymfeknuderne) samt stadie III og IV) blev inkluderet i studiet. Patienterne blev randomiseret (1:1) til 4-6 behandlingsserier (21 dages intervaller) af BrECADD eller eBEACOPP, som blev guidet af PET-scanninger efter to behandlingsserier. HD21-studiet var et open-label studie, dvs. patienter og investigatorer var ikke-blindet til behandlingsallokering.

Primære endepunkter i studiet var TRMB og PFS. Sekundære endepunkter inkluderede OS, komplet respons, uønskede hændelser af enhver grad, gonadal toksicitet og funktion, sekundær malignitet, samt patientrapporterede outcomes. Median opfølgningstid i HD21-studiet var 48 måneder.

Der blev anvendt intention-to-treat (ITT) analyser. Fra d. 22. juli 2016 til d 27. august 2020 blev 1500 patienter inkluderet i studiet hvoraf 749 patienter blev randomiseret til BrECADD og 751 patienter til eBEACOPP. I alt 1482 patienter blev inkluderet i ITT-analysen hhv. 742 patienter (98,8 %) randomiseret til BrECADD og 740 patienter (98,8 %) randomiseret til eBEACOPP. I sikkerhedsanalyserne blev der inkluderet i alt 1470 patienter hhv. 738 patienter (98,3 %) randomiseret til BrECADD og 732 patienter (97,7 %) randomiseret til eBEACOPP.



Figur 2. Flow-diagram over inklusion og eksklusion af patienter i HD21 studiet

3.1.2 Ferdinandus et al Lancet Oncol 2025

I studiet af Ferdinandus et al [21] anvendes samme population som i Borchmann et al [1] dvs. voksne patienter i alderen 18-60 år med nydiagnosticeret avanceret cHL. I dette studie rapporteres data vedr. ikke-præspecificerede analyser af hhv. genopretning af gonade-funktion samt antal levendefødte børn.

I analyserne af genopretning af gonade-funktion blev fertile patienter (defineret som kvinder < 41 år og mænd < 51 år uden gonade-dysfunktion (dvs. med FSH under hhv. 25 U/L og 15 U/l ved baseline)) inkluderet. I analyserne af graviditet og forældreskab blev fertile patienter med gonade-dysfunktion ved baseline dog inkluderet. I alt blev 1183 fertile patienter inkluderet, sv.t. 80% af ITT-populationen (hhv. 591 i BrECADD-gruppen og 592 i eBEACOPP-gruppen; 692 mænd og 491 kvinder). Opfølgende FSH-målinger var tilgængelige for 767 patienter (hhv. 420 mænd (61 %) og 347 kvinder (71 %)).

Tid til genoprettelse af gonade-funktion blev defineret som tiden fra afslutning af behandling og indtil der forelå en FSH-værdi < 25 U/L for mænd og < 15 U/l for kvinder.

Median opfølgningstid i studiet var 49,6 måneder (interquartile range (IQR): 39,7-58,4).

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Behandlingsnaive voksne patienter (≤60 år) med avanceret cHL (Ann Arbor stadie II med risikofaktorer samt stadie III og IV.	Populationen er generelt sammenlignelig med dansk klinisk praksis	Samme population
Intervention	BrECADD	Interventionen vurderes at være relevant	Samme intervention
Komparator	eBEACOPP	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis	Samme komparator
Effektmål	Behandlingsrelateret sygdom (*Treatment Related Morbidity* - TRMB), PFS, OS, Infertilitetsrater ved 1-års opfølgning, genopretning af gonadefunktion (*Gonadal Function Recovery*), antal levendefødte børn	Effektmålene vurderes at være relevante	PFS, OS, behandlingsvarighed, uønskede hændelser og HRQoL.

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; OS = samlet overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse; TRMB = treatment-related morbidity (behandlings-relateret sygdom).

3.2.1 Population

Studiepopulationens baselinekarakteristika i HD21-studiet er præsenteret i Tabel 6. I alt indgik der 1482 patienter i studiet, hvoraf 742 patienter blev randomiseret til BrECADD og 740 patienter blev randomiseret til eBEACOPP.

Tabel 6. Studiepopulationens baseline karakteristika i HD21

	Intervention, BrECADD n = 742	Komparator, eBEACOPP n = 740
Alder median (IQR)	31 (24-42)	31 (24-42)
Mænd, n/N (%) Kvinder, n/N (%)	419/742 (56) 323/742 (44)	419/740 (56) 321/740 (44)
Etnicitet, n/N (%)	680/742 (92)	672/740 (91)

	Intervention, BrECADD n = 742	Komparator, eBEACOPP n = 740
Hvid	11/742 (1)	12/740 (2)
Asiatisk	0/742 (0)	2/740 (<1)
Sort	51/742 (7)	53/740 (7)
Andre/ukendt		
Ann Arbor Stadium, n/N (%)		
IIa	2/742 (< 1)	0/739 (0)
IIb	115/742 (16)	117/739 (16)
IIIa	129/742 (17)	132/739 (18)
IIIb	164/742 (22)	156/739 (21)
Iva	104/742 (14)	112/739 (15)
Ivb	228/742 (31)	222/739 (30)
ECOG Performance Status, n/N (%)		
0	508/739 (69)	517/735 (70)
1	220/739 (30)	200/735 (27)
2	11/739 (1)	18/735 (2)
Risikofaktorer, n/N (%)		
Stor mediastinal tumor	253/739 (35)	235/735 (32)
Ekstranodal sygdom	202/739 (27)	175/735 (24)
Involvering af ≥3 nodale områder	667/739 (90)	655/735 (89)
Høj erytrocyt-sedimentationsrate	481/708 (68)	470/709 (66)
IPS, n/N (%)		
0-1	195/742 (26)	175/740 (24)
2-3	390/742 (53)	395/740 (53)
4-7	157/742 (21)	170/740 (23)

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; IPS = International Prognostic Score

Patienterne i de to studiearme var generelt sammenlignelige. Medianalderen var 31 år i begge behandlingsarme, og i studiet er det angivet, at patienterne overvejende var hvide (91-92 %). Størstedelen af patienterne (69-70 %) havde performance status 0. Endvidere havde størstedelen af patienterne involvering af ≥ 3 nodale områder (hhv. 89 % i BrECADD- og 90 % i BEACOPP-armen).

Medicinrådets vurdering af population

Patienterne i de to studiearme var generelt sammenlignelige. Populationen i HD21-studiet vurderes desuden overordnet at være sammenlignelig med danske patienter med nydiagnosticeret avanceret cHL, hvad angår sygdomsstadie, alder i den behandlingsrelevante population og risikoprofil (IPS). Ekstern validitet er understøttet af, at studiet er gennemført i en europæisk multicenterkontekst med deltagelse af bl.a. skandinaviske centre og derudover deltagelse af centre i Australien og New Zealand.

3.2.2 Intervention (BrECADD)

Patienterne i interventionsgruppen i HD21-studiet modtog brentuximab vedotin i kombinationen BrECADD, som beskrevet i Tabel 7 herunder.

Tabel 7. Oversigt over interventionen (BrECADD)

Indikation, administrationsmetode mv.	Beskrivelse
Indikation	Voksne patienter med tidligere ubehandlet CD30+ stadie IIB med risikofaktorer, stadie III eller stadie IV HL i kombination med etoposid, cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin og dexamethason (BrECADD).
ATMP	Nej
Administrationsmetode	Infusion
Dosering	1,8 mg/kg på dag 1 i en 21-dages cyklus. Fire serier, hvis interim PET er negativ. Seks serier, hvis interim PET er positiv.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (inkl. RDI)	1,8 mg/kg på dag 1 i en 21-dages cyklus (RDI 99%). Fire serier, hvis interim PET er negativ. Seks serier, hvis interim PET er positiv.
Skal medicinen administreres sammen med andre typer af medicin?	Cyclophosphamid: 1.250 mg/m2 på dag 2 i en 21-dages cyklus. Doxorubicin: 40mg/m2 på dag 2 i en 21-dages cyklus. Etoposid: 150 mg/m2 på dag 2-4 i en 21-dages cyklus. Dacarbazin: 250 mg/m2 på dag 3-4 i en 21-dages cyklus. Dexamethason 40 mg på dag 2-5 i en 21-dages cyklus. Derudover: Peg. G-CSF, 6 mg på dag 5 i en 21-dages cyklus. Antibiotisk profylakse administreret 3 gange pr. uge under hele kemoterapi-forløbet. Fire behandlingsserier, hvis interim PET er negativ. Seks behandlingsserier, hvis interim PET er positiv.
Behandlingsvarighed/ kriterier for behandlingsstop	Ved kemo-responsiv sygdom (negativ interim PET): fire infusioner over 77 dage Ved manglende interim respons (positiv interim PET): seks infusioner over 119 dage.
Behov for monitorering både ifm. administration og under behandlings-perioden	Blodprøver inkl. hæmatologi monitoreres før administration af hver behandlings-dosis. Patienter monitoreres under og efter infusion.
Behov for diagnostiske tests eller andre tests (f.eks. ledsagende diagnostik). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Behandlingsrespons monitoreres ved PET-scanning efter to behandlings-serier iht. dansk klinisk praksis for behandling, der er tilpasset behandlingsrepons ved cHL. Udgifter til PET og CT scanninger er inkluderet i modellen under den præ-onkologiske fase for monitorering og i den post-onkologiske fase for follow-up.
Pakkestørrelse(r)	1 pakke med ét 50 mg hætteglas.
Dosis antagelse, der anvendes i modellen	Kropsvægt: 76,16 kg, HD21 studiet Body Surface Area (BSA) (dvs. kropsoverfladeareal): 1,91 m2, HD21-studiet

Forkortelser: cHL = klassisk Hodgkin Lymfom; RDI = Relativ dosisintensitet

Medicinrådets vurdering af intervention
Medicinrådet vurderer, at interventionen (BrECADD) svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark.

3.2.3 Komparator (eBEACOPP)

Ifølge de danske kliniske retningslinjer (version 3.0) fra Dansk Lymfom Gruppe publiceret i marts 2026 [4] er eBEACOPP standardbehandling til avanceret cHL. Behandlingsregimet er vist i Tabel 3. Oversigt over de enkelte komponenter i komparatoren eBEACOPP er vist i bilag 14.3.

Medicinrådets vurdering af komparator
Medicinrådet vurderer, at valget af eBEACOPP som komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, idet eBEACOPP er en dokumenteret standardbehandling ved avanceret cHL i Danmark. Imidlertid udgør eBEACOPP ikke den eneste behandlingsmulighed, idet behandlingsvalget individualiseres og andre kombinationsbehandlinger også i nogle tilfælde bliver anvendt, herunder ABVD og BrECADD samt eBEACOPDac, der er en modificeret version af eBEACOPP, hvor procarbazin erstattes af dacarbazin. Medicinrådet bemærker, at der ved udskiftning af procarbazin med dacarbazin i BEACOPP-regimet (BEACOPDac) er retrospektive data, som tyder på mindre toksicitet [20].

3.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål: TRMB (primært endepunkt), PFS (co-primært endepunkt), OS, infertilitetsrater ved 1-års opfølgning, genopretning af gonade-funktion, antal levendefødte børn og HRQoL (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L) samt sikkerhedsdata.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effekt- og sikkerhedsmål.

Medicinrådet bemærker, at genopretning af gonade-funktion og antal levendefødte børn efter behandling er ikke-præspecificerede endepunkter. Evidensen for disse effektmål er forbundet med metodologisk usikkerhed, da analyserne er foretaget *post hoc*, delvist hviler på surrogatmål for fertilitet og er udført i en selekteret population med ufuldstændig dataindsamling. Resultaterne bør derfor betragtes som eksplorative og hypotese-genererende. Analysen af antallet af levendefødte børn inkluderer desuden patienter med gonadal dysfunktion ved baseline. Dette kan introducere confounding relateret til præ-eksisterende nedsat fertilitet og medføre effektudtynding, da endepunktet ikke isoleret afspejler behandlingens indvirkning på fertiliteten. Resultaterne vedr. antal levendefødte børn er derfor behæftet med usikkerhed og bør fortolkes med forsigtighed.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode
Ansøger har udført en direkte sammenligning baseret på HD21-studiet, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene ved behandling med BrECADD vs. eBEACOPP.

Formålet med HD21-studiet var: 1. at vise reduceret toksicitet ved BrECADD vs. eBEACOPP defineret ved reduktion af behandlings-relateret sygdom (treatment-related morbidity = TRMB) og 2. at vise non-inferior effekt af BrECADD vs. eBEACOPP defineret ved progressionsfri overlevelse (PFS), med en absolut non-inferiority-margin på 6 procentpoint for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP. Derudover blev der udført en test for superiority af PFS, hvis non-inferioritet først var blevet påvist.

Forekomsten af TRMB blev sammenlignet vha. Cochran-Mantel-Haenszel-testen, stratificeret efter geografisk rekrutteringsområde, International Prognostic Score (IPS), alder og køn, med et tosidet signifikansniveau på $\alpha = 0,05$.

Non-inferiority ift. PFS blev defineret som en absolut forskel på <6 procentpoint efter 5 år, hvilket svarer til en hazard ratio (HR) for BrECADD vs. eBEACOPP på <1,69, baseret på en a priori estimeret 5-års PFS på 90,5 %.

PFS og andre tidsafhængige endepunkter blev analyseret vha. Kaplan-Meier. HR og 95 % konfidensintervaller (CI) og p-værdier blev estimeret vha. af Cox-regressionsmodeller.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning kan ligge til grund for vurderingen. Ligeledes vurderer Medicinrådet at de øvrige valgte metoder beskrevet i ovenstående afsnit er relevante.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

En oversigt over effektestimater for de følgende effektmål: TRMB (primært endepunkt), PFS (co-primært endepunkt), OS, genopretning af gonade-funktion samt antal levendefødte børn er vist i Tabel 8.

Tabel 8. Oversigt over effektestimater

Effektmål	BrECADD	eBEACOPP	Resultat
Primære endepunkter:			
- ≥1 behandlings-relateret sygdom (TRMB)	312/738 = 42 %	430/732 = 59 %	RR: 0,72 (95 % CI: 0,65-0,80), p-værdi: <0,0001

Effektmål	BrECADD	eBEACOPP	Resultat
- 4-års progressionsfri overlevelse (PFS)	94,3 % (95 % CI: 92,6-96,1)	90,9 % (95 % CI: 88,7-93,1)	HR: 0,66 (95 % CI: 0,45-0,97), p-værdi: 0,035
Sekundære endepunkter:			
- 4-års samlet overlevelse (OS)	98,6 % (95 % CI: 97,7 – 99,5)	98,2 % (95 % CI: 97,2 – 99,3)	Ikke rapporteret
- Infertilitetsrater ved 1-års opfølgning (kvinder)	43/162 = 26,5 %	77/167 = 46,1 %	Numerisk forskel: 19,6 %
- Infertilitetsrater ved 1-års opfølgning (mænd)	94/175 = 53,7 %	140/174 = 80,5 %	Numerisk forskel: 26,8 %
Ikke-præspecificerede endepunkter:			
- 4-års genopretning af gonade-funktion (kvinder)	95,3 % (95 % CI: 92,0 – 98,8)	73,3 (95 % CI: 66,9 – 80,4)	HR: 1,69 (95 % CI: 1,34-2,4)
- 4-års genopretning af gonade-funktion (mænd)	86,0 % (95 % CI: 81,1 – 91,1)	39,7 % (95 % CI: 33,6 – 46,9)	HR: 3,31 (95 % CI: 2,53-4,33)
- Antal levende-fødte børn (kvinder)	n/N (%): 35/248 (14 %)	n/N (%): 29/243 (12 %)	p-værdi: 0,531
- Antal levende-fødte børn (mænd)	n/N (%): 24/343 (7 %)	n/N (%): 10/349 (3 %)	p-værdi: 0,014

Forkortelser og definitioner: PFS = progressionsfri overlevelse; TRMB = treatment-related morbidity (behandlings-relateret sygdom); OS = samlet overlevelse; HR = hazard ratio; RR = relativ risiko

3.3.3 Behandlingsrelateret sygdom (TRMB)

Det primære endepunkt i HD21-studiet, TRMB, blev analyseret for de patienter, der havde modtaget mindst én fuld cyklus med kemoterapi ved det primære data-cut off (DCO) d. 31. oktober 2022.

TRMB er ikke et etableret endepunkt ved cHL, men er et sammensat endepunkt udviklet af *German Hodgkin Study Group* (GHSG), som omfatter klinisk relevant toksicitet relateret til behandling med eBEACOPP. Endepunktet blev udviklet på baggrund af, at størstedelen af patienter, der behandles med eBEACOPP, udvikler alvorlig behandlingsrelateret toksicitet, men at størstedelen af denne toksicitet er forbigående. Toksiciteten, som indgår i endepunktet TRMB, er hhv. grad 4 anæmi, grad 4 trombocytopeni eller grad 4 infektioner samt grad 3-4 organtoksicitet. TRMB vurderes under behandling med kemoterapi samt i 30 dage efter sidste behandling med kemoterapi.

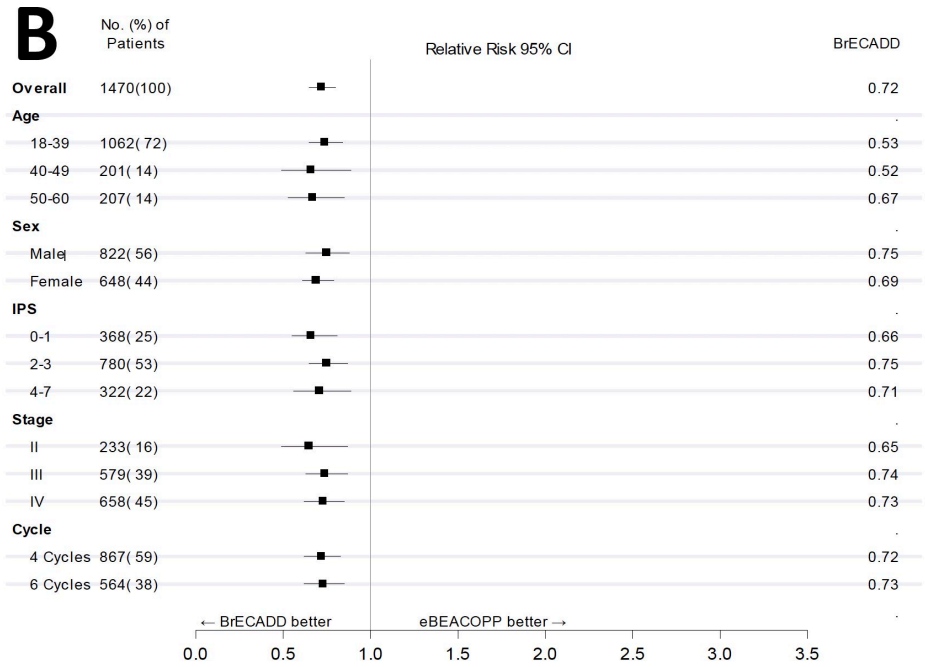
Forekomsten af ≥ 1 TRMB-event var lavere i BrECADD-armen (42 %) end i eBEACOPP-armen (59 %) (RR = 0,72; 95 % CI: 0,65-0,80) (Tabel 9).

Tabel 9. Hyppighed af samlet behandlingsrelateret sygdom (TRMB)

	Forekomst af ≥1 TRMB-event n/N (%)	**Relativ risiko (95 % CI), p-værdi**
BrECADD	312/738 (42 %)	0,72 (95 % CI: 0,65-0,80), < 0.0001
eBEACOPP	430/732 (59 %)	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason

Tilsvarende var RR i alle prædefinerede subgrupper lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen (Figur 3).



Figur 3. Forrest plot for TRMB (RR) på tværs af prædefinerede subgrupper

Faldet i TRMB medførte færre blodtransfusioner (hhv. færre transfusioner af røde blodlegemer: 24 vs. 52 % og færre transfusioner af blodplader: 17 vs. 34 %) og en lavere andel af sensorisk perifer neuropati (38 vs. 49 %) (Tabel 10).

Tabel 10. Hyppighed af behandlingsrelateret sygdom (TRMB)

Toksicitet	BrECADD N=737 n/N (%)	eBEACOPP N=732 n/N (%)
Transfusion*		
Transfusion af røde blodlegemer	178/737 (24)	384/732 (52)
Transfusion af blodplader	125/732 (17)	248/732 (34)
Sensorisk perifer neuropati		
Alle grader	287/737 (38)	360/732 (49)
Grad 2	46/737 (6)	99/732 (14)
Grad 3	10/737 (1)	17/732 (2)

Forkortelser og definitioner: eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; * Andel af patienter, som fik ≥ 1 transfusion.

I Tabel 11 præsenteres forekomsten af de forskellige komponenter af TRMB.
Ift. akut hæmatologisk toksicitet grad 4 var forekomsten af trombocytopeni lavere i BrECADD-armen (30,4 %) end i eBEACOPP-armen (51,7 %). Ift. akut organtoksicitet grad 3 eller 4 var forekomsten af hjertesygdomme (2,4 vs. 1,3 %), gastrointestinale sygdomme (7,8 vs. 4,3 %) og lever- og galdevejs sygdomme (5,0 vs. 3,0 %) højere i BrECADD end i eBEACOPP-armen, derimod var forekomsten af sygdomme i nervesystemet (5,4 vs. 2,8 %), sensoriske sygdomme (2,3 vs. 1,3 %), nyre- og urinvejssygdomme (1,3 vs. 0,9 %) og respiratorisk, thorax og mediastinal sygdom (4,7 vs. 3,3 %) højere i eBEACOPP-armen end i BrECADD-armen.

Tabel 11. Hyppighed af enkelt-komponenter i TRMB

	BrECADD N=747	eBEACOPP N=741
Antal patienter med TRMB	315 (42,2)	435 (58,7)
Akut hæmatologisk toksicitet grad 4	233 (31,2)	386 (52,1)
Anæmi	3 (0,4)	3 (0,4)
Trombocytopeni	227 (30,4)	383 (51,7)
Infektion	13 (1,7)	10 (1,3)
Akut organ toksicitet; Grad 3 eller 4	140 (18,7)	129 (17,4)
Hjertesygdomme	18 (2,4)	10 (1,3)
Gastrointestinale sygdomme (ekskl. opkastning, kvalme, mukositis (betændelse i slimhinderne))	58 (7,8)	32 (4,3)
Lever- og galdevejssygdomme	37 (5,0)	22 (3,0)
Sygdomme i nervesystemet (ekskl. neuropati)	21 (2,8)	40 (5,4)
Sensorisk	10 (1,3)	17 (2,3)
Motorisk	3 (0,4)	1 (0,1)
Andet	12 (1,6)	24 (3,2)
Nyre- og urinvejssygdomme	7 (0,9)	10 (1,3)
Respiratorisk, thorax og mediastinal sygdom	25 (3,3)	35 (4,7)

CMH p-værdi[a]	< 0.0001
Ustratificeret BrECADD/eBEACOPP RR (95 % CI)[b]	0,718 (0,648; 0,797)
Stratificeret BrECADD/eBEACOPP RR (95 % CI)[c]	0,715 (0,645; 0,792)
% forskel (BrECADD-eBEACOPP) (eksakt 95 % CI)	-16,5 (-21,6; -11,4)

Forkortelser og definitioner: CMH = Cochrane-Mantel Haenszel; CI = confidence interval; RR = ; eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; a = p-værdien er baseret på en Cochran-Mantel-Haenszel-test (CMH-test), der sammenligner BrECADD med eBEACOPP, stratificeret efter inklusionsregion (Europa versus ikke-Europa), alder ved randomisering (18–44 år versus 45–60 år), biologisk køn (kvinde versus mand) og IPS-risikogruppe (0–2 versus 3–7); b = RR (relativ risiko) beregnet ved hjælp af en ustratificeret CMH-test; c = RR (relativ risiko) beregnet ved hjælp af en stratificeret CMH-test.

Medicinrådets vurdering af behandlingsrelateret sygdom (TRMB)
TRMB er ikke et etableret effektmål i cHL, men er et sammensat endepunkt, der omfatter klinisk relevant toksicitet relateret til behandling med eBEACOPP. Medicinrådet vurderer, at effektmålet TRMB er et relevant endepunkt i denne sammenhæng. Forekomsten af ≥ 1 TRMB-event var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen (RR = 0,72; 95 % CI: 0,65-0,80). Forekomsten af akut hæmatologisk toksicitet var tilsvarende lavere i BrECADD end i eBEACOPP-armen, hvilket primært skyldtes en lavere forekomst af trombocytopeni. Forekomsten af akut organtoksicitet var sammenlignelig i de to grupper – dog var der forskelle de to grupper imellem: forekomsten af hjertesygdomme, gastrointestinale sygdomme og lever- og galdevejssygdomme var højere i BrECADD end i eBEACOPP-armen, hvorimod forekomsten af sygdomme i nervesystemet, sensoriske sygdomme, nyre- og urinvejssygdomme og respiratorisk, thorax og mediastinal sygdom var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

3.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er defineret som et co-primært endepunkt i HD21-studiet. PFS måles kontinuerligt og er defineret som tid fra inklusion i studiet til sygdomsprogression, tilbagefald eller død uanset årsag.

Efter påvisning af non-inferiority for BrECADD ved en interimanalyse [23] viste testen for superiority en statistisk signifikant forbedring i PFS for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP.

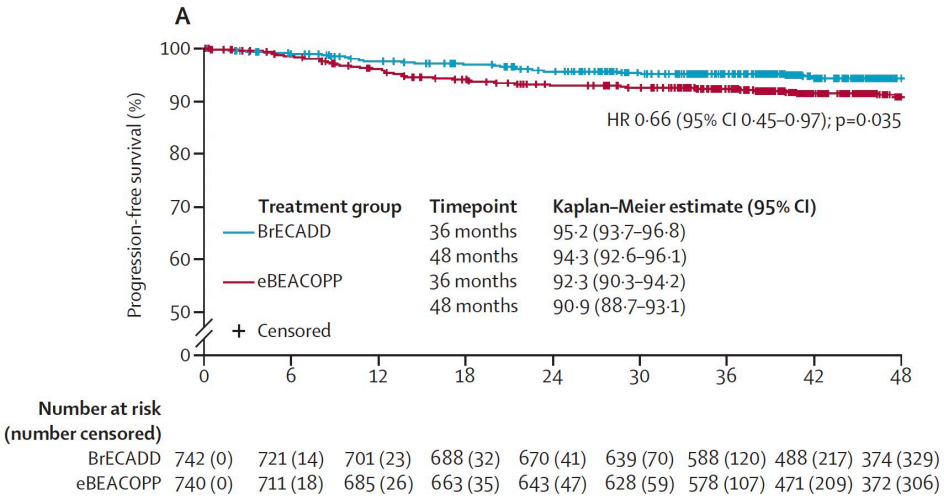
4-års PFS-rater (primær analyse) var højere i BrECADD-armen (94,3 %) end i eBEACOPP-armen (90,9 %) (HR = 0,66; 95 % CI: 0,45-0,97) (Tabel 12 og Figur 4) [1]. Når ny anticancer behandling blev talt med som events var HR = 0,77 (95 % CI: 0,54-1,09) [19].

5-års PFS-rater var ligeledes højere i BrECADD-armen (93,6 %) end i eBEACOPP-armen (90,6 %) (HR = 0,64; 95 % CI 0,44–0,93) (Tabel 12) [5].

Tabel 12. 4-års og 5-års PFS rater fra HD21 studiet

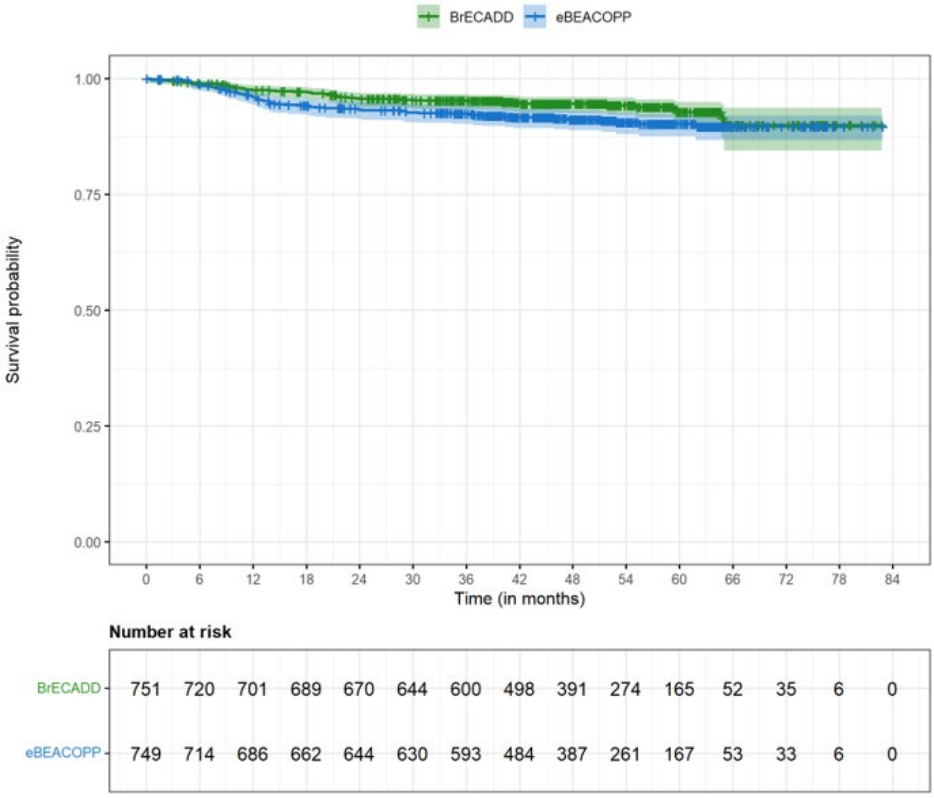
	4-års PFS % (95 % CI)	Hazard Ratio (95 % CI)
BrECADD	94,3 (92,6-96,1)	0,66 (0,45-0,97)
eBEACOPP	90,9 (88,7-93,1)	
	5-års PFS % (95 % CI)	**Hazard Ratio (95 % CI)**
BrECADD	93,6 (91,7-95,5)	0,64 (0,44-0,93)
eBEACOPP	90,6 (88,4-92,8)	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; CI = confidence Interval, PFS = progressionsfri overlevelse



Figur 4. 4-års KM kurver for PFS fra HD21-studiet (DCO d. 31. oktober 2023)

Der er ikke publiceret PFS-data efter 5 års opfølgning, men ansøger har indsendt Kaplan Meier-data med op til 7 års opfølgning (Figur 5). Det ses her, at kurverne fra cirka 66 måneder og frem er sammenfaldende. Disse estimater er dog baseret på få patienter (N = 52 i BrECADD-armen og N = 53 i eBEACOPP-armen ved 66 måneder).



Figur 5.KM kurver for PFS fra HD21-studiet med op til 7 års opfølgning

Medicinrådets vurdering af PFS
Medicinrådet vurderer at PFS er et relevant effektmål. Medicinrådet vurderer på baggrund af de tilgængelige data at PFS er højere i BrECADD-armen end i eBEACOPP efter 4-års opfølgning. Det bemærkes dog, at KM-kurverne er sammenfaldende efter cirka 66 måneders opfølgning.

Fremskrivning af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende BrECADD sammenlignet med eBEACOPP er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for PFS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der ikke er proportionale hazards (se Figur 21 og Figur 22 i bilag 14.2). Ansøger fremskriver på trods af denne konklusion PFS-data med én samlet model (joint fit) uden yderligere argumentation.

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive PFS-data med en Gompertz-fordeling. Ansøger justerer PFS med OS-kurven for at sikre, at PFS ikke på noget tidspunkt i modellens tidshorisont kan overstige OS. Ansøger har sammenlignet Gompertz-fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-normal, Weibull og log-logistisk), se Tabel 13 og Tabel 14.

Tabel 13. Rater for progressionsfri overlevelse for BrECADD, justeret for baggrundsdødeligheden. Ansøgers model

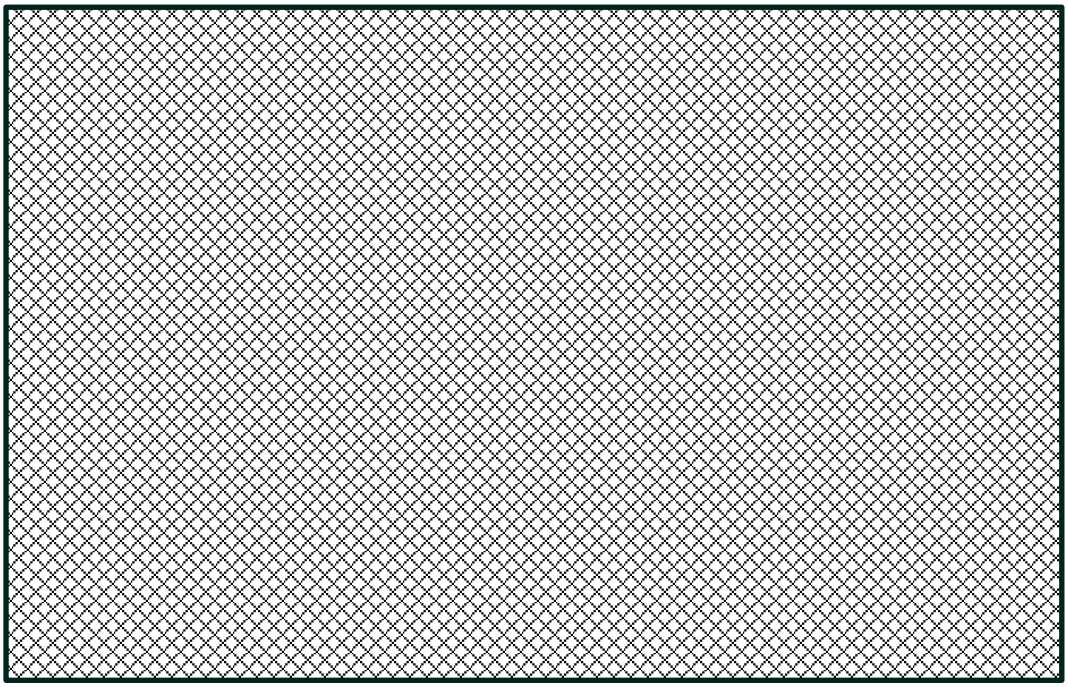
	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 14. Rater for progressionsfri overlevelse for eBEACOPP, justeret for baggrundsdødeligheden. Ansøgers model

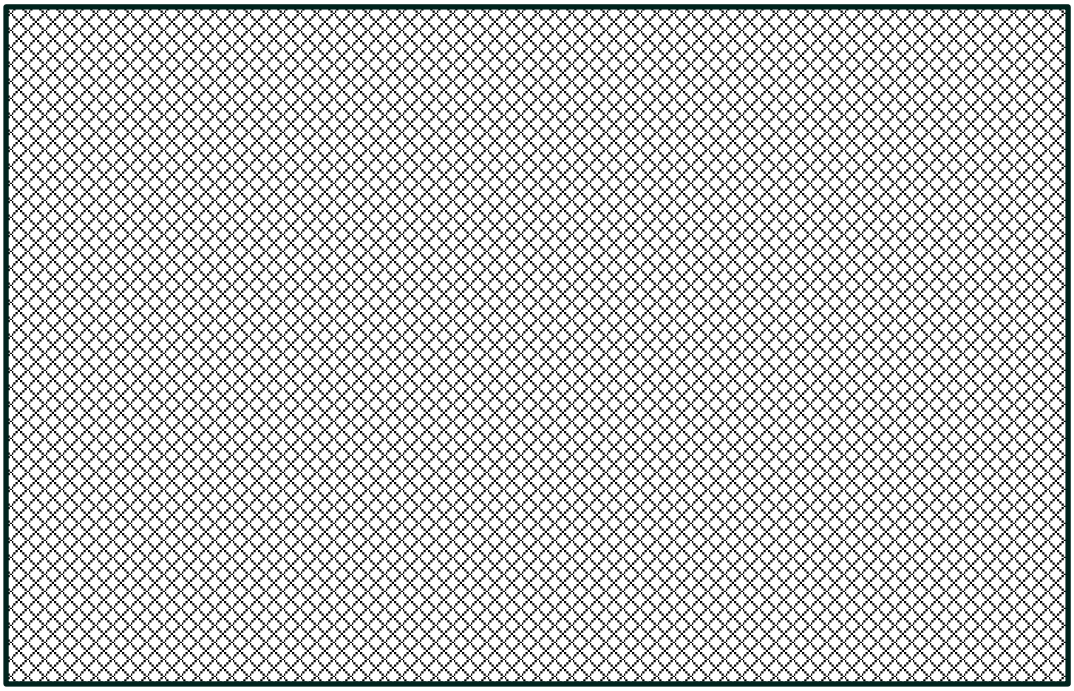
	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for progressionsfri overlevelse
Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ikke er rimelig, idet hazards plot (se Figur 21 i bilag 14.2) viser, at kurverne krydser, og at der er tydelige afvigelser fra parallelitet. Tilsvarende er der store afvigelser fra en vandret linje i plottet af Schoenfeld-residualer (se Figur 22 i bilag 14.2). Det er derfor tvivlsomt, om den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont, hvorfor Medicinrådet anvender separate (uafhængige) fordelinger. Medicinrådet har desuden justeret PFS-ekstrapoleringen, så PFS ikke overstiger OS på noget tidspunkt i løbet af modellens tidshorisont.

Medicinrådet anvender en generaliseret gamma-fordeling til fremskrivning af PFS for hhv. BrECADD og eBEACOPP, men estimeret med separate modeller. Valget af generaliseret gamma-fordelingen til fremskrivning af PFS i komparator-armen baseret på en vurdering af, at denne fordeling resulterer i et PFS-forløb, som stemmer overens med Medicinrådets forventning til PFS i dansk klinisk praksis med nuværende behandling. Samtidig vurderer Medicinrådet, at anvendelsen af den anvendte fordeling for både intervention og komparator medfører, at de fremskrevne kurver overordnet følger den tendens i kurvernes forløb, der observeres i Kaplan-Meier-data fra det kliniske studie, se Figur 8. Der er betydelig usikkerhed forbundet med, hvor længe forskellen mellem PFS-kurverne opretholdes. Ved de seneste observerede PFS-data efter 7 års opfølgning ses, at kurverne allerede konvergerer omkring 5,5 år. Medicinrådet gennemfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor forskellen mellem PFS-kurverne ophører tidligere end antaget i hovedanalysen, for at belyse betydningen af denne usikkerhed, se afsnit 8.2.



Figur 6. Fremskrevne kurver for progressionsfri overlevelse for Brentuximab (BrECADD). Medicinrådets modelleringer, justeret for baggrundsdødelighed.



Figur 7. Fremskrevne kurver for progressionsfri overlevelse for eBEACOPP. Medicinrådets modelleringer, justeret for baggrundsdødelighed.

[redacted]

Figur 8. Medicinrådet valg af fremskrivninger for PFS for BrECADD og eBEACOPP, justeret for baggrundsdødelighed

Tabel 15. Rater for progressionsfri overlevelse for Brentuximab BrECADD, justeret for baggrundsdødeligheden. Medicinrådets model

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 16. Rater for progressionsfri overlevelse for eBEACOPP, justeret for baggrundsdødeligheden. Medicinrådets model

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.5 Infertilitetsrater ved 1-års opfølgning

Analyser vedr. infertilitet efter 1-års opfølgning vurderet ved FSH-målinger var præ-specificerede i protokollen. Disse analyser er udført i sikkerhedspopulationen blandt patienter med tilgængelige med FSH-målinger efter 1 års opfølgning efter afsluttet behandling (N=337 i BrECADD-armen og N=341 i eBEACOPP-armen). I analyserne blev der ikke taget højde for den naturlige alders-associerede stigning i FSH-værdier. I denne primære analyse af infertilitet blev infertilitetsrater vurderet ud fra FSH-målinger defineret som andelen af patienter med FSH-værdier over den øvre normalgrænse blandt patienter, for hvem FSH-værdier forelå ved 1-års opfølgning efter afsluttet behandling. Normalintervaller for FSH blev defineret som 3,5 til 21,5 U/L for kvinder og 1,5 til 12,4 U/L for mænd.

Infertilitetsraten var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen ved 1-års opfølgning, både for kvinder (26,5 vs. 46,1%) og mænd (53,7 vs. 80,5%).

Tabel 17. Infertilitetsrater hos patienter med tilgængelige FSH-værdier ved 1-års opfølgning

	Begge køn **n/N** **%**	**Kvinder** **n/N** **%**	**Mænd** **n/N** **%**
BrECADD	137/337 40,7	43/162 26,5	94/175 53,7
eBEACOPP	217/341 63,6	77/167 46,1	140/174 80,5
Numerisk forskel, %	22,9	19,6	26,8

Medicinrådets vurdering af infertilitetsrater ved 1-års opfølgning
Medicinrådet vurderer, at infertilitetsraten var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen ved 1-års opfølgning, både for kvinder og mænd. Analyserne er dog kun udført i sikkerhedspopulationen blandt patienter med tilgængelige FSH-målinger. I klinisk praksis tilbydes patienter med cHL typisk fertilitetsrådgivning og relevante fertilitetsbevarende tiltag, såsom sæddeponering eller kryopræservering af reproduktivt væv, før behandlingsstart. Disse tiltag kan reducere de langsigtede konsekvenser af behandlingsrelateret infertilitet, men reducerer i sagens natur ikke risikoen for gonadal toksicitet.

3.3.6 Genopretning af gonade-funktion

Genopretning af gonade-funktion var et ikke-planlagt sekundært endepunkt i HD21-studiet. I studiet var genopretning af gonade-funktion defineret som tilbagevenden til FSH-værdier på hhv. < 25 U/L blandt kvinder og < 15 U/L blandt mænd efter endt behandling eller vedvarende FSH-værdier under disse tærskelværdier. Genopretning af gonade-funktion blev målt i kohorten af patienter med reproduktivt potentiale (mænd < 51 år og kvinder < 41 år med baseline FSH-niveauer på henholdsvis < 25 U/L blandt kvinder og < 15 U/L blandt mænd). Blandt de 1138 patienter i denne kohorte forelå der opfølgningsdata for FSH-niveauer hos 767 patienter (347 kvinder; 420 mænd).

Andelen af kvinder, der havde genoprettet gonade-funktionen ved 4-års opfølgning, var større i BrECADD-armen (95,3 %) end i eBEACOPP-armen (73,3 %) (HR = 1,69; 95 % CI: 1,34-2,14) (Tabel 18). Ligeledes var andelen af mænd, der havde genoprettet gonade-funktionen ved 4-års opfølgning, større i BrECADD-armen (86,0 %) end i eBEACOPP-armen (39,7 %) (HR = 3,31; 95 % CI: 2,53-4,33) (Tabel 19).

Tabel 18. Genopretning af gonade-funktion hos kvinder

Kvinder	4-års genopretning af gonadefunktion, % (95 % CI)	Hazard Ratio (95 % CI)
BrECADD	95,3 (92,0-98,8)	1,69 (1,34-2,14)
eBEACOPP	73,3 (66,9-80,4)	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason

Tabel 19. Genopretning af gonade-funktion hos mænd

Mænd	4-års genopretning af gonadefunktion, % (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
BrECADD	86,0 (81,1 – 91,1)	3,31 (2,53 – 4,33)
eBEACOPP	39,7 (33,6 – 46,9)	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason

Medicinrådets vurdering af genopretning af gonade-funktion
Genopretning af gonade-funktion er et veletableret endepunkt, som ofte anvendes i cHL studier. I HD21-studiet, hvor genopretning af gonade-funktion var defineret som FSH-værdier på hhv. < 25 U/L blandt kvinder and < 15 U/L blandt mænd, var andelen af både kvinder og mænd, der havde genoprettet gonade-funktionen ved 4-års opfølgning større i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Medicinrådet bemærker dog, at genopretning af gonade-funktion efter behandling er et ikke-planlagt sekundært endepunkt i studiet, og at analyserne er foretaget *post hoc* i en selekteret population med ufuldstændig dataindsamling, hvorfor resultaterne skal fortolkes med forsigtighed.

3.3.7 Levendefødte børn

Antallet af levendefødte børn blev opgjort ved behandlingsafslutning og efterfølgende årligt over en femårig opfølgningsperiode. Levendefødte børn defineres som enhver fødsel, der resulterer i et levendefødt barn. I opgørelsen indgår antal graviditeter, spontane og provokerede aborter, dødfødsler og levendefødte børn, som er registreret i ITT-populationen.

Med en median opfølgning på 48 måneder var andelen af ≥ 1 levendefødte børn sammenlignelig blandt kvinder i BrECADD-armen (14 %) og eBEACOPP-armen (12 %) (p = 0,531). Andelen af ≥ 1 levendefødte børn var højere blandt mænd i BrECADD-armen (7 %) end i eBEACOPP-armen (3 %) (p = 0,014). Blandt patienter med ønske om at få børn angivet ved studiestart (N=465), var andelen af ≥ 1 levendefødte børn numerisk højere i BrECADD-armen (16 %) end i eBEACOPP-armen (9 %) (p-værdi ikke angivet) (Tabel 20).

Tabel 20. Antal levendefødte børn (48 måneders follow-up)

	Levendefødte børn n/N (%)	p-værdi
BrECADD, kvinder	35/248 (14)	0,531
eBEACOPP, kvinder	29/243 (12)	
BrECADD, mænd	24/343 (7)	0,014
eBEACOPP, mænd	10/349 (3)	
Ønske om at få børn; BrECADD	39/246 (16)	NR
Ønske om at få børn; eBEACOPP	19/219 (9)	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason

Medicinrådets vurdering af antal levendefødte børn
Medicinrådet vurderer, at endepunktet levendefødte børn er et relevent endepunkt. Blandt kvinder er andelen af ≥ 1 levendefødte børn sammenlignelig i BrECADD- og eBEACOPP-armen, men blandt mænd er andelen af ≥ 1 levendefødte børn højere i BrECADD- vs. eBEACOPP-armen. Resultaterne skal dog fortolkes med forsigtighed, idet der er tale om et ikke-planlagt sekundært endepunkt, som ikke var præ-specificeret i protokollen. Analysen af antallet af levendefødte børn inkluderer desuden patienter med gonadal dysfunktion ved baseline. Dette kan introducere confounding relateret til præ-eksisterende nedsat fertilitet og medføre effektudtynding, da endepunktet ikke isoleret afspejler behandlingens indvirkning på fertiliteten. Resultaterne er derfor behæftet med usikkerhed og bør på grund af dette fortolkes med forsigtighed.

3.3.8 Samlet overlevelse (OS)

OS er defineret som et sekundært endepunkt. OS måles kontinuerligt og er defineret som tid fra inklusion i studiet og til død uanset årsag.

OS var sammenlignelig i de to behandlings-arme både ved 4-års opfølgning og ved opfølgning i op til 7 år. Hazard ratio er ikke oplyst.

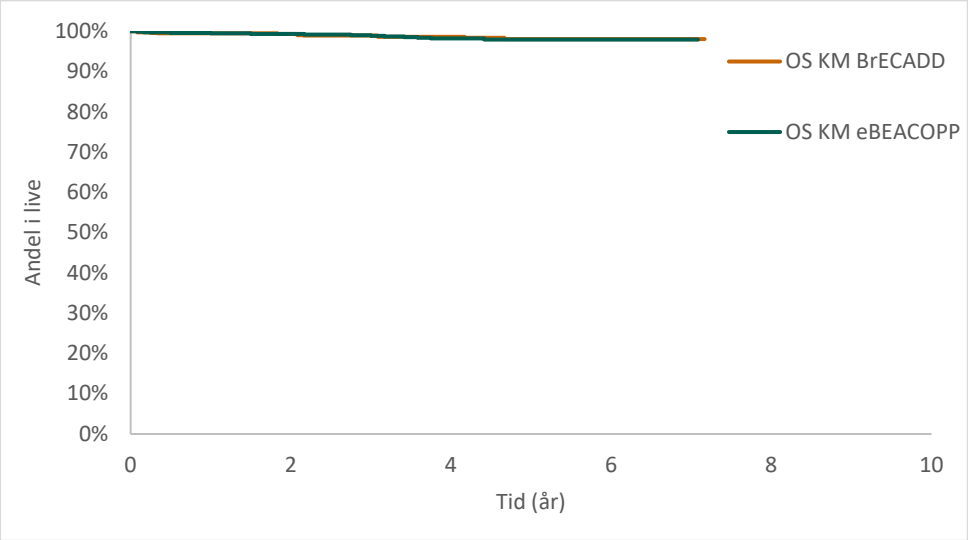
Tabel 21 viser 4-års OS-rater og OS med op til 7 års opfølgning. Endvidere er Kaplan-Meier kurver for OS med op til 7 år opfølgning vist i Figur 9.

Dødsårsager i de to studiearme er rapporteret i Tabel 22.

Tabel 21. 4-års OS-rater og OS med op til 7 års opfølgning i HD21-studiet

	4-års OS % (95 % CI)	Hazard Ratio (95 % CI)
BrECADD	98,6 (97,7-99,5)	NR
eBEACOPP	98,2 (97,2-99,3)	
	OS med op til 7-års opfølgning % (95 % CI)	**Hazard Ratio (95 % CI)**
BrECADD	98,1 (NR)	NR
eBEACOPP	97,9 (NR)	

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; OS = Samlet overlevelse; CI = Confidence Interval



Figur 9. KM-kurver for OS fra HD21-studiet med op til 7-års opfølgning

Tabel 22. Dødsårsager i HD21-studiet

Dødsårsag	BrECADD n= 742	eBEACOPP n = 740
Hodgkin Lymphom, n (%)	3 (< 1)	1 (< 1)
Toksicitet af forsøgsmedicin, n (%)	0	3 (< 1)
Toksicitet of 'salvage' behandling, n (%)	0	1 (< 1)
Sekundær neoplasi, n (%)	0	2 (< 1)
Kardiovascular, n (%)	0	1 (< 1)
Respiratorisk, n (%)	1 (< 1)	0
Infektion, n (%)	2 (< 1)	0
Selvmord, n (%)	1 (< 1)	0
Anden sygdom, n (%)	3 (< 1)	1 (< 1)
Uklart, n (%)	2 (< 1)	2 (< 1)
Total, n (%)	12 (2)	12 (2)

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse
Medicinrådet vurderer, at OS er et relevant endepunkt. OS-data fra HD21-studiet er dog endnu forbundet med usikkerhed, da opfølgningstiden fortsat er relativt kort i forhold til den forventede overlevelse hos patienter med avanceret cHL. Medicinrådet vurderer, at der endnu ikke foreligger evidens for, at behandling med BrECADD medfører en forlængelse af OS sammenlignet med eBEACOPP.

Fremskrivning af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende BrECADD sammenlignet med eBEACOPP er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for OS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anerkender, at der på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer ikke tydeligt er proportionale hazards (se Figur 19 og Figur 20 i bilag 14.1), men vælger ud fra klinisk plausibilitet at fremskrive OS-data med en samlet model uden yderligere argumentation.

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive OS-data med en Weibull fordeling i begge behandlingsarme. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for log-normal-fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid. Ansøger har sammenlignet Weibull-fordelingen med fem andre parametriske fordelinger (gamma, eksponentiel, log-logistisk, log-normal og Gompertz), og der er generelt kun mindre forskelle i overlevelsesraterne ved fremskrivning med Weibull-fordelingen sammenlignet med fremskrivning med de øvrige parametriske fordelinger, se Tabel 23 og Tabel 24. Ansøger oplyser, at det ikke har været muligt at fremskrive med en generaliseret gamma-fordeling, da denne model ikke konvergerer. Ved ansøgers valg af Weibull-fordelingen estimeres den samlede overlevelse ved år 10 til [redacted] % for interventionsarmen og [redacted] % for komparatorarmen, mens den ved 30 år estimeres til hhv. [redacted] % og [redacted] %. Fremskrivningen indebærer således kun en begrænset forskel i samlet overlevelse mellem behandlingsarmene, se Tabel 23 og Tabel 24.

Ansøger antager, at patienter med cHL har en højere dødelighed end baggrundsbefolkningen som følge af sygdommen og det modtagne intensive behandlingsforløb. For at afspejle denne øgede dødelighed justerer ansøger baggrundsdødeligheden ved anvendelse af en standardiseret mortalitetsratio (SMR) på 2,0 baseret på kohortestudierne af de Vries et al. [12] og Swerdlow et al. [24] .

Tabel 23. Overlevelsesrater for Brentuximab (BrECADD) justeret for baggrundsdødeligheden, ansøgers model

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 24. Overlevelsesrater for eBEACOPP justeret for baggrundsdødeligheden, ansøgers model

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for samlet overlevelse

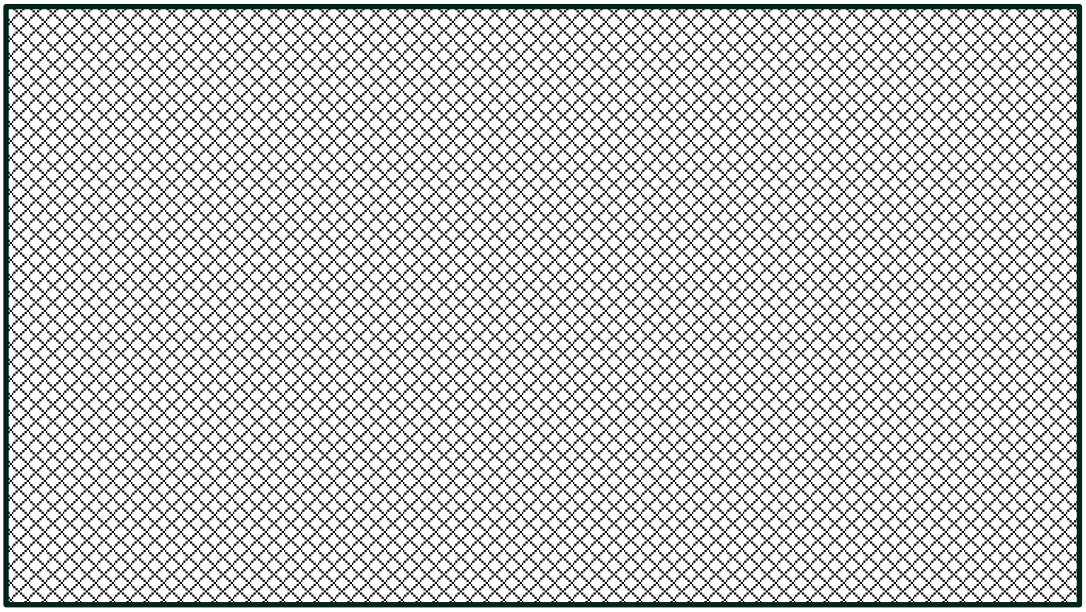
Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ikke er rimelig, idet hazards plot (bilag14.1) viser, at kurverne krydser, og der er tydelige afvigelser fra parallelitet. Tilsvarende er der store afvigelser fra en vandret linje i plottet af Schoenfeld-residualer, se bilag 14.1. Det er derfor tvivlsomt, om den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont, hvorfor Medicinrådet anvender separate (uafhængige) modeller til fremskrivning. De forskellige mulige fremskrivninger for OS baseret på separate modeller er præsenteret i Figur 10 og Figur 11. Af Tabel 25 og Tabel 26 fremgår de dertilhørende overlevelsesrater for fremskrivningerne.

Medicinrådet anvender en Weibull-fordeling til fremskrivning af OS for BrECADD og eBEACOPP, se Figur 12. Denne fremskrivning medfører en lille overlevelsesgevinst til fordel for interventionsarmen. Medicinrådet vurderer, at den observerede gevinst i PFS giver anledning til en klinisk forventning om en gevinst i OS. En sådan gevinst er

imidlertid ikke påvist i det kliniske studie, og størrelsesordenen af sammenhængen mellem PFS og OS er derfor forbundet med væsentlig usikkerhed. Den kliniske forventning bygger på, at en forlængelse af tiden til progression samtidig udskyder tidspunktet for efterfølgende behandlingslinjer. Da efterfølgende behandlinger af cHL ofte er intensive og belastende, vurderes det, at en udskydelse af behovet for disse behandlinger kan bidrage til længere overlevelse på sigt. Medicinrådet har ved valget af Weibull-fordelingen til fremskrivning af samlet overlevelse for komparator særligt lagt vægt på, at den estimerede 10-års- og 30-årsoverlevelse på henholdsvis [redacted] % og [redacted] % vurderes at være i overensstemmelse med den forventede prognose for patientpopulationen i dansk klinisk praksis.

Da der endnu ikke er påvist en forskel i samlet overlevelse mellem behandlingsarmene i HD-21-studiet, gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor der antages ingen overlevelsesgevinst ved interventionen. Formålet er at undersøge, hvor følsomt resultatet er over for antagelsen om en fremtidig overlevelsesgevinst, se afsnit 8.2.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om en øget dødelighed blandt patienter, der har gennemgået behandling, er klinisk plausibel. Patienterne har været igennem et intensivt behandlingsforløb, som potentielt kan medføre langsigtede senfølger med betydning for dødeligheden. Disse effekter vurderes ikke nødvendigvis at kunne observeres i studiets OS-data, da opfølgningstiden er relativt kort sammenlignet med patienternes forventede overlevelse og sygdommens prognose. Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelse om en overdødelighed svarende til en SMR på 2 sammenlignet med den aldersjusterede baggrundsdødelighed. Medicinrådet laver følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved denne antagelse ved at teste påvirkningen på ICER-estimaterne når overdødeligheden sættes til hhv. 1,5 og 2,5, se afsnit 8.2.



Figur 10. Fremskrivning af samlet overlevelse BrECADD, justeret for baggrundsdødeligheden

[redacted]

Figur 11. Fremskrivning af samlet overlevelse eBEACOPP, justeret for baggrundsdødeligheden

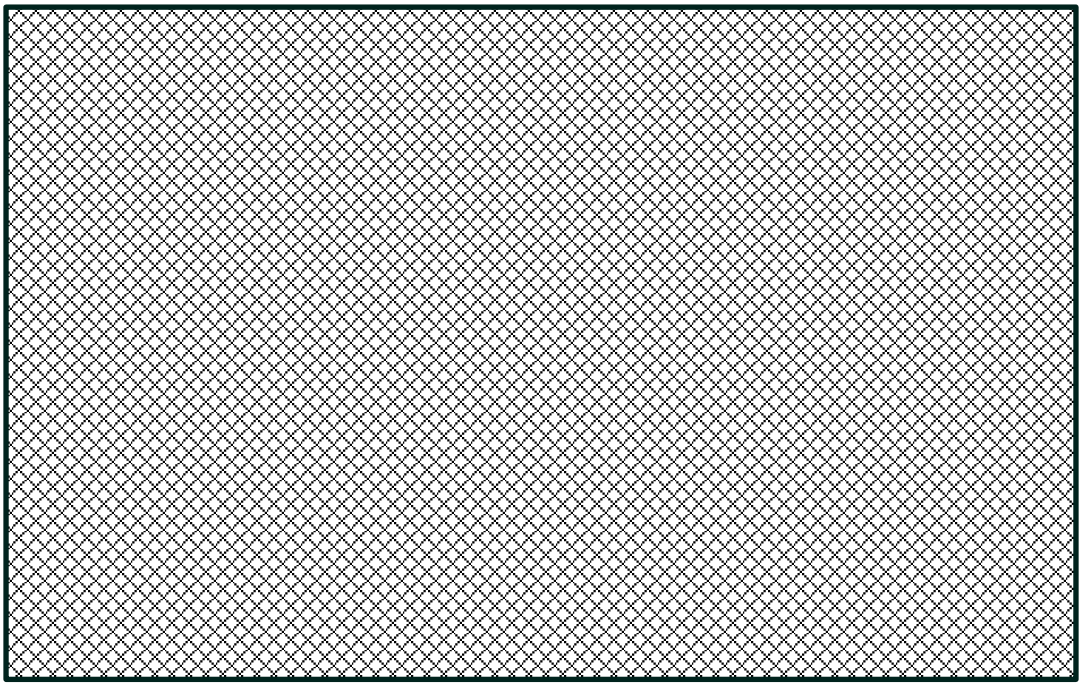
Tabel 25. Estimeret andel af patienter der er i live ved forskellige tidspunkter. Medicinrådets modeller for Brentuximab (BrECADD). Justeret for baggrundsdødeligheden, Medicinrådets model

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 26. Estimeret andel af patienter der er i live ved forskellige tidspunkter. Medicinrådets modeller for eBEACOPP justeret for baggrundsdødeligheden, Medicinrådets model

	Ekstrapoleringer						
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ekstrapoleringer							
År	**Log-normal**	**Eksponentiel**	**Log-logistisk**	**Gamma**	**Weibull**	**Gen gamma**	**Gompertz**
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Figur 12. Fremskrevne kurver for samlet overlevelse. Medicinrådets modelleringer.

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Vurderingen af sikkerhed er foretaget på baggrund af HD21-studiet [1]. I alt 1.482 patienter blev inkluderet i ITT-analysen hhv. 742 patienter (98,8 %) randomiseret til BrECADD og 740 patienter (98,8 %) randomiseret til eBEACOPP. I sikkerhedsanalyserne blev der inkluderet i alt 1.470 patienter hhv. 738 patienter (98,3 %) randomiseret til BrECADD og 732 patienter (97,7 %) randomiseret til eBEACOPP. Sikkerhedsdata blev opsamlet op til 30 dage efter sidste behandling.

Andelen af ≥ 1 uønskede hændelser (AEs) (99,7 vs. 100 %) og ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (43,9 vs. 42,0 %) var sammenlignelig i BrECADD-armen og eBEACOPP-

armen. Andelen af ≥ 1 alvorlige uønskede CTCAE grad ≥ 3 var lavere i BrECADD-armen (91,3 %) end i eBEACOPP-armen (96,8 %).

Forekomsten af dosisreduktion var væsentligt lavere i BrECADD-armen (32,5 %) vs. i eBEACOPP-armen (61,0 %). Behandlingsophør pga. uønskede hændelser var sammenlignelig i de behandlings-arme (2 vs. 2 %) (Tabel 27).

Tabel 27. Oversigt over uønskede hændelser (rapporteret op til 30 dage efter behandling)

	BrECADD (N = 738)	eBEACOPP (N = 732)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	NR	NR	NR	NR
Antal og andel patienter med ≥1 uønsket hændelse, n/N (%)	745/747 (99,7)	741/741 (100)	NR	NR
Alvorlige AE (SAE), n (%)[1]	NR	NR	NR	NR
Antal og andel patienter med ≥1 SAE, n/N (%)	328/747 (43,9)	311/741 (42,0)	NR	NR
AE grad ≥ 3, n (%)[2]	NR	NR	NR	NR
Antal og andel patienter med ≥1 alvorlige uønskede hændelser CTCAE grad ≥ 3 hændelser, n/N (%)	682/747 (91,3)	717/741 (96,8)	NR	NR
Antal uønskede reaktioner	NR	NR	NR	NR
Antal og andel patienter med ≥1 uønskede reaktioner	743 (99,5)	738 (99,6)	NR	NR
Antal og andel patienter med dosisreduktion, n/N (%)	243/747 (32,5)	452 (61,0)	NR	NR
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	NR	NR	NR	NR
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	15 (2)	15 (2)	NR	NR

Forkortelser og definitioner: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; AE = Uønskede hændelser; SAE= Alvorlige uønskede hændelser; RR = Relativ Risiko; CI = Confidence Interval; NR = not reported (ikke rapporteret)

I Tabel 28 er vist uønskede hændelser som forekom blandt ≥ 10 % af patienter. De hyppigste forekommende uønskede hændelser i begge grupper var hæmatologisk toksicitet hhv. anæmi (95,3 vs. 97,8 %), leukopeni (95,3 vs. 97,7 %) og trombocytopeni (86,3 vs. 93,0 %). Forekomsten af anæmi (95,3 vs. 97,8%), leukopeni (93,3 vs. 97,7%) og trombocytopeni (86,3 vs 93,0%) var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Forekomsten af kvalme/opkastning (55,0 vs. 62,6 %), perifer sensorisk neuropati (39,0 vs. 48,9 %), respiratoriske, thorakale og mediastinale sygdomme (37,9 vs. 48,0 %), mukositis (29,0 vs. 32,9 %), sygdomme i nervesystemet (25,8 vs. 28,1 %) og nyre- og urinvejssygdomme (9,5 vs. 12,8 %) var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Derimod var forekomsten af infektioner (53,5 vs. 50,2 %), gastrointestinale sygdomme (ekskl. kvalme, opkastning og mukositis) (53,5 vs. 45,1 %), febril neutropeni (26,5 vs. 19,6 %) samt lever- og galdevejssygdomme (23,0 vs. 20,5 %) højere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Forekomsten af neutropeni var sammenlignelige i de to behandlings-arme (10,0 vs. 11,5%).

Tabel 28. Liste over uønskede hændelser blandt ≥ 10 % af patienter

	BrECADD N = 747	eBEACOPP N = 741
≥1 uønsket hændelse	745 (99,7)	741 (100)
CTCAE toksicitet	744 (99,6)	741 (100)
Anæmi	712 (95,3)	725 (97,8)
Leukopeni	697 (93,3)	724 (97,7)
Trombocytopeni	645 (86,3)	689 (93,0)
Kvalme/ opkastning	411 (55,0)	464 (62,6)
Infektion	400 (53,5)	372 (50,2)
Gastrointestinale sygdomme (ekskl. kvalme, opkastning og mukositis (betændelse i slimhinderne)	398 (53,3)	334 (45,1)
Perifær sensorisk neuropati	291 (39,0)	362 (48,9)
Hudsygdomme og subkutane sygdomme	286 (38,3)	317 (42,8)

	BrECADD N = 747	eBEACOPP N = 741
Respiratoriske, thorakale og mediastinale sygdomme	283 (37,9)	356 (48,0)
Mukositis (betændelse i slimhinderne)	217 (29,0)	244 (32,9)
Febril neutropeni	198 (26,5)	145 (19,6)
Sygdomme i nervesystemet (ekskl. neuropati)	193 (25,8)	208 (28,1)
Lever- og galdevejssygdomme	172 (23,0)	152 (20,5)
Hjertesygdomme	155 (20,7)	139 (18,8)
Nyre- og urinvejssygdomme	71 (9,5)	95 (12,8)
Andre toksiciteter (PT)	468 (62,7)	513 (69,2)
Træthed	223 (29,9)	207 (27,9)
Neutropeni	75 (10,0)	85 (11,5)

Forkortelser og definitioner: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; PT = preferred term.

I Tabel 29 er vist forekomsten af alvorlige uønskede hændelser. Forekomsten af febril neutropeni var højere i BrECADD-armen (20,1 %) end i eBEACOPP-armen (15,9 %), hvorimod forekomsten af feber var sammenlignelig i de to behandlings-arme (5,2 vs. 6,2 %).

Tabel 29. Alvorlige uønskede hændelser (indsamlet indtil 30 dage efter sidste behandling)

Uønskede hændelser	BrECADD (N = 747)		Komparator (N = 741)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønskede hændelser, n (%)				
Febril neutropeni	150 (20,1)	NR	118 (15,9)	NR
Feber	39 (5,2)	NR	46 (6,2)	NR

eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason

I Tabel 30 er vist behandlings-relaterede uønskede hændelser CTCAE grad ≥ 3. Andelen af ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser grad ≥ 3 var lavere i BrECADD-armen (91,3 %) end i eBEACOPP-armen (96,8 %). De hyppigst forekommende grad ≥ 3 uønskede hændelser i begge grupper var hæmatologisk toksicitet, hhv. leukopeni (86,5 vs. 94,2 %), trombocytopeni (55,0 vs. 71,9 %) og anæmi [redacted]. Forekomsten af anæmi, leukopeni og trombocytopeni var således lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Forekomsten af mukositis [redacted] respiratoriske, thorakale og mediastinale sygdomme [redacted], sygdomme i nervesystemet (eksl. neuropati) [redacted], perifær sensorisk neuropati [redacted] og neutropeni [redacted] var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Derimod var forekomsten af infektioner (28,1 vs. 24,7 %), febril neutropeni [redacted], gastrointestinale sygdomme [redacted], lever- og galdevejssygdomme [redacted] og hjertesygdomme [redacted] højere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Tabel 30. Grad ≥ 3 behandlings-relaterede uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 1 % af patienterne iht. CTCAE-toksicitets termer eller PT (sikkerhedspopulationen)

	BrECADD N = 747 n (%)	BEACOPP N = 741 n (%)
≥1 grad ≥3 behandlings-relateret uønsket hændelse	682 (91,3)	717 (96,8)
CTCAE toksicitet grad ≥3	679 (90,9)	716 (96,6)
Leukopeni	646 (86,5)	698 (94,2)
Trombocytopeni	411 (55,0)	533 (71,9)
Anæmi	[redacted]	[redacted]
Infektion	210 (28,1)	183 (24,7)
Febril neutropeni	[redacted]	[redacted]
Gastrointestinale sygdomme (ekskl. kvalme, opkastning og mukositis (betændelse i slimhinderne)	[redacted]	[redacted]
Lever- og galdevejssygdomme	37 (5,0)	22 (3,0)

	BrECADD N = 747 n (%)	BEACOPP N = 741 n (%)
Mukositis (betændelse i slimhinderne)	33 (4,4)	43 (5,8)
Respiratoriske, thorakale og mediastinale sygdomme	25 (3,3)	35 (4,7)
Kvalme/ opkast	24 (3,2)	26 (3,5)
Hjertesygdomme	21 (2,8)	10 (1,3)
Sygdomme i nervesystemet (ekskl. neuropati)	12 (1,6)	24 (3,2)
Perifær sensorisk neuropati	10 (1,3)	17 (2,3)
Hudsygdomme og subkutane sygdomme	10 (1,3)	14 (1,9)
Lægemiddelinduceret feber	7 (0,9)	10 (1,3)
Nyre- og urinvejssygdomme	7 (0,9)	10 (1,3)
Andre toksiciteter (PT)	160 (21,4)	188 (25,4)
Neutropeni	71 (9,5)	82 (11,1)

Forkortelser og definitioner: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; PT = preferred term.

Tabel 31. Sekundær malignitet i HD21-studiet

	BrECADD (n=742)	eBEACOPP (n=740)
Akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS), n (%)	2 (< 1 %)	6 (1 %)
Non-hodgkin lymfom, n (%)	8 (1 %)	2 (< 1 %)
Solide tumorer, n (%)	9 (1 %)	5 (1 %)
Samlet antal, n (%)	19 (3 %)	13 (2 %)

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason; MDS = myelodysplastisk syndrom; AML = akut myeloid leukæmi

Forekomsten af akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS) var hhv. 2 (<1%) vs. 6 (1%) tilfælde i BrECADD- og eBEACOPP-armen i HD21-studiet, mens det samlede antal af sekundære maligne sygdomme var hhv. 19 (3%) og 13 (2%) tilfælde (Tabel 31).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed
Andelen af patienter som oplevede ≥ 1 uønskede og ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper. Forekomsten af ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser CTCAE grad ≥ 3 var lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen. Dosisreduktion var næsten halveret i BrECADD-armen vs. i eBEACOPP-armen, hvorimod behandlingsophør pga. uønskede hændelser var sammenlignelig i de to grupper.

Ift. uønskede hændelser som forekom blandt ≥ 10 % af patienter var forekomsten af anæmi og leukopeni lidt lavere i BrECADD-armen vs. i eBEACOPP-armen og forekomsten af trombocytopeni var en del lavere i BrECADD-armen vs. i eBEACOPP-armen. Forekomsten af kvalme/ opkastning, perifer sensorisk neuropati og respiratoriske, thorakale og mediastinale sygdomme var lavere i BrECADD-armen vs. eBEACOPP-armen. Derimod var forekomsten af gastrointestinale sygdomme og febril neutropeni højere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen.

Ift. ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser grad ≥ 3 var forekomsten af leukopeni og især trombocytopeni og anæmi lavere i BrECADD-armen end i eBEACOPP-armen. Forekomsten af især febril neutropeni var højere i BrECADD-armen vs. eBEACOPP-armen.

Medicinrådet fremhæver at HD21-studiet er et open-label, dvs. ikke-blindet studie, hvilket betyder, at både patienterne og investigatorerne vidste, hvilken behandling patienterne fik. Dette kan have introduceret betydelig risiko for både rapporteringsbias og observationsbias, hvilket kan have påvirket den observerede forekomst og registrering af subjektivt vurderede uønskede hændelser.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for effekt generelt er robust som følge af det randomiserede fase 3-design og den direkte sammenligning med en relevant komparator.
Der er dog fortsat usikkerhed vedrørende samlet overlevelse og de langsigtede effekter af behandlingen, da opfølgningstiden endnu ikke er tilstrækkelig til at belyse disse forhold fuldt ud.

I Danmark vurderes eBEACOPP til at være den mest relevante komparator, idet eBEACOPP er en dokumenteret standardbehandling ved avanceret cHL. Imidlertid udgør eBEACOPP ikke den eneste standard, idet behandlingsvalget individualiseres og andre kombinationsbehandlinger også i nogle tilfælde er blevet anvendt, herunder kombinationerne ABVD, BrECADD og eBEACOPDac, der er en modificeret version af eBEACOPP, hvor procarbazin erstattes af dacarbazin.

Ift. sikkerhed er der fortsat usikkerhed om langtidstoksicitet, herunder fertilitetspåvirkning og sekundære maligniteter, som kræver længere opfølgning.

Ift. fertilitet vurderer Medicinrådet, at effektmålene genopretning af gonade-funktion og antal levendefødte børn efter behandling er forbundet med metodologisk usikkerhed, da analyserne er foretaget *post hoc*, delvist hviler på surrogatmål for fertilitet og er udført i en selekteret population med ufuldstændig dataindsamling. Resultaterne bør derfor betragtes som eksplorative og hypotese-genererende.

Endelig var HD21-studiet et open-label, dvs. ikke-blindet studie, hvilket betyder at både patienterne og investigatorerne vidste, hvilken behandling patienterne fik. Dette kan have introduceret betydelig risiko for både rapporteringsbias og observationsbias, hvilket kan have påvirket den observerede forekomst og registrering af subjektivt vurderede uønskede hændelser samt HRQoL.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

PFS og OS for BrECADD og eBEACOPP er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.3.4 og afsnit 3.3.8.

Fremskrivning af behandlingsvarighed
BrECADD og eBEACOPP er behandlingsregimer, der administreres i enten 4 eller 6 cyklusser afhængigt af resultatet af en PET-scanning efter de første to behandlingscyklusser. For BrECADD modtager 81 % af patienterne 4 cyklusser, mens 19 % modtager 6 cyklusser som følge af fund af aktiv sygdom på en PET-scanning. Fordelingen for BrECADD er baseret på danske data, som ikke er publiceret. For eBEACOPP modtager 65 % af patienterne 4 cyklusser, mens 35 % modtager 6 cyklusser. Fordelingen for eBEACOPP er baseret på data fra HD21-studiet. Da antallet af behandlingscyklusser er fastlagt ud fra PET-scanningen efter to cyklusser, fremskrives

behandlingsvarigheden ikke i modellen. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed er 0,22 år for BrECADD og 0,23 år for eBEACOPP.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af behandlingsvarighed, men ændrer ansøgers antagelse om fordelingen af 4 og 6 behandlingscyklusser med BrECADD efter PET-scanningsresultat. I stedet anvender Medicinrådet fordelingen fra HD-21-studiet, hvor 64 % af patienterne modtager 4 behandlingscyklusser og 36 % modtager 6 behandlingscyklusser. Medicinrådet vurderer, at dette sikrer et ensartet datagrundlag for behandlingsvarigheden i begge behandlingsarme.

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Ansøger anvender fremskrevet OS- og PFS-data til at estimere tiden i de tre helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. Tiden i de enkelte helbredsstadier er angivet i Tabel 32. Heraf fremgår det, at baseret på modellen opnår patienter i behandling med BrECADD en overlevelsesgevinst før progression (præ-progressionsoverlevelsesgevinst på [redacted] år), som modsvares af en negativ post-progressionsoverlevelse. Derved er den samlede overlevelsesgevinst på [redacted] relativt til eBEACOPP alene. Ansøger har ikke argumenteret for den klinisk plausibilitet af dette.

Tabel 32. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	BrECADD	eBEACOPP	Forskel
År i progressions fri stadie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
År i progredieret stadie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]

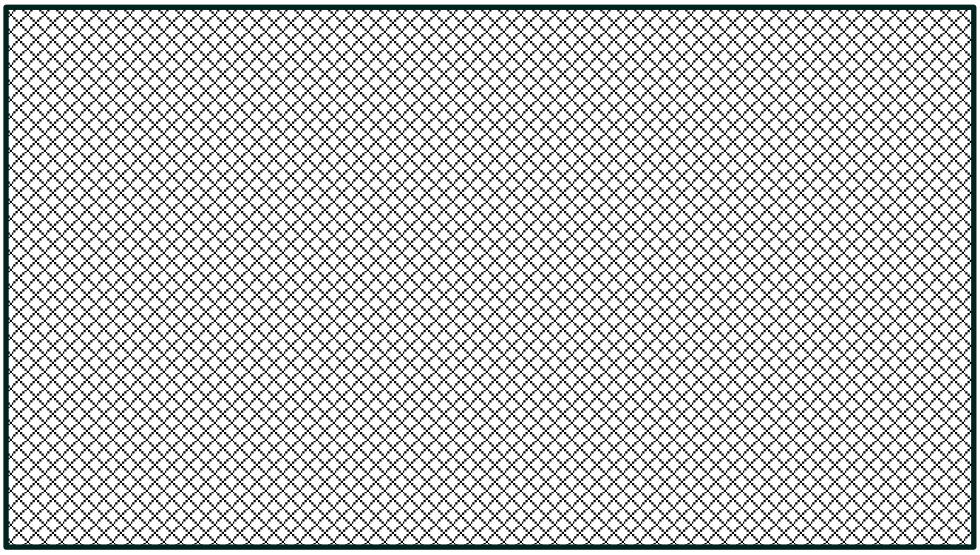
Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret (dvs. højere doser) BEACOPP: bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine og prednisone; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, dacarbazine og dexamethasone

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser
Medicinrådets ændringer i fremskrivning af PFS og OS ændrer patientbevægelserne, hvilket ses i Tabel 33. Patienternes fordeling mellem de enkelte helbredsstadier over modellens tidshorisont fremgår af Figur 13 og Figur 14. På baggrund af det eksisterende datagrundlag og klinisk erfaring, vurderes dette resultat samlet set at give den klinisk mest plausible sammenhæng mellem PFS og OS.

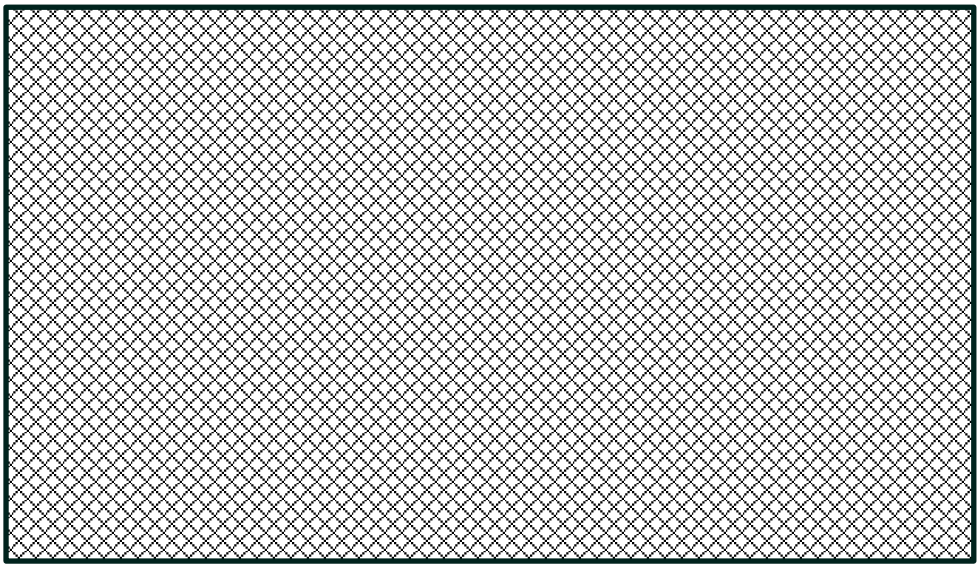
Tabel 33. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, korrigeret for baggrundsdødelighed

	BrECADD	eBEACOPP	Forskel
År i progressions fri stadie	37,7	36,6	1,0
År i progredieret stadie	3,3	4,1	- 0,8
Totale leveår	40,9	40,7	0,2

Forkortelser: eBEACOPP = eskaleret BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin og prednison; BrECADD = Brentuximab vedotin, cyclophosphamid, doxorubicin, etoposid, dacarbazin og dexamethason



Figur 13 Patienterne fordeling i helbredsstadierne over modellens tidshorisont, BrECADD, Medicinrådets analyse



Figur 14. Patienterne fordeling i helbredsstadierne over modellens tidshorisont, eBEACOPP, Medicinrådets analyse

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Ansøger har anvendt *the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30* spørgeskema (EORTC QLQ-C30) samt *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) og anvendt danske præferencevægte [25]. Alle data vedr. helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev indhentet fra HD21-studiet vha. EORTC QLQ-C30 [1] og indirekte mappet til EQ-5D-3L nytteværdier vha. algoritmen af Young et al [26]. I Tabel 34 er vist de inkluderede instrumenter til måling af HRQoL.

Tabel 34. Overview of included HRQoL instruments

Inkluderede HRQoL Instrumenter	Median opfølgningstid og DCO	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EORTC-QLQ-C30		Komparativ analyse af EORTC's kernespørgeskema om livskvalitet (QLQ-C30)	HD21-studiet [1]	Afsnit 5.1.1
EQ-5D-3L		Komparativ analyse af HRQoL	Young et al. [26]	Afsnit 5.1.1

Forkortelser: EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core-C30; EQ-5D-3L = EuroQol 5-Dimension 3 Level; HRQoL = health-related quality of life (helbredsrelateret livskvalitet); DCO = data cut off

5.1.1 EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er et generisk og anerkendt instrument til at vurdere den selvrapporterede livskvalitet for kræftpatienter.

EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål, som omhandler patienternes funktionsevne, symptomer, sygdommens påvirkning af deres livsomstændigheder og deres overordnede livskvalitet. Patientens besvarelser transformeres til livskvalitetsscorer på en skala fra 0-100, som inddeles i fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livkvalitetsscore [27].

En høj score har forskellig betydning afhængig af skalaen. For de enkelte skalaer repræsenterer en høj score følgende:

- Funktionsskalaerne: et højt/positivt funktionsniveau
- Symptomskalaerne: høj forekomst af symptomer/problemer
- Global helbredsstatus: høj livskvalitet.

En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [28].

Spørgeskemaet anvendes hyppigt i kliniske studier og kan omsættes til EQ-5D-3L ved hjælp af validerede algoritmer. EORTC QLQ-C30-spørgeskemaet anvendes i HD21-studiet i overensstemmelse med dets validerede anvendelse.

EQ-5D-3L

EuroQol 5-Dimension 3 Level (EQ-5D-3L) er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-3L indekset og EQ VAS. EQ-5D-3L indekset evaluerer patientens selvrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet inden for følgende fem dimensioner:

- Bevægelighed
- Personlig pleje
- Sædvanlige aktiviteter
- Smerte/ubehag
- Angst/depression.

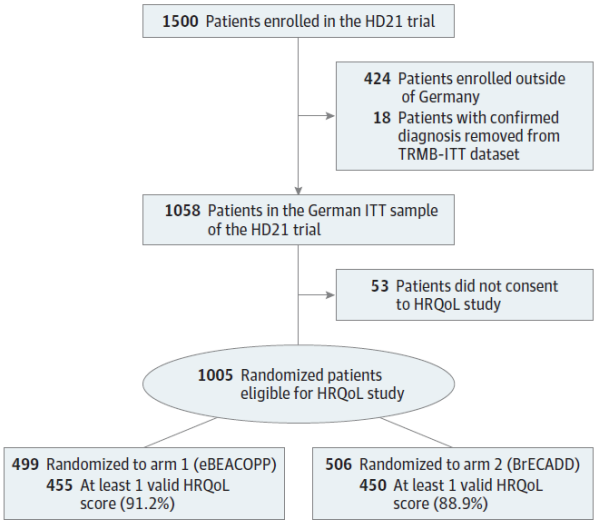
Hver dimension har tre niveauer: ingen påvirkning, moderat påvirkning og stærk påvirkning. Skalaen EQ-VAS angiver patienternes generelle helbredsrelaterede livskvalitet på besvarelsestidspunktet på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst).

EQ-VAS og EQ-5D-3L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patientens generelle opfattelse af deres egen livskvalitet, måler EQ-5D-3L indekset livskvaliteten for hver af de fem dimensioner.

EQ-5D-3L kan anvendes som et præferencebaseret instrument, hvor respondentens svar på de fem dimensioner omregnes til en samlet indeksværdi (nytteværdi) ved hjælp af præferencevægte, hvor 1 svarer til fuld helbredstilstand og 0 til død, mens negative værdier repræsenterer helbredstilstande vurderet som værre end død. Præferencevægtene er ideelt set baseret på den danske befolknings vurdering af forskellige helbredstilstande [29].

5.1.1.2 Dataindsamling

For at undersøge HRQoL blev alle patienter fra ITT-populationen i HD21-studiet inkluderet, som opfyldte følgende kriterier: inklusion på et site i Tyskland, tilstrækkelige sprogfærdigheder, informeret samtykke til HRQoL-studiet samt fortsat deltagelse i opfølgning på tidspunktet for dataindsamlingen [1,30]. Flow-chart for inklusion af patienter i opgørelsen af HRQoL er vist i Figur 15. Data blev indsamlet fra juli 2016 til april 2025. Alle patienter gav informeret samtykke. Patienterne udfyldte EORTC QLQ-C30-spørgeskemaet før opstart af kemoterapi (screeningsdag −28 til 0) (baseline), efter 2. behandlingscyklus (SA2C), ved re-vurdering af sygdomsstadie efter afsluttet kemoterapi (RACT) samt ved re-vurdering af sygdomsstadie efter afsluttet strålebehandling (hvis der var indikation for dette) (RART). I opfølgningsperioden blev vurderingerne gennemført efter 3 (FUP3M), 6, 12, 18 og 24 måneder efter kemoterapi og derefter årligt.



Figur 15. Flowchart over patienter med cHL inkluderet i opgørelsen vedr. HRQoL i HD21-studiet

5.1.1.3 Resultater

I Tabel 35 herunder fremgår missing data og besvarelser for EORTC-QLQ-C30.

Tabel 35. Besvarelser samt missing data for EORTC-QLQ-C30

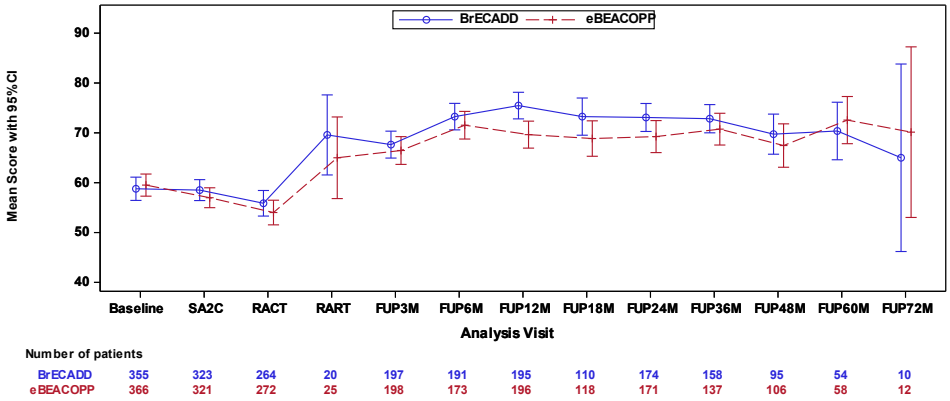
Tidspunkt	HRQoL population N	Manglende data N (%)	Forventet antal besvarelser N	Gennemførte besvarelser N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende data (% af	Antal patienter, der forventes at gennemføre	Antal patienter, der gennemførte besvarelse (% af

Tidspunkt	HRQoL population N	Manglende data N (%)	Forventet antal besvarelser N	Gennemførte besvarelser N (%)
		patienterne ved randomisering)	besvarelse af spørgeskemaet til tidspunkt X	de patienter, der forventedes at gennemføre)
Baseline	1500	734 (49%)	1500	776 (52%)
Re-vurdering af stadie efter behandling (2 cyklusser)	1500	727 (48%)	1460	773 (53%)
Interim revurdering efter behandling	1500	854 (57%)	1443	646 (45%)
Re-vurdering af stadie efter strålebehandling (hvis indiceret)	1500	1435 (96%)	209	65 (31%)
3 måneder	1500	1038 (69%)	1336	462 (35%)
6 måneder	1500	1057 (70%)	1375	443 (32%)
12 måneder	1500	1032 (67%)	1336	468 (35%)
18 måneder	1500	1217 (81%)	1285	283 (22%)
24 måneder	1500	1072 (71%)	1263	428 (34%)
36 måneder	1500	1139 (76%)	1126	361 (32%)
48 måneder	1500	1257 (84%)	739	243 (33%)
60 måneder	1500	1368 (91%)	329	132 (40%)
72 måneder	1500	1476 (98%)	66	24 (36%)

Forkortelser: HRQoL = health-related quality of life (helbredsrelateret livskvalitet)

I Figur 16 ses, at den gennemsnitlige EORTC QLQ-C30 score er omkring 60 i både BrECADD- og eBEACOPP-armen ved baseline og efter to behandlingscyklusser og derefter ses et lille fald ved re-vurdering af sygdomsstadie efter afsluttet behandling. Herefter stiger den gennemsnitlige EORTC QLQ-C30 score for både BrECADD- og eBEACOPP-armen til cirka 70 ved revurdering af sygdomsstadie efter afsluttet strålebehandling og ligger nogenlunde stabilt på dette niveau i resten af opfølgningstiden.

Der blev ikke observeret signifikante forskelle i gennemsnitlig EORTC QLQ-C30 score mellem BrECADD- og eBEACOPP-armen på nogle tidspunkter i løbet af opfølgningsperioden.



Figur 16. Gennemsnitlig EORTC QLQ-C30 score over tid for intervention (BrECADD) og komparator (eBEACOPP)

Tabel 36. Resultater for EQ-5D-3L

	Intervention (BrECADD)		Komparator (eBEACOPP)		Intervention vs. komparator
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI), p-værdi
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interim revurdering af stadie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Re-vurdering af stadie efter kemoterapi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Re-vurdering af stadie efter strålebehandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
24 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
36 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Intervention (BrECADD)		Komparator (eBEACOPP)		Intervention vs. komparator
48 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
60 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
72 måneder	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at de anvendte måleinstrumenter (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L) til at måle HRQoL blandt patienter med avanceret cHL i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen kan danne grundlag for vurderingen og er indsamlet relativt hyppigt i studiet.

Medicinrådet bemærker, at en stor andel af patienterne falder fra i løbet af opfølgningsperioden og allerede ved 3 måneders opfølgning er studiepopulationen reduceret væsentligt. Det er ikke opgjort om de patienter der indgår i opgørelsen af HRQoL er sammenlignelige med de patienter der er faldet fra i løbet af opfølgningsperioden. Dog er bortfaldet nogenlunde sammenligneligt i de to behandlings-arme.

Medicinrådet vurderer, at der i HD21-studiet ikke blev påvist statistisk signifikante forskelle i den gennemsnitlige EORTC QLQ-C30 eller EQ-5D-3L-score mellem BrECADD- og eBEACOPP-armen på nogen af de undersøgte tidspunkter i opfølgningsperioden. Resultaterne indikerer dermed, at den patientrapporterede HRQoL var sammenlignelig mellem behandlingsarmene. Data understøtter således ikke en forskel i den samlede livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30 eller EQ-5D-3L i BrECADD-armen vs. eBEACOPP-armen.

Medicinrådet fremhæver, at HD21-studiet er et open-label, dvs. ikke-blindet studie, hvilket betyder, at både patienterne og investigatorerne vidste, hvilken behandling patienterne fik. Dette kan have medført rapporteringsbias og observationsbias og dermed have påvirket rapporteringen af subjektive data vedr. HRQoL.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Ansøger har anvendt mapping fra EORTC-QLQ-C30 indsamlet i HD21 studiet til *EQ-5D-3L* ved brug af en mappingalgoritme fra Young et al [26], der ikke er valideret. Ansøger argumenterer for, at algoritmen kan anvendes alligevel, idet studiet benytter indirekte mapping. Denne metode vurderer ansøger bedst muliggøre estimeringen af nytteværdier, der kan tilpasses landespecifikke nytteværdisvægte.

Mapping-algoritmen var baseret på tre datasæt med i alt 771 patienter: 572 patienter med myelomatose, 100 patienter med brystkræft og 99 patienter med lungekræft. Det fremgår ikke, om der blev taget højde for censurering, og der blev ikke foretaget imputering i utility-analyserne.

Forfatterne undersøgte flere metoder til udvikling af mapping-algoritmen, herunder ordinary least squares, tobit-modeller, 2-part modeller, splining og response mapping.

Indirekte mapping blev vurderet som den mest egnede metode til prædiktion af EQ-5D-3L-nytteværdier. Den endelige model omfattede alle EORTC QLQ-C30-domæner bortset fra global health status/QoL. Alder indgik som prædiktor for mobilitet, personlig pleje og angst/depression, mens køn kun indgik for mobilitet. Se Tabel 60 i bilag 14.44 for response mapping koefficienter fra EORTC QLQ-C30-domæner til EQ-5D-3L domæner.

Indirekte mapping var baseret på multinomiale logistiske regressionsmodeller, der estimerede sandsynligheden for hvert responsniveau inden for EQ-5D-3L's fem dimensioner. Variabeludvælgelsen blev gennemført ved backward elimination. Modellen blev internt valideret ved bootstrapping med 5.000 replikationer, og der blev estimeret en shrinkage-faktor for at for at korrigere for potentiel overoptimisme.

Valget af modellen blev begrundet med, at den estimerer sandsynligheder for EQ-5D-3L-responsniveauer, som kan kombineres med forskellige nationale værdisæt. Modellen vurderes derfor at være anvendelig i internationale analyser. Det fremgår, at modelvalget var baseret på bedst præcision blandt de undersøgte modeller, vurderet ud fra blandt andet Root Mean Squared Error (RMSE), Mean Squared Error (MSE) og Mean Absolute Error (MAE), men de konkrete værdier fremgår ikke af ansøgningen.

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender behandlingsspecifikke nytteværdier for PF-stadiet både under og efter behandling. Ved progredieret sygdom er nytteværdierne ens mellem armene. Ansøger begrunder anvendelsen af behandlingsspecifikke nytteværdier med en observeret tendens til højere EORTC QLQ-C30-scores for patienter behandlet med BrECADD sammenlignet med eBEACOPP efter 12, 18 og 24 måneder i HD21-studiet. Det har imidlertid ikke været muligt at påvise en statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene i ansøgers regressionsmodel (Tabel 37). Ansøger finder desuden ikke statistisk signifikante forskelle i EORTC QLQ-C30 scores mellem de to grupper, hvilket ses i Tabel 36.

Ansøger anvender en mixed model for repeated measurements (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange til at udregne de behandlings-specifikke nytteværdier. Modellens inkluderede koefficienter samt dertilhørende konfidensintervaller og p-værdier fremgår af Tabel 37.

Ansøger inkluderer desuden fald i HRQoL som følge af uønskede hændelser og infertilitet baseret på værdier fra ekstern litteratur, som er præsenteret i

Tabel 38. Ansøger argumenterer for at inkludere disse, da ansøger dels ikke mener at EORTC QLQ-30 fanger uønskede hændelser eller bekymring om infertilitet. Ansøger

beregner faldet i nytte som produktet af forekomsten for den uønskede hændelse, faldet i nytteværdi og varigheden af den uønskede hændelse. De beregnede fald i HRQoL er efterfølgende summeret på tværs af alle bivirkninger og anvendt som et samlet éngangsfald i modellens første cyklus svarende til et fald på -0,0180 for BrECADD og -0,0199 for eBEACOPP. Dette baserer ansøger på antagelsen om, at uønskede hændelser opstår umiddelbart efter behandlingsstart og udelukkende medfører et behov for akut håndtering. Fald i HRQoL for infertilitet inkluderes som en cyklus specifik værdi på -0,00003833 pr. uge. Denne værdi ganges med det estimerede antal patienter med infertilitet i hver behandlingsarm.

Ansøger antager, at patienter, som er i remission efter 60 måneder vil opnå en nytteværdi svarende til den alderssvarende nytteværdi for baggrundsbefolkningen.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

De anvendte nytteværdier i ansøgers analyse samt resultatet af ansøgers regressionsmodel fremgår af Tabel 37 og

Tabel 38.

Tabel 37. Regressionsresultater fra ansøgers model til estimering af nytteværdier

	Koefficient (95 % CI), P-værdi
Skæring	[redacted]
Behandlingsarm (BrECADD vs. eBEACOPP)	[redacted]
På/af behandling (på behandling vs. af behandling)	[redacted]
Behandlingsarm * på-/af behandling interaktionsled	[redacted]
Progression	[redacted]
Centreret alder (gennemsnit = 33,8 år)	[redacted]
Centreret baseline-score (gennemsnit = 0,726)	[redacted]

***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05

Tabel 38. Anvendte nytteværdier i ansøgers model

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
HSUV BrECADD Progressionsfri (under behandling)	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30 fra HD-21
HSUV eBEACOPP Progressionsfri (under behandling)	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30 fra HD-21
HSUV BrECADD Progressionsfri (uden behandling)	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30 fra HD-21
HSUV eBEACOPP Progressionsfri (uden behandling)	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30 fra HD-21
Progredieret	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30 fra HD-21
Patienter i remission efter 60 måneder	[redacted]	NA	NA
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
Anæmi	-0,090	TTO	Beusterein et al. 2010 [31]
Febril neutropeni	-0,090	TTO	Swinburn et al. 2015 [32]
Gastrointestinal lidelse (ekskl. Kvalme, opkastning og mukositis)	-0,048	VAS and SG	Nafees et al. 2008 [33]
Infektion	-0,218	DCE	Stein et al. 2018 [34]
Leukopeni	-0,150	SG	Lloyd et al. 2006 [35]
Mukositis	-0,048		Nafees et al. 2008 [33]
Neutropeni	-0,090	TTO	Swinburn et al. 2015 [32]

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Thrombocytopeni	-0,310	N/R	Brown et al. 2013 [36]
Infertilitet	-0.002	VAS and TTO	Krol et al. 2019 [37]

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Ændringer i nytteværdier over tid samt forskelle mellem behandlingsarmene forventes i at være afspejlet i ansøgers valg af model. Medicinrådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med estimeringen af nytteværdierne.

I HD21-studiet blev livskvalitet målt ved hjælp af instrumentet EORTC QLQ-C30. I henhold til Medicinrådets metodevejledning foretrækkes EQ-5D-5L med danske præferencevægte til estimering af nytteværdier. Når EQ-5D-5L ikke er indsamlet direkte i det kliniske studie, bør nytteværdier så vidt muligt estimeres ved anvendelse af en valideret mapping-algoritme fra det anvendte instrument til EQ-5D-5L.

Ansøger anvender Young et. al [26] til at mappe fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L. Medicinrådet vurderer, at der er flere usikkerheder forbundet ved anvendelsen af denne mappingalgoritme. Mappingalgoritmen er udviklet på baggrund af patienter med andre kræftsygdomme end patienterne i HD-21-studiet, og det er derfor usikkert, i hvilket omfang sammenhængen mellem EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L i patientpopulationen fra Young et. al kan overføres til HD21-populationen. Der er desuden en generel usikkerhed forbundet med mapping mellem de to instrumenter, idet EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L ikke måler identiske helbredsdimensioner. Estimeringen af nytteværdierne beror derfor på statistiske sammenhænge mellem instrumenterne, hvilket kan medføre, at de estimerede nytteværdier ikke fuldt ud afspejler patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Der findes imidlertid ikke en valideret algoritme, der muliggør indirekte eller direkte mapping fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Estimering af EQ-5D-5L-værdier vil derfor kræve dobbeltmapping, hvor der foretages flere efterfølgende transformationer mellem instrumenter. Medicinrådet vurderer, at dette vil introducere yderligere usikkerhed, idet hver transformation medfører risiko for tab af information og akkumulering af usikkerhed. På denne baggrund vurderer Medicinrådet, at ansøgers tilgang, hvor nytteværdier estimeres ved mapping fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L med danske præferencevægte, er den mest hensigtsmæssige løsning med det tilgængelige data.

Medicinrådet vurderer ikke, at det tilgængelige datagrundlag understøtter anvendelsen af behandlingsspecifikke nytteværdier, da der ikke er påvist statistisk signifikante forskelle mellem behandlingsarmene. Medicinrådet anvender derfor stadiespecifikke nytteværdier i hovedanalysen.

Ansøger antager, at patienter, som fortsat er i remission efter 60 måneder, opnår samme livskvalitet som baggrundsbefolkningen. Medicinrådet vurderer, at denne antagelse ikke er klinisk plausibel, da patienterne både har gennemgået et alvorligt sygdomsforløb og modtaget intensiv behandling. Samtidig forventes patienterne at have en øget dødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Disse forhold vurderes samlet set at kunne medføre en varig påvirkning af patienternes livskvalitet. Denne vurdering understøttes af et dansk studie af Godtfredsen et al. [38], som undersøgte langtidslivskvalitet blandt personer med HL. Godtfredsen et al. [38] rapporterede vedvarende lavere EQ-5D-5L-indeks blandt danske HL-overlevere sammenlignet med alders- og kønsmatchede personer fra baggrundsbefolkningen. Den justerede forskel svarede til ca. 4-5 % lavere nytteværdi hos HL-overlevere sammenlignet med baggrundsbefolkningen og forskellen var relativt konstant på tværs af opfølgningsperioder op til mere end 10 år efter diagnose. Resultaterne understøtter derfor antagelsen om et vedvarende tab i helbredsrelateret livskvalitet blandt langtidsoverlevere efter HL. Studiet omfattede imidlertid en bred HL-population med både tidlige og avancerede stadier samt patienter behandlet med forskellige historiske behandlingsregimer. Overførbarheden til den aktuelle patientpopulation i denne vurdering, som består af patienter med avanceret cHL behandlet med BrECADD eller eBEACOPP, er derfor forbundet med usikkerhed. Studiet vurderes primært at understøtte eksistensen og størrelsesordenen af et generelt længerevarende nyttetab for langtidsoverlevere efter HL. Medicinrådet vurderer derfor, at studiet understøtter anvendelsen af en reduktion i nytteværdien for patienter, som fortsat er i remission 60 måneder efter behandlingsstart og anvender derfor en reduktion svarerende til et fald på ca. 4 % sammenlignet med nytteværdien i den alders- og kønsmatchede baggrundsbefolkning til patienter, som er i remission 60 måneder efter behandlingsstart. Da størrelsen af nytteværditabet er forbundet med usikkerhed, udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser for at undersøge betydningen af antagelsen for ICER-estimatet.

Medicinrådet udfører desuden følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af både niveauet af nytteværdierne og forskellen mellem nytteværdierne for ICER-estimatet, se afsnit 8.2.

Tabel 39. Anvendte nytteværdier i Medicinrådets hovedanalyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Progressionsfri (under behandling)	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30
Progressionsfri (uden behandling)	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30
Progredieret	[redacted]	EQ-5D-3L DK	Mappet fra EORTC-QLQ-C30

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
Anæmi	-0,090	TTO	Beusterein et al. 2010 [31]
Febril neutropeni	-0,090	TTO	Swinburn et al. 2015 [32]
Gastrointestinal lidelse (ekskl. Kvalme, opkastning og mukositis)	-0,048	VAS and SG	Nafees et al. 2008 [33]
Infektion	-0,218	DCE	Stein et al. 2018 [34]
Leukopeni	-0,150	SG	Lloyd et al. 2006 [35]
Mukositis	-0,048		Nafees et al. 2008 [33]
Neutropeni	-0,090	TTO	Swinburn et al. 2015 [32]
Thrombocytopeni	-0,310	N/R	Brown et al. 2013 [36]
Infertilitet	-0,002	VAS and TTO	Krol et al. 2019 [37]

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt den indicerede dosis for brentuximab vedotin og resten af BrECADD regimentet fra HD-21 studiet som er beskrevet i hhv. afsnit 3.2.2 og 3.2.3. Ansøger har ligeledes anvendt relativ dosisintensitet (RDI) for brentuximab vedotin fra HD21-studiet.

Ansøger beregner derfor lægemiddelomkostningerne, som en funktion af dosis, enhedsomkostningen og RDI.

Ved i.v.-administration og produkter til oral administration af BrECADD og eBEACOPP regimerne antager ansøger, at der vil være lægemiddelspild. RDI og vægt fra HD-21 studiet danner grundlag for beregning af fordeling på hætteglas og produkter til oral administration, hvorefter lægemiddelomkostningerne pr. administration beregnes som et gennemsnit på tværs af hele hætteglas og pakker.

Alle produkter i BrECADD og eBEACOPP regimenterne doseres efter kropsoverfladeareal (*Body Surface Area* = BSA) eller vægt. Det gennemsnitlige dosis- og hætteglasforbrug pr. administration blev estimeret ved at bruge den gennemsnitlige patients BSA eller kropsvægt målt i HD-21 studiet. Beregningen afspejler et gennemsnitligt forbrug for den gennemsnitlige patient og danner grundlag for valg af den billigste kombination af tilgængelige pakningsstørrelser, under antagelse af afrunding til hele hætteglas og pakker.

Ansøger beregner RDI ved at tage ratioen af leveret dosis og planlagt dosis. Den leverede dosis indeholder afbrydelser, manglende doser (udeblivelse) og dosisreduktioner. RDI for behandlingerne kan ses i Tabel 40 .

Ansøger antager, at 100 % af patienterne vil modtage behandlingen over de 4-6 behandlingscyklusser, og at der altså ikke vil være et behandlingsfrafald.

Tabel 40. Lægemidler, der indgår i den sundhedsøkonomiske model

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens, cyklus 21 dag	Deling af hætteglas
Intervention BrECADD				
Brentuximab vedotin i.v.	1,8 mg/kg*	99 %	Dag 1	**Ja**
Etoposid i.v.	150 mg/m^2	99 %	Dag 1-3	**Ja**
Cyclophosphamid i.v.	1250 mg/m^2	99 %	Dag 1	**Ja**
Doxorubicin i.v.	40 mg/m^2	99 %	Dag 1	**Ja**
Dacarbazin i.v.	40 mg/m^2	99 %	Dag 2-3	**Ja**
Dexamethason p.o.	40 mg/m^2	100%	Dag 1-4	**Ja**
Komparator eBEACOPP				
Doxorubicin i.v.	35 mg/m^2	99 %	Dag 1	**Ja**
Etoposid i.v.	200 mg/m^2	99 %	Dag 1-3	**Ja**
Cyclophosphamid i.v.	1250 mg/m^2	99 %	Dag 1	**Ja**
Bleomycin i.v.	10 mg/m^2	92 %	Dag 8	**Ja**

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens, cyklus 21 dag	Deling af hætteglas
Vincristin i.v.	1,4 mg/m^2	93 %	Dag 8	**Ja**
Procarbazin p.o.	100 mg/m^2	97 %	Dag 1-7	**Ja**
Prednison p.o.	40 mg/m^2	98 %	Dag 1-14	**Ja**

*Maximum dosis er 180 mg. Forkortelser: p.o oral adminstration, I.v. Intravenøs administration.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostninger er retvisende, idet ansøger har valgt at bruge en gennemsnitsdosis som grundlag for valg af den billigste kombination af tilgængelige pakningsstørrelser og hætteglas og ikke dosisfordelingen baseret på patienters vægtfordelingen fra HD-21 studiet. Medicinrådet har anmodet ansøger om at indsende dosisfordelingen fra HD-21 studiet, samt lave ændringer i den sundhedsøkonomiske model som understøtter disse beregninger, men ansøger har ikke imødekommet dette. Medicinrådet har derfor justeret modellen, så lægemiddelomkostningerne for brentuximab vedotin beregnes på baggrund af en dosisfordeling baseret på patienternes vægt under antagelse af, at vægten er normalfordelt. Denne tilpasning foretages alene for brentuximab vedotin, da en tilsvarende ændring for de øvrige lægemidler i analysen vurderes at have begrænset betydning for resultaterne. For bleomycin, der er et produkt i eBEACOPP regimentet, ændre medicinrådet ansøgers beregning, og så der deles hætteglas på tværs af en pakke. Bleomycin kommer i pakker med ti hætteglas og kan derfor bruges af andre patienter, da en behandling med bleomycin typisk bruger 1-3 hætteglas i eBEACOPP regimentet alt efter patienternes overfladearea (m2). Derfor vurderes det at deling af hætteglas på tværs af en pakke er tættere på dansk klinisk praksis. Medicinrådet retter beregningen af prednison i eBEACOPP regimentet, således at der bruges en pakke per 7 dages cyklus. Der forventes kun at være begrænset spild forbundet med administrationen af de øvrige lægemidler. Medicinrådet er dog opmærksom på, at estimeringen af lægemiddelomkostningerne for disse lægemidler er behæftet med usikkerhed og derfor kan være både over- og underestimeret i analysen, når analysen afrunder til hele hætteglas og pakker. Medicinrådet opdaterer priser til SAIP.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

I HD-21 studiet progredierer 51 patienter i BrEACADD og 67 patienter i eBEACOPP til andenlinje og tredjelinje behandling. Se ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling i Tabel 41.

Tabel 41. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandlings linje. Fordelingen af efterfølgende behandlinger blandt patienter, som modtager en efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	BrECADD (N=51) % behandlinger	eBEACOPP (N=67) % behandlinger	Dose/DRG-gruppe (2025)	Gennemsnitlig behandlingsvarighed (uger)	Kilde
DHAP	147 %	170 %			HD-21
Dexamethasone, Cytarabine Cisplatin			40 mg 4mg/m2 100mg/m2	Dag 1 pr 21 dags cyklus Dag 1 pr 21 dags cyklus Dag 2 pr 21 dags cyklus I alt i 2 cyklusser	
ASCT	59 %	75 %	26MP24	1 gang	HD-21
AlloSCT	10 %	6 %	17MA01	1 gang	HD-21
Brentuximab	12 %	27 %	1,8mg/kg	Hver 3. uge i 16 cyklusser.	HD-21
Strålebehandling	16 %	18 %	27MP04	1 gang	HD-21

Forkortelser: N Antal patienter, % antal behandlinger

Ansøger modellerer omkostninger til efterfølgende behandlinger, som en gennemsnitsomkostning pr. cyklus baseret på andelen af patienter, der progredierede og modtog efterfølgende behandlinger i interventions- og komparator armen.

Fordelingen af efterfølgende behandling baserer ansøger på HD-21 studiet og udtalelser fra danske klinikere.

Ansøger antager, at fordelingen af efterfølgende behandlinger er uafhængig af forudgående behandling. Omkostningen til efterfølgende behandlinger udregnes som en funktion af dosis, varighed og lægemiddelpris eller DRG-takst. Ansøger baserer dosis og varighed for de inkluderede efterfølgende behandlinger på de dertilhørende SmPC'er eller på en klinisk vurdering. For lægemidler, hvor dosis enten er BSA- eller vægtbaseret benytter ansøger en tilsvarende metode som for BrECADD og eBEACOPP og ved manglende data for RDI, antager ansøger en RDI på 100 %. Ved strålebehandling og stamcellebehandling benyttes DRG takster.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger
Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til beregning til efterfølgende behandlinger er fyldestgørende. Medicinrådet foretager enkelte tilpasninger for at afspejle dansk klinisk praksis. DRG-taksten for alloSCT opdateres til 26MP22, svarende til en omkostning på 935.289 DKK. Derudover justeres antagelsen om anvendelsen af brentuximab vedotin

som monoterapi, således at behandlingen alene medtages for patienter behandlet med eBEACOPP i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer. Medicinrådet er opmærksom på, at der i dansk klinisk praksis typisk vil blive administreret ca. fem doser filgrastim pr. cyklus, og at pegfilgrastim vil være den primære behandling. Da disse antagelser kun har begrænset betydning for analysens resultater, vælger Medicinrådet at anvende samme tilgang som i HD-21 studiet.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger forudsætter, at i.v.-administration af to lægemidler ved samme besøg kun medfører afregning af én DRG-takst. Derudover antages oral administration af lægemidler at være forbundet med en omkostning på 31 kr. Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 42.

Tabel 42. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder	DRG-gruppe/kilde	Enhedsomkostning, DKK
I.v. administration	DC819	17MA98	2.136
Oral administration	-	-	31

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet fjerner omkostninger til oral administration jf. Medicinrådets metodevejledning. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af administrationsomkostninger for i.v.-administration.

6.2.2 Co-medicinering

Ansøger medtager omkostninger til samtidig medicinsk behandling (co-medicinering) i forbindelse med administration af BrECADD og eBEACOPP. Omkostningerne til co-medicinering inkluderes pr. behandlingscyklus og baseres på de frekvenser, der er observeret i HD21-studiet. De anvendte frekvenser fremgår af Tabel 43, mens enhedsomkostningerne er angivet i Tabel 44.

I HD21-studiet modtog en andel af patienterne desuden strålebehandling før progression, hvilket svarede til 12,0 % af patienterne behandlet med BrECADD og 13,8 % af patienterne behandlet med eBEACOPP. Omkostningerne til strålebehandling er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse som en éngangsomkostning i første cyklus. Ansøgers antagelser vedrørende frekvenser og omkostninger fremgår af Tabel 45.

Tabel 43. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. co-medicinering

Behandlings-kategori	Behandling	Dosis	Administrationer per cyklus	Andel BrECADD	Andel eBEACOPP	Kilde
Behandling med vækstfaktorer	Filgrastim	0,4 mg	28	4,3 %	5,5 %	HD21-studiet
	Pegfilgrastim	6 mg	1	76,2 %	74,9 %	HD21-studiet
Blodtransfusion	Blodplader (Trombocytter)	N/A	N/A	16,7 %	33,6 %	HD21-studiet
Blodtransfusion	Røde blod celler	N/A	N/A	24,0 %	52,2 %	HD21 studiet

Tabel 44. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. lægemiddelomkostninger til co-medicinering

Behandling	Frekvens	Omkostning [DKK]	DRG kode	Kilde
Filgrastim	28 pr cycle	[redacted]	N/A	Medicinpriser.dk
Pegfilgrastim	1 pr cycle	[redacted]	N/A	Medicinpriser.dk
Blodtransfusion (Blodplader (Trombocytter))	N/A	4.221	16PR02	DRG2025
Blodtransfusion (Røde blod celler)	N/A	4.221	16PR02	DRG2025

Tabel 45. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger til strålebehandling præ-progression.

Behandling	Frekvens	Omkostning [DKK]	DRG Kode	Kilde
Strålebehandling	21 behandlinger	2.643	27MP04	DRG 2025

Medicinrådets vurdering af omkostninger til co-medicinering

Medicinrådet ændrer i ansøgers antagelser vedr. omkostninger til co-medicinering ved behandling med BrECADD og eBEACOPP.

Medicinrådet medtager ikke omkostninger til strålebehandling før progression, da det vurderes, at kun få patienter modtager denne behandling i dansk klinisk praksis. Dette skyldes, at der generelt anvendes en mere restriktiv tilgang til strålebehandling efter førstelinjebehandling. Medicinrådet vurderer desuden, at andelen af patienter, der modtager strålebehandling, er sammenlignelig mellem behandlingsarmene, hvorfor antagelsen ikke forventes at have betydning for de relative omkostningsforskelle. Endvidere medtages strålebehandling i efterfølgende behandlinger ved progression, se afsnit 6.1.1. Medicinrådet ændrer priser for behandling med vækstfaktorer til SAIP.

6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 46. Ansøger antager, at monitorering i PF-stadiet ophører efter 48 måneder.

Tabel 46. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
De første 6 måneder efter diagnosetidspunktet i det progressionsfrie stadie				
Lægekonsultation	1 gang om året	DC819	Benytter lønestimat for læge fra Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger	522
CT-scanning	1 gang om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
PET-scanning	1 gang om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
6-48 måneder efter diagnosetidspunktet i det progressionsfrie stadie				
Lægekonsultation	7 gange om året	DC819 (A)	Benytter lønestimat for læge fra Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger	522
CT-scanning	0 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
PET-scanning	0 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
> 48 måneder efter diagnosetidspunktet i det progressionsfrie stadie				
Lægekonsultation	1 gang om året	DC819 (A)	Benytter lønestimat for læge fra Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger	522
CT-scanning	0 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492

Forløb	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
PET-scanning	0 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
Efter progression				
Lægekonsultation	6 gange om året	DC819 (A)	Benytter lønestimat for læge fra Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger	522
CT-scanning	4 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
PET-scanning	4 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492

*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet ændrer frekvensen for aktivitet baseret på dansk klinisk praksis - se ændringer i Tabel 47. Da PET-scanning og CT-scanning er samme maskine, dog med forskellige intensitet og scanningerne udføres ved samme besøg med mindre end 4 timer imellem hver procedure, slås de to sammen til en CT/PET-scanning. Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at monitorering af patienterne i PF-stadiet ophører efter 48 måneder, da det vurderes at stemme overens med dansk klinisk praksis.

Tabel 47. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
De første 6 måneder efter diagnosetidspunktet i det progressionsfrie stadie				
Lægekonsultation	4 gang om året	DC819 (A)	17MA98	2.136
CT/PET-scanning	2 gang om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
6-48 måneder efter diagnosetidspunktet i det progressionsfrie stadie				

Forløb	Frekvens	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Lægekonsultation	4 gange om året	DC819 (A)	17MA98	2.136
CT/PET-scanning	0 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
> 48 måneder efter diagnosetidspunktet i det progressionsfrie stadie				
Lægekonsultation	0 gang om året	DC819 (A)	17MA98	2.136
CT/PET-scanning	0 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492
Efter progression				
Lægekonsultation	6 gange om året	DC819 (A)	17MA98	2.136
CT/PET-scanning	4 gange om året	DC819 (A) WDTCPG6XX (P)	36PR02: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. B	8.492

6.2.4 Uønskede hændelser

Ansøger medtager omkostninger til uønskede hændelser i deres base case i den sundhedsøkonomiske analyse baseret på frekvensdata fra HD21-studiet. Ansøger medtager omkostningerne som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøgers antagelser vedr. frekvens og DRG-takst til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 48.

Tabel 48. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser grad 3+

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	BrECADD	eBEACOPP			
Anæmi	32 %	61 %	DD630, DC819	17MA98	2.208
Neutropen feber	29 %	20 %	DT888N, DC819	17MA98	2.208
Gastrointestinal lidelse (ekskl. Kvalme,	9 %	5 %	DT983D1, DC819	17MA98	2.208

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	BrECADD	eBEACOPP			
opkastning og mukositis)					
Virusinfektion	31 %	26 %	DB349, DC819	17MA98	2.240
Leukopeni	95 %	96 %	DD728H, DC819	17MA98	552
Mukositis	5 %	6 %	BEHR01, DC819	17MA98	2.072
Neutropeni	10 %	11 %	DD709A, DC819	17MA98	2.012
Trombocytopeni	61 %	74 %	DD695, DC819	17MA98	2.208

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet er opmærksom på, at neuropati, som er en kendt bivirkning ved kemoterapi, ikke er inkluderet. Da omkostningerne forbundet med neuropati vurderes at have begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger, anvender Medicinrådet samme uønskede hændelser som ansøger. Medicinrådet opdaterer DRG-takster, se Tabel 49.

Tabel 49. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser grad 3+

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	BrECADD	eBEACOPP			
Anæmi	32 %	61 %	DD630, DC819	17MA98	2.136
Neutropen feber	29 %	20 %	DT888N, DC819	16MA03	37.482
Gastrointestinal lidelse (ekskl. Kvalme, opkastning og mukositis)	9 %	5 %	DT983D1, DC819	17MA98	2.136
Infektion	31 %	26 %	DB349, DC819	17MA98	2.136
Leukopeni	95 %	96 %	DD728H, DC819	17MA98	2.136
Mukositis	5 %	6 %	BEHR01, DC819	17MA98	2.136
Neutropeni	10 %	11 %	DD709A, DC819	16MA03	37.482
Trombocytopeni	61 %	74 %	DD695, DC819	17MA98	2.136

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 50. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.

Tabel 50. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
		BrECADD		
i.v. administration af lægemiddel Brentuximab	Dag 0	30 min infusion + 15 min ventetid	Ikke medtaget	
i.v. administration af lægemiddel Doxorubicin + Cyclo	Dag 1	90 min infusion + 30 min ventetid	Ikke medtaget	
i.v. administration af lægemiddel Etoposide	Dag 1-3	60 min infusion + 15 min ventetid	Ikke medtaget	
i.v. administration af lægemiddel Dacarbazin	Dag 2-3	60 min infusion + 15 min ventetid	Ikke medtaget	
Administration af oralt lægemiddel Dexamethason	Dag 1-4	10 min	Ikke medtaget	Medicinrådes katalog for enhedsomkostninger (10 minuts of nurse time)
		eBEACOPP		
i.v. administration af lægemiddel Bleomycin + Vincristin	Dag 8	90 min infusion + 30 min ventetid	Ikke medtaget	
i.v. administration af lægemiddel Doxorubicin + Cyclo	Dag 1	90 min infusion + 30 min ventetid	Ikke medtaget	
i.v. administration af lægemiddel Etoposid	Dag 1-3	60 min infusion + 15 min ventetid	Ikke medtaget	
Administration af oral lægemiddel Procarbazin	Dag 1-7	10 min	Ikke medtaget	Medicinrådes katalog for enhedsomkostninger

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
				(10 minuts of nurse time)
Administration af oral lægemiddel Prednison	Dag 1-14	10 min	Ikke medtaget	Medicinrådes katalog for enhedsomkostninger (10 minuts of nurse time)
		Anden behandling		
Strålebehandling	21 behandlinger	45 min	Ikke medtaget	30 min ventetid og forberedelse + 15 min behandling
Lægekonsultation	Se Tabel 46	1 time	Ikke medtaget	Medicinrådes katalog for enhedsomkostninger
CT-scanning	Se Tabel 46	90 min	Ikke medtaget	Medicinrådes katalog for enhedsomkostninger
PET-scanning	Se Tabel 46	90 min	Ikke medtaget	Medicinrådes katalog for enhedsomkostninger

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger
Medicinrådet ændrer enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har ikke indregnet 90 min transporttid i patientomkostningerne. Derfor har Medicinrådet tilføjet 1,5 time gange 200 DK/time = 300 DKK til transportomkostningen (samlet 450 DKK), da dette opvejer eventuelle forskelle i antallet af besøg mellem de to interventioner. Medicinrådet fjerner patientomkostningen til oral administration.

6.4 Øvrige omkostninger

Ansøger medtager en engangsomkostning til fertilitetsbehandling ved eBEACOPP som følge af tab af gonadefunktion. Omkostningen er opgjort til 34.912 DKK og omfatter behandlingsomkostninger, patienttid og transport.

Ansøger opdeler fertilitetsbehandlingen i en før-onkologisk og en efter-onkologisk fase og inkluderer omkostninger for kvindelige og mandlige patienter samt deres partnere. Fordelingen på fertile patienter er baseret på HD21-studiet, som ansøger vurderer, er

repræsentativt for en dansk population med cHL. Ansøger antager på baggrund heraf, at 70 % af kvinderne og 100 % af mændene er i den fertile alder.

Ansøger inkluderer fire procedurer i beregningen: nedfrysning af ovarievæv, udtagning af sæd, behandling af kvindelig infertilitet efter reimplantation af kryopræserveret ovarievæv samt behandling af kvindelig infertilitet som følge af mandlig infertilitet.

For den før-onkologiske fase beregnes andelen, der modtager behandling, ud fra andelen af patienter, der forventes at modtage behandlingen multipliceret med kønsfordelingen i HD21-studiet. For kvinder antages det, at [redacted] af kvinderne i studiet er under 40 år og modtager behandlingen, hvormed [redacted] modtager behandling. For mænd antages alle at deponere en sædprøve, hvorfor [redacted] får behandlingen.

For den efter-onkologiske fase beregner ansøger andelen af kvinder, der modtager fertilitetsbehandling, til [redacted] er infertilitetsraten og [redacted] er andel kvinder i den fertile alder) og andelen af mænd til [redacted] Sandsynlighederne for infertilitet er baseret på Ferdinandus et al. (2025)[21].

Omkostningen for hver procedure beregnes som andelen, der modtager behandling multipliceret med DRG-taksten. De samlede omkostninger til fertilitetsbehandling beregnes som summen af omkostningerne på tværs af procedurerne og de dertilhørende patientomkostninger. Ansøgers DRG-takster og andele, der modtager behandling, fremgår af Tabel 51. For hver procedure i fertilitetsbehandlingen antager ansøger et antal besøg og patienttid baseret på ansøgers kliniker. Disse omkostninger inkluderes i de samlede omkostninger til fertilitetsbehandling. Antagelser om antallet af besøg og patienttid kan ses i Tabel 52.

Tabel 51. Ansøgers antagelser vedr. fertilitets behandling

Aktivitet	Andel der modtager behandling af andelen af patienter inden for hvert køn	SKS-koder	Enhedsomkostning/ DRG takst
	Før onkologisk behandling		
Nedfrysning af ovarievæv	[redacted]	A (DC819) B (BJXY51)	52.716/ 17MA01
Udtagning af sæd	[redacted]	A (DC819) B (BJXY50)	2.136/ 17MA98
	Efter onkologisk behandling		
Kvindelig infertilitet efter reimplantation af kryopræserveret ovarievæv	[redacted] af de [redacted] i den fertile alder	A (DN978B1) B (DC819)	48.340/ 17MA01

Aktivitet	Andel der modtager behandling af andelen af patienter inden for hvert køn	SKS-koder	Enhedsomkostning/ DRG takst
Kvindelig infertilitet som følge af forhold hos manden	[redacted]	A (DN974) B (DC819)	23.281/ 13MA01

Tabel 52. Ansøgers antagelser vedr. fertilitetsbehandling

Aktivitet	Antal besøg	Transport omkostning DKK	Patienttid minutter	Patienttid omkostning DKK
Præ-onkologisk fertilitetsbehandling				
Kvindelig cHL patient	13	1.820	3630	11.374
Mandlig cHL patient	3	420	103	329
Post-onkologisk behandling				
Kvindelig cHL patient*	7	2.328	371	1.162
Kvinde partner til cHL patient*	10	2.800	430	1.347

*Der tillægs dobbelt transportomkostning for både patient og partner.

Medicinrådets vurdering af fertilitetsomkostning

Medicinrådet vurderer, at estimeringen af omkostninger til fertilitetsbehandling er behæftet med væsentlige usikkerheder. Ansøger antager, at [redacted] af de kvindelige patienter i modellen vil være i den fertile alder (< 40 år) på baggrund af HD21-studiet og at samtlige af disse patienter skal have præ-onkologisk fertilitetsbehandling. Ved mandlige patienter, antages det, at [redacted] af mændene uanset alder skal have foretaget præ-onkologisk fertilitetsbehandling. Ved disse antagelser tages der derved ikke højde for om patienterne ønsker børn, allerede i forvejen har fået de børn de ønsker eller andre omstændigheder, som gør, at patienterne ikke ønsker at gennemgå præ-onkologisk fertilitetsbehandling. Medicinrådet vurderer derfor, at disse antagelser overestimerer andelen, som vil modtage præ-onkologisk fertilitetsbehandling i dansk klinisk praksis. På baggrund af et dataudtræk fra de danske hospitaler vurderer Medicinrådet, at andelen af kvinder, der forventes at modtage præ-onkologisk fertilitetsbehandling, hvor der udtages ovarievæv i dansk klinisk praksis vil være ca. 30 %. Af de kvinder, der får udtaget ovarievæv, forventer Medicinrådet, at ca. [redacted] % vil få en reimplantation af ovarievævet, grundet infertilitet efter det onkologiske forløb i overensstemmelse med ansøgers antagelser [21].

Medicinrådet vurderer endvidere, at estimeringen af omkostninger forbundet med særligt den post-onkologiske fertilitetsbehandling er behæftet med betydelig usikkerhed.

Fertilitetsbehandling er et individualiseret behandlingsforløb og ressourceforbruget kan variere væsentligt mellem patienterne. Det er derfor vanskeligt at estimere et retvisende gennemsnitligt behandlingsforløb og de dertilhørende omkostninger. Medicinrådet vurderer ikke, at der på det foreliggende datagrundlag er grundlag for at opstille et mere retvisende estimat for ressourceforbruget end ansøgers, og lægger derfor ansøgers antagelser om antal besøg og patienttid til grund for omkostningerne i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet opdaterer DRG-takster, så de afspejler de DRG-takster der vil indgå i et fertilitets-forløb, hvor der udtages ovarie væv, bruges IVF behandling og besøg i forbindelse med fertilitets behandling, se Tabel 53.

På trods af den betydelige usikkerhed forbundet med estimeringen af omkostninger til fertilitetsbehandling vurderer Medicinrådet, at disse omkostninger er relevante at medtage i hovedanalysen, da ovarievævsudtagning og reimplantation af ovarievæv forventes at være en reel omkostningsbesparelse for patienter, der behandles med brentuximab vedotin fremfor komparator og derudover vil have stor betydning for den berørte patientgruppe. Der er dog særlig stor usikkerhed forbundet med antagelsen om, hvor stor en andel af patienterne behandlet med BrECADD der vil have behov for fertilitetsbehandling efter afsluttet onkologisk behandling. Medicinrådet vurderer endvidere, at antagelsen om, at patienter behandlet med komparatoren ikke har omkostninger til post-onkologisk fertilitetsbehandling, er behæftet med væsentlig usikkerhed. Disse antagelser kan medføre, at de inkrementelle omkostninger til fertilitetsbehandling overestimeres, hvilket vil resultere i en underestimering af ICER-estimatet i hovedanalysen. For at undersøge betydningen af disse antagelser gennemfører Medicinrådet en række følsomhedsanalyser af de fertilitetsrelaterede omkostninger, se afsnit 8.2.

Tabel 53. Medicinrådets antagelser vedr. fertilitets behandling

Aktivitet	Andel der modtager behandling af andelen af patienter inden for hvert køn	SKS-koder	Enhedsomkostning/ DRG takst
	Før onkologisk behandling		
Nedfrysning af ovarievæv	30 %	A (DC819) B (BJXY51) C(KLAB00)	1x 15.015/ 13MP13 13 x 2.195/ 16MA98
Udtagning af sæd	100 %	A (DC819) B (BJXY50)	3 x 2.195/ 16MA98
	Efter onkologisk behandling		
Kvindelig infertilitet efter reimplantation af kryopræserveret ovarievæv	[redacted] af de 30 % i den fertile alder	A (DN978B1) B (DC819) C(DN978B1) C(KLAB00)	1x 15.015/ 13MP13 7 x 2.195/ 16MA98 1x 13.598/ 13MP13
Kvindelig infertilitet som følge af forhold hos manden	[redacted] af de 100 % i den fertile alder	A (DN974) B (DC819)	1x 13.598/ 13MP13 10 x 2.195/

Aktivitet	Andel der modtager behandling af andelen af patienter inden for hvert køn	SKS-koder	Enhedsomkostning/ DRG takst
			16MA98

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 54.

Tabel 54. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametrisk ekstrapolationsmodel for PFS	Joint fit log-logistisk	Separat fit Intervention: Generaliseret gamma Komparator: Generaliseret gamma	3.3.4
Parametrisk ekstrapolationsmodel for OS	Joint fit Gamma	Separat fit Intervention: Weibull Komparator: Weibull	3.3.8
Nytteværdier			5.2.4
BrECADD PF på behandling PF efter endt behandling	Behandlings specifikke nytteværdier [redacted] [redacted]	Stadie specifikke nytteværdier [redacted] [redacted]	
Behandlingsvarighed Intervention:			4

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
4 cyklusser behandling	81 %	64 %	
6 cyklusser behandling	19 %	36 %	
Komparator:			
4 cyklusser behandling	65 %	65 %	
6 cyklusser behandling	35 %	34 %	
Nytteværdier remissonsfri stadie (> 60 måneder)	Se Tabel 38	Se Tabel 39	5.2.4
Omkostninger til transport	142,80 DKK	450 DKK	6.3
Omkostninger til patienttid	190,92 DKK	200 DKK	6.3
Fertilitets omkostninger samt andele, der får behandling	Se Tabel 51 og Tabel 52	Se Tabel 53	6.4
Strålebehandling præ-progression	Inkluderet	Ekskluderet	6.2.2
Behandlingsmonitorering	Se Tabel 46	Se Tabel 47	6.2.3
Bleomycin (eBEACOPP)	Ingen hætteglas deling på tværs af pakker	Hætteglas deling på tværs af pakker	6.1
Prednison (eBEACOPP)	14 pakker per cyklus	1 pakke per cyklus	6.1
Efterfølgende behandling	Se Tabel 41	Se 6.1.1	6.1.1

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der vurderes at udgøre det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb, se Tabel 55.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,11 QALY (0,10 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 187.000 DKK, mens ICER er ca. 1,66 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for Brentuximab vedotin. QALY-gevinsten er primært drevet af den estimerede overlevelsesgevinst på 0,10 leveår samt af at behandling med BrECADD forlænger tiden uden sygdomsprogression. Da livskvaliteten er højere før progression end efter progression, omsættes denne forskel til en QALY-gevinst til fordel for BrECADD.

Tabel 55. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrundsdødelighed, SAIP, DKK

	BrECADD	eBEACOPP	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	40.328	30.137	10.191
Omkostninger til co-medicinering	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Håndtering af uønskede hændelser	20.146	17.916	2.230
Behandlingsmonitorering	121.079	141.584	-20.505
Patientomkostninger	36.744	39.770	-3.027
Anden omkostning: Fertilitetsbehandling	0	28.453	-28.453
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	BrECADD	eBEACOPP	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	**21,52**	**21,41**	0,10
Totale QALYs	**16,96**	**16,85**	0,11

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.805.328 DKK pr. vundet leveår Beregnet med SAIP: [redacted] DKK pr. vundet leveår
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.655.317 DKK pr. vundet QALY Beregnet med SAIP: [redacted] DKK pr. vundet QALY

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af niveau og forskel mellem nytteværdierne, fertilitetsomkostninger, overdødelighed blandt cHL patienter, den samlede OS gevinst, samt alternative fremskrivninger af PFS, se Tabel 56. Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet er meget følsomt overfor ændringer i OS-gevinsten, hvor ICER-estimatet stiger til ca. [redacted] pr. QALY, når der ikke estimeres en overlevelsesgevinst.

Følsomhedsanalyserne viser endvidere, at resultatet er meget følsomt overfor ændringer i PFS-fremskrivning, hvor ICER'en stiger til ca. [redacted] pr. QALY, når der estimeres en mindre PFS gevinst end i hovedanalysen. Resultatet er desuden følsomt over for ændringer i nytteværdiernes niveau samt, hvorvidt ændringen af nytteværdien er i PF eller PD stadiet. Dertil er ICER-estimatet følsomt overfor en nedjustering af omkostninger til fertilitetsbehandling. Resultatet er relativt robust overfor ændringer i antagelserne omkring varigheden af monitorering blandt patienter i remission, samt tidspunktet og størrelsen af den livskvalitetsforbedring, som patienter i remission antages at opnå. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 56.

Tabel 56. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK og SAIP

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			**0,11**	[redacted]	[redacted]
Valg af fremskrivning for PFS	Intervention: fra generaliseret gamma til log-logistisk Komparator: generaliseret gamma	Tester betydningen af potentielt færre progressionsfrie patienter i interventionsarmen	**0,09**	[redacted]	[redacted] [redacted]
Antagelse om ingen effekt på OS	OS for komparator sættes til at være ligesom intervention	Teste betydningen af, at PFS-gevinsten ikke vil afspejle sig i en OS-gevinst (ens overlevelse i de to behandlingsarme)	**0,04**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdier i PF og PD	Nytteværdierne nedjusteres med 10 % i begge helbredsstadier PFS på behandling: Fra 0.720 til 0,648 PFS af behandling: Fra 0,811 til 0,730 PD Fra 0.751 til 0.676	Teste betydningen af, at nytteværdierne potentielt er overvurderet jf. afsnit 5.2.4	**0,14**	[redacted]	[redacted] [redacted]
Nytteværdier i PF	Nytteværdierne nedjusteres med 10 % i begge helbredsstadier PFS på behandling: Fra 0,720 til 0,648 PFS af behandling: Fra 0,811 til 0,730	Teste betydningen af, at nytteværdierne potentielt er overvurderet jf. afsnit 5.2.4	**0,10**	[redacted]	[redacted] [redacted]

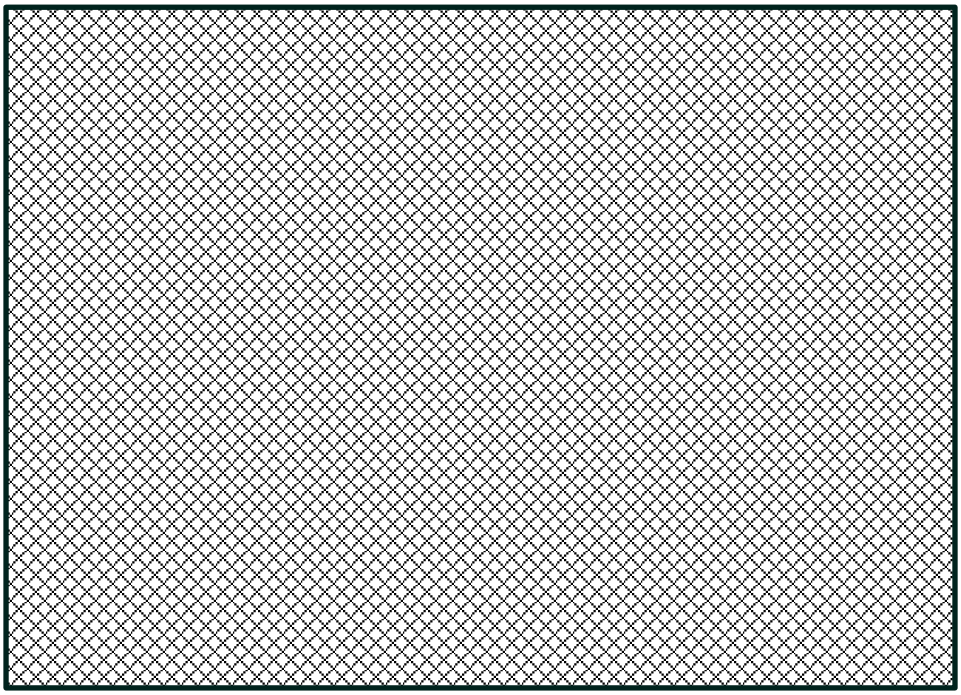
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdier i PD	Nytteværdierne nedjusteres med 10 % PD Fra 0.751 til 0.676	Teste betydningen af , at nytteværdierne potentielt er overvurderet jf. afsnit 5.2.4	**0,15**	[redacted]	[redacted]
Fertilitets omkostninger	Fertilitets omkostningen sættes fra 28.453 DKK til 0 DKK i eBEACOPP armen	Teste betydningen af, at der ikke er forskel i fertilitetsomkostning mellem de to behandlinger jf. afsnit 6.4	**0,11**	[redacted]	[redacted]
Fertilitets omkostninger	Fertilitets omkostningen sættes til -25 % DKK i eBEACOPP armen fra 28.453 DKK til 21.340 DKK)	Teste betydningen af, at der er mindre forskel i fertilitetsomkostning mellem de to behandlinger jf. afsnit 6.4	**0,11**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi for patienter i remission efter 60 måneder	Nytteværdien nedjusteres til PFS værdi efter behandling Fra 0,814 til 0,811	Teste betydningen af, at nytteværdierne potentielt kan være overestimeret jf. afsnit 5.2.4	**0,11**	[redacted]	[redacted]
Tidspunkt for, hvornår patienter i remission ophører med monitorering og opnår øget livskvalitet	Tidspunkt nedsættes fra 5 år til 3 år	Teste betydningen af at opnå bedre livskvalitet og ophør af monitorering tidligere jf. afsnit 5.2.4	**0,11**	[redacted]	[redacted]
Tidspunkt for, hvornår patienter i remission ophører med monitorering	Tidspunkt sættes fra 5 år op til 7 år	Teste betydningen af at opnår bedre livskvalitet og ophør af monitorering	**0,11**	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
og opnår øget livskvalitet		senere jf. afsnit 5.2.4			
SMR antagelser	SMR øges fra 2,0 til 2,5 i begge arme	Teste betydningen af øget mortalitet jf. afsnit 3.3.8	**0,09**	[redacted]	[redacted]
SMR antagelser	SMR nedsættes fra 2,0 til 1,5 i begge arme	Teste betydningen af mindsket mortalitet jf. afsnit 3.3.8	**0,14**	[redacted]	[redacted]

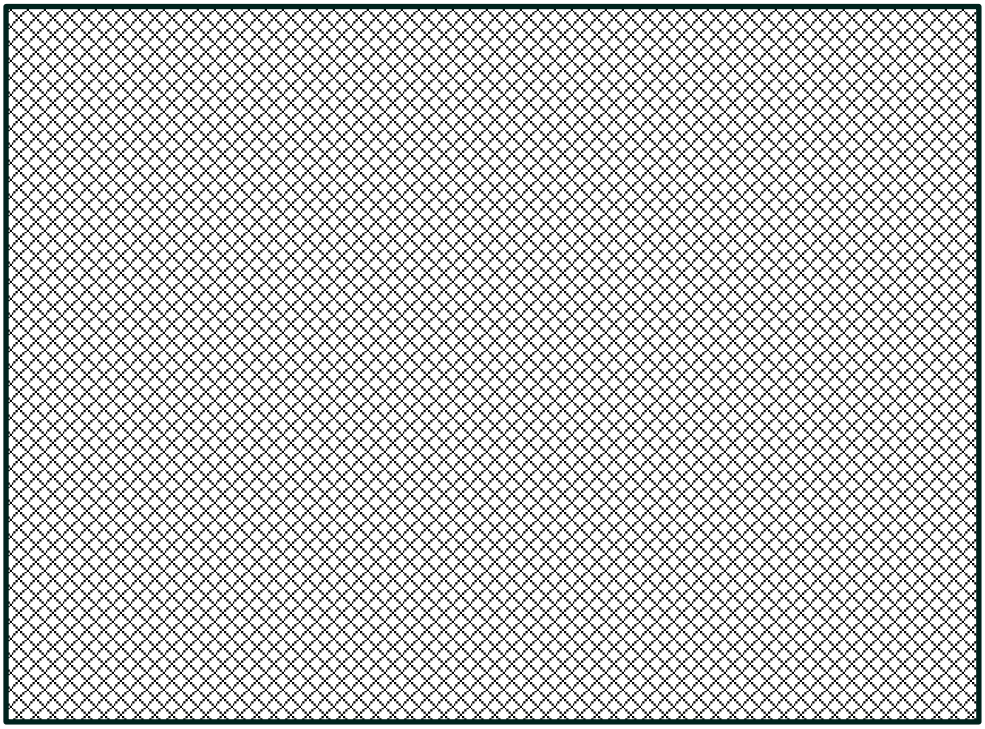
Probabilistisk følsomhedsanalyse

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

Resultaterne af PSA'en, baseret på Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 17. Resultatet viser, at usikkerheden forbundet med estimaterne for de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinster mellem -6,87 og 9,28) og de inkrementelle omkostninger (inkrementelle omkostninger mellem [redacted] DKK og [redacted] DKK). Medicinrådets analyser viser, at den betydelige usikkerhed forbundet med den estimerede QALY-gevinst i overvejende grad kan tilskrives usikkerhed i parametre relateret til ekstrapoleringen af PFS og OS.



Figur 17. PSA scatter plot for Medicinrådets analyse



Figur 18. Sandsynligheden for at BrCADD vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed Medicinrådets hovedanalyse.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 57 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 57. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt på OS	Den modellerede overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på OS-data med få events, hvor KM-data for de to behandlingsarme ikke adskiller sig indenfor observationsperioden. I hovedanalysen vælges fremskrivninger, hvor der modelleres en lille overlevelsesgevinst, da der er en klinisk forventning om, at PFS-gevinsten kan afspejle sig i en OS-gevinst. Størrelsesordenen af sammenhængen mellem PFS og OS kan dog ikke kvantificeres på baggrund af det eksisterende datagrundlag, se afsnit 3.3.8.	Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor der modelleres ingen overlevelsesgevinst for at afspejle det kliniske studie. Uden overlevelsesgevinst estimeres en ICER på ca. [redacted] (QALY-gevinst på 0,04).
Relativ effekt på PFS	Der er betydelig usikkerhed forbundet med varigheden af forskellen mellem PFS-kurverne. De seneste observerede PFS-data med syv års opfølgning indikerer, at kurverne begynder at konvergere omkring 5,5 år. Omkring dette tidspunkt og frem er datagrundlaget begrænset som følge af få patienter i risiko og omfattende censurering, hvilket medfører væsentlig usikkerhed om kurvernes videre forløb. Medicinrådet	Medicinrådet har gennemført en følsomhedsanalyse, hvor forskellen mellem PFS-kurverne ophører tidligere end antaget i hovedanalysen. Denne følsomhedsanalyse resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	vurderer derfor, at der er betydelig usikkerhed om, hvorvidt PFS-kurverne vil konvergere tidligere end antaget i hovedanalysen.	
Nytteværdier	Der er betydelig usikkerhed ved estimeringen af de anvendte nytteværdier. Dette skyldes dels, at nytteværdierne er estimeret ved mapping fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L og de usikkerheder, der er forbundet med denne konvertering. Derudover er der usikkerhed om størrelsen af det langsigtede nyttetab blandt patienter i remission, da evidensen for vedvarende påvirkning af livskvaliteten efter Hodgkins lymfom er begrænset, se afsnit 5.2.4.	Følsomhedsanalyser viser, at ved 10 % lavere nytteværdier falder ICER'en med ca. [redacted] DKK/QALY, mens en 10 % større forskel mellem nytteværdierne i PF og PD resulterer i en ICER, der er ca. [redacted] DKK/QALY højere end i hovedanalysen. Analysens resultat er relativt robust overfor ændringer i det langsigtede nyttetab for patienter i remission efter 60 mdr., se afsnit 8.2.
Omkostninger til fertilitetsbehandling	Fertilitetsbehandling omfatter komplekse og individualiserede patientforløb, hvor behandlingsbehov, behandlingsvalg, antal behandlingsforsøg og ressourceforbrug kan variere væsentligt mellem patienterne, hvilket gør det vanskeligt at fastsætte et gennemsnitligt behandlingsforløb, der er repræsentativt for en gennemsnitlig patient i dansk klinisk praksis, se afsnit 6.4.	Medicinrådet har testet betydningen af at ekskluderer omkostninger til fertilitetsbehandling, hvilket resulterer i en stigning i ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Derudover har Medicinrådet yderligere testet ICER estimatets følsomhed overfor, hvis omkostningerne til fertilitetsbehandling var 25 % lavere end i Medicinrådets hovedanalyse. Denne følsomhedsanalyse resulterede i et ICER-estimat på ca. [redacted] DKK pr. QALY
Parameter		
Fremskrivning af OS	Der er usikkerhed forbundet med fremskrivningen af OS	Parameterusikkerheden er forsøgt afspejlet i PSA'en, se afsnit 8.2.
Fremskrivning af PFS	Der er usikkerhed forbundet med fremskrivningen af PFS	Parameterusikkerheden er forsøgt afspejlet i PSA'en, se afsnit 8.2.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og - optag angivet i afsnit 1.2.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af BrECADD regimentet vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 58 Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal) SAIP, mio. DKK. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 13,9 mio. DKK i år 5.

Tabel 59. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Inkluderer ikke administrationsomkostninger, som i stedet indgår i øvrige regionale hospitalsomkostninger

11. Referencer

1. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2024;404(10450):341–52.

2. Dansk Lymfom Database (LYFO) [internet]. [citeret 26. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://www.sundk.dk/kliniske-kvalitetsdatabaser/dansk-lymfom-database-lyfo/

3. European Medicines Agency. Adcetris (brentuximab vedotin) - European Public Assessment Report (EPAR) [internet]. [citeret 30. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris

4. Dansk Lymfom Gruppe. Kliniske retningslinjer: Hodgkin lymfom (version 3.0) 2026 [internet]. [citeret 29. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lymfom/hodgkin-lymfom/dlg_hodgkin_lymfom_v3.0_admgodk_240326.pdf

5. Ferdinandus J, Kaul H, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, Schaub V, et al. Final analysis of the Phase III GHSG HD21 trial: PET-guided brecadd vs. ebeacopp in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2025;146(Supplement 1):152.

6. Arboe B, Josefsson P, Jørgensen J, Haaber J, Jensen P, Poulsen C, et al. Danish National Lymphoma Registry. Clin Epidemiol. 2016;8:577–81.

7. NORDCAN. NORDCAN - Hodgkin lymphomas - Denmark [internet]. [citeret 21. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://nordcan.iarc.fr/en

8. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31(11):1860–1.

9. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630–6.

10. Hodgkin lymfom [internet]. [citeret 9. juni 2026]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lymfom/hodgkin-lymfom/dlg_hodgkin_lymfom_v3.0_admgodk_240326.pdf

11. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). Ann Oncol. 2000;11(9):1105–14.

12. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, et al. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. J Natl Cancer Inst. 2021;113(6):760–9.

13. Ferdinandus J, Müller H, Damaschin C, Jacob AS, Meissner J, Krasniqi F, et al. Impact of individualized treatment on recovery from fatigue and return to work in survivors of advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results from the randomized international GHSG HD18 trial. Ann Oncol. 2024;35(3):276–84.

14. Kreissl S, Müller H, Goergen H, Meissner J, Topp M, Sökler M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2020;38(25):2839–48.

15. Maksten EF, Jakobsen LH, Kragholm KH, Baech J, Andersen MP, Madsen J, et al. Work Disability and Return to Work After Lymphoma: A Danish Nationwide Cohort Study. Clin Epidemiol. 2023;15:337–48.

16. Entrop JP, Weibull CE, Smedby KE, Jakobsen LH, Øvlisen AK, Molin D, et al. Reproduction patterns among classical Hodgkin lymphoma survivors treated with BEACOPP and ABVD in Sweden, Denmark and Norway-A population-based matched cohort study. Int J Cancer. 2023;153(4):723–31.

17. Medicinrådet. Brentuximab vedotin (Adcetris) - Kutant T-cellelymfom [internet]. [citeret 3. juni 2026]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/b/brentuximab-vedotin-adcetris-kutant-t-celle-fymfom

18. Medicinrådet. Brentuximab vedotin (Adcetris) - Tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom [internet]. [citeret 3. juni 2026]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/b/brentuximab-vedotin-adcetris-voksne-cd30-positive-ptcl-patienter

19. Adcetris;INN-Brentuximab vedotin [internet]. [citeret 10. juli 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf

20. The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study [internet]. [citeret 8. juli 2026]. Tilgængelig fra: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1470204524005989.pdf?locale=en_US&searchIndex=

21. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, Schaub V, et al. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. Lancet Oncol. 2025;26(8):1081–90.

22. Haaber Christensen J. RW BrECADD patients at OUH. In: Dydensborg AB, editor. 2025. (UNPUBLISHED DATA).

23. Borchmann P. BRECADD IS NON-INFERIOR TO EBEACOPP IN PATIENTS WITH ADVANCED STAGE CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: EFFICACY RESULTS OF THE GHSG PHASE III HD21 TRIAL. I Lugano, Switzerland: Hematological Oncology; 2023.

24. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial Infarction Mortality Risk After Treatment for Hodgkin Disease: A Collaborative British Cohort Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(3):206–14.

25. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. Scand J Public Health. 2009;37(5):459–66.

26. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. Med Decis Making. 2015;35(7):912–26.

27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.

28. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44.

29. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337–43.

30. Ferdinandus J, Müller H, Jablonski J, Kerkhoff A, Scholl S, Ko Y-D, et al. BrECADD vs BEACOPP and Health-Related Quality of Life in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. JAMA Oncol. 2026;12(4):415–7.

31. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes. 2010;8(1):50.

32. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma. 2015;56(6):1839–45.

33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6(1):84.

34. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):193.

35. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683–90.

36. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. Eur J Health Econ. 2013;14(3):507–14.

37. Krol M, Nap A, Michels R, Veraart C, Goossens L. Health state utilities for infertility and subfertility. Reprod Health. 2019;16(1):47.

38. Godtfredsen SJ, Baech J, Andersen MP, Yonis H, Jensen P, Kamper P, et al. Long-Term Quality of Life in 1777 Persons With Hodgkin Lymphoma and 6166 Matched Comparators. Am J Hematol. 2026;101(7):1654–64.

12. Sammensætning af fagudvalg

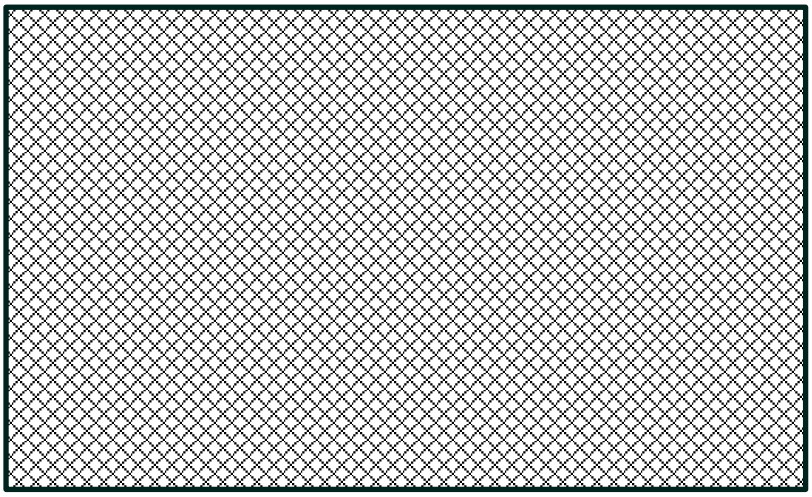
Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)	
Forperson	Indstillet af
Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi *Afdelingslæge*	Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Peter Brændstrup *Afdelingslæge*	Region Syddanmark
Rasmus Dahl-Sørensen *Afdelingslæge*	Region Sjælland
Laura Mors Haunstrup	Region Nordjylland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

13. Versionslog

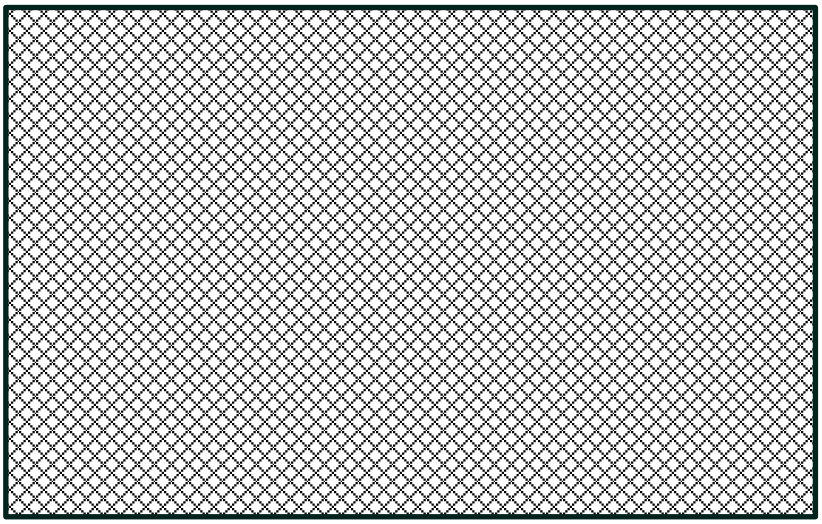
Version	Dato	Ændring
1.0	30. september 2026	Godkendt af Medicinrådet.

14. Bilag

14.1 Ekstrapolation af samlet overlevelse (OS)

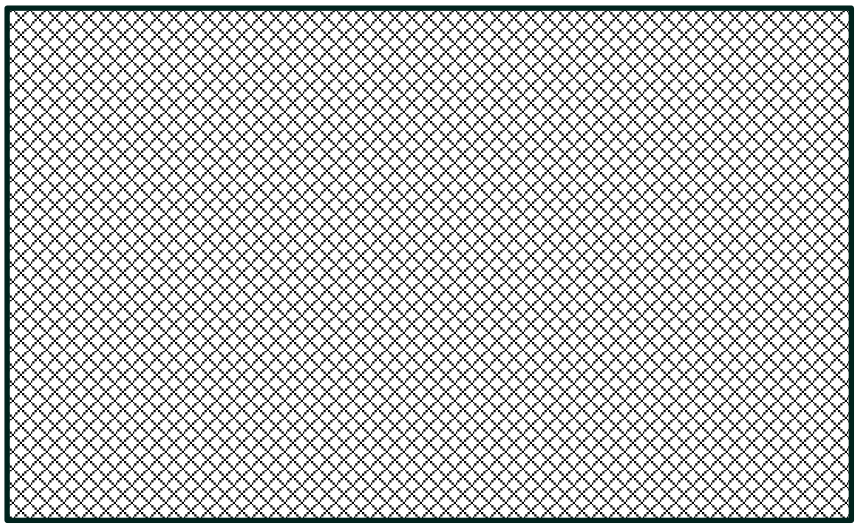


Figur 19. Schoenfeld plot for OS

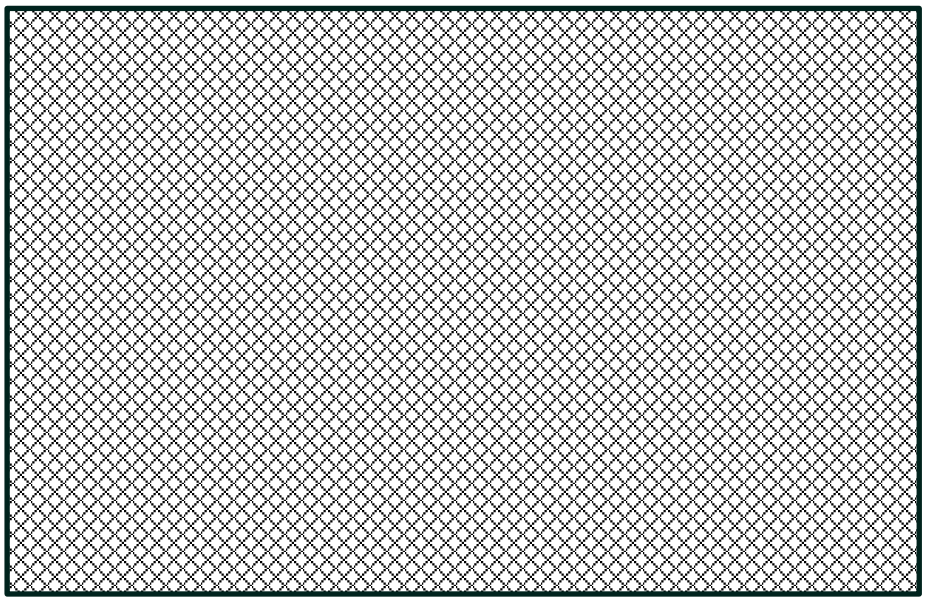


Figur 20. Log-cumulative hazard plots for OS

14.2 Ekstrapolation af progressionsfri overlevelse (PFS)



Figur 21. Schoenfeld plot for PFS



Figur 22. Log-cumulative hazard plots for PFS

14.3 Oversigt over enkelt-komponenter i komparator (eBEACOPP)

Bleomycin

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Bleomycin
ATC kode	L01DC01
Virkningsmekanisme	Inducerer DNA-strengbrud via. frie radikaler
Administrationsmetode	i.v.
Dosering	10 mg/m^2, dag 8
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	10 mg/m^2 IRD: 92 %
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Etoposid 200 mg/m^2, dag 1-3 Doxorubicin 35 mg/m^2, dag 1 Cyclophosphamid 1.250 mg/m^2, dag 1 Vincristin 1.4 mg/m^2 (max 2 mg), dag 8 Procarbazin 100 mg/m^2, dag 1-7 Prednison 40 mg/m^2, dag 1-14
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser.
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	15.000 IE, 10 stk. pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Etoposid

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Etoposid
ATC kode	L01CB01
Virkningsmekanisme	Hæmmer topoisomerase II og forårsager DNA-strengbrud
Administrationsmetode	i.v., perorale tabletter
Dosering	200 mg/m2, dag 1-3

Oversigt over komparator	
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	200 mg/m2, RDI:99 %
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Bleomycin 10 mg/m^2, dag 8 Doxorubicin 35 mg/m^2, dag 1 Cyclophosphamid 1.250 mg/m^2, dag 1 Vincristin 1.4 mg/m^2 (max 2 mg), dag 8 Procarbazin 100 mg/m^2, dag 1-7 Prednison 40 mg/m^2, dag 1-14
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser.
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	i.v.-styrke 20 mg/ml; 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning og 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Doxorubicin

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Doxorubicin
ATC kode	L01DB01
Virkningsmekanisme	Interkalerer i DNA og hæmmer topoisomerase II
Administrationsmetode	i.v.
Dosering	35 mg/m2, dag 1
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	35 mg/m2, RDI:99 %
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Bleomycin 10 mg/m^2, dag 8 Etoposid 200 mg/m^2, dag 1-3 Cyclophosphamid 1.250 mg/m^2, dag 1 Vincristin 1.4 mg/m^2 (max 2 mg), dag 8 Procarbazin 100 mg/m^2, dag 1-7 Prednison 40 mg/m^2, dag 1-14

Oversigt over komparator	
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser.
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	2 mg/ml, 100 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Cyclophosphamid

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Cyclophosphamid
ATC kode	L01AA01
Virkningsmekanisme	Alkyleringsmiddel, der forårsager DNA-krydsbinding
Administrationsmetode	i.v., Perorale tabletter
Dosering	1.250 mg/m^2, dag 1
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	1.250 mg/m^2, RDI: 99 %
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Bleomycin 10 mg/m^2, dag 8 Etoposid 200 mg/m^2, dag 1-3 Doxorubicin 35 mg/m^2, dag 1 Vincristin 1.4 mg/m^2 (max 2 mg), dag 8 Procarbazin 100 mg/m^2, dag 1-7 Prednison 40 mg/m^2, dag 1-14
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser.
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	1 htgl. á 500 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Vincristin

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Vincristin
ATC kode	L01CA02
Virkningsmekanisme	Hæmmer mikrotubulusdannelse og forhindrer mitose
Administrationsmetode	i.v.
Dosering	1.4 mg/m2 (max 2 mg), dag 8
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	1.4 mg/m2, RDI: 93 %
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Bleomycin 10 mg/m^2, dag 8 Etoposid 200 mg/m^2, dag 1-3 Doxorubicin 35 mg/m^2, dag 1 Cyclophosphamid 1.250 mg/m^2, dag 1 Procarbazin 100 mg/m^2, dag 1-7 Prednison 40 mg/m^2, dag 1-14
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser.
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	1 mg/ml, 1 ml injektionsvæske, opløsning

Procarbazin

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Procarbazin
ATC kode	L01XB01
Virkningsmekanisme	Alkyleringsmiddel, der interfererer med DNA-replikation
Administrationsmetode	Peroral kapsler

Oversigt over komparator	
Dosering	100 mg/m^2, dag 1-7
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	100 mg/m^2, RDI:97 %
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Bleomycin 10 mg/m^2, dag 8 Etoposid 200 mg/m^2, dag 1-3 Doxorubicin 35 mg/m^2, dag 1 Cyclophosphamid 1.250 mg/m^2, dag 1 Vincristin 1.4 mg/m^2 (max 2 mg), dag 8 Prednison 40 mg/m^2, dag 1-14
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser.
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	50 mg, 50 tabletter

Prednison

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Prednison
ATC kode	H02AB07
Virkningsmekanisme	Antiinflammatorisk og immunsupprimerende; binder til glukokortikoidreceptorer
Administrationsmetode	Peroral tabletter
Dosering	40 mg/m^2, dag 1-14
Dosering i sundhedsøkonomisk model (herunder relativ dosisintensitet)	40 mg/m^2, RDI: 98 %

Oversigt over komparator	
Skal lægemidlet administreres sammen med andre lægemidler?	**Ja** Bleomycin 10 mg/m^2, dag 8 Etoposid 200 mg/m^2, dag 1-3 Doxorubicin 35 mg/m^2, dag 1 Cyclophosphamid 1.250 mg/m^2, dag 1 Vincristin 1.4 mg/m^2 (max 2 mg), dag 8 Procarbazin 100 mg/m^2, dag 1-7
Behandlingsvarighed/kriterier for afslutning af behandling	4 eller 6 cyklusser afhængigt af respons på behandlingen efter 2 cyklusser
Behov for diagnostik eller andre tests (fx ledsagende diagnostik)	Nej
Pakningsstørrelse(r)	5 mg, 100 stk. tabletter

14.4 Response mapping koefficienter fra EORTC QLQ-C30-domæner til EQ-5D-3L domæner

Tabel 60. Response mapping koefficienter fra EORTC QLQ-C30-domæner til EQ-5D-3L domæner

Coefficient	MO2	MO3	SC2	SC3	UA2	UA3	PA2	PA3	AD2	AD3
PF	-0.07152	-0.16665	-0.04921	-0.09899	-0.03585	-0.08515	-0.00085	-0.0128	-0.01431	-0.0442
RF	–0.01098	–0.00662	–0.01655	–0.02958	–0.03219	–0.05508	0.00122	–0.00138	0.004973	0.018778
EF	0.010431	0.023746	0.007867	0.008222	0.020553	0.027988	0.008609	0.011292	–0.07811	–0.14757
CF	–0.01087	–0.00597	–0.00987	–0.00887	0.00355	–0.00071	0.002702	0.015075	–0.00659	0.005651
SF	0.003096	0.010956	–0.00935	–0.00547	–0.02134	–0.03437	0.005208	–0.00064	0.005504	0.008416
FA	0.005973	0.002279	–0.02203	–0.02505	0.027838	0.033001	0.007131	0.006354	–0.00634	0.007286
NV	0.000588	0.01575	0.006815	0.018691	0.021826	0.021569	0.005472	–0.00354	–0.00741	–0.00888
PA	0.0228	0.0430	0.0158	0.0244	0.0200	0.02291	0.1004	0.1643	0.00202	–

Coefficient	MO2	MO3	SC2	SC3	UA2	UA3	PA2	PA3	AD2	AD3
	16	39	18	97	72		41	61	4	0.01189
DY	0.001602	0.004479	–0.00461	–0.01534	–0.00535	–0.01544	0.01011	0.007721	0.000166	–0.01779
SD	0.002049	0.010413	0.001558	–0.00019	–0.00107	–0.00218	0.012575	0.02121	–0.00292	0.011685
AL	–0.00929	0.004167	–0.00017	0.009572	–0.01012	–0.01092	–0.01272	–0.00819	0.006152	0.01609
CO	–0.00422	–0.01152	–0.00412	–0.00896	–0.00046	0.004172	0.005891	0.0099	0.004256	0.000673
DI	–0.005	0.009786	0.003027	0.00513	–0.00889	–0.01112	-0.0037	–0.00768	0.001803	0.001991
FI	–0.0012	–0.0033	0.004999	0.014695	0.007706	0.006497	0.009976	0.011657	0.012372	0.014618
Age	0.028467	–0.02062	0.048086	0.131205					0.025968	0.008105
Female	–0.34865	–1.3967								
Intercept	3.168647	3.54151	0.498039	–6.61854	3.49354	5.675094	–3.25498	–9.81874	4.561572	6.023862

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk