

# Medicinrådets anbefaling vedr. epcoritamab til behandling af diffust storcellet B-cellelymfom

*Efter to eller flere linjer systemisk  
behandling*

# Annb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 26. marts 2025

**Ikrafttrædelsesdato** 26. marts 2025

**Dokumentnummer** 213725

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Epcoritamab

**Indikation** Epcoritamab er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom efter to eller flere linjer systemisk behandling.

**Lægemiddelfirma** AbbVie

**ATC-kode** L01FX27

### Sagsbehandling

**Proces** 18-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 21. juni 2023

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 18. november 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 16. december 2024

**Rådets anbefaling** 26. marts 2025

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 7 uger og 2 dage (37 arbejdsdage)  
Der har været to clock-stop i sagen: fra den 20. december 2024 til den 5. februar 2025, da ansøger ønskede længere tid til prisforhandling, og fra den 26. februar 2025 til den 26. marts., da Rådet ønskede længere tid til prisforhandling.

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer)



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** epcoritamab som monoterapi til behandling af voksne kræftpatienter med refraktær/relaps diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger.

Medicinerådet vurderer, at behandling med epcoritamab øger overlevelsen for patienter med DLBCL sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er kemoterapi i kombination med rituximab.

På grund af væsentlig usikkerhed i datagrundlaget er det dog usikkert, hvor stor overlevelsesgevinsten er. Sammenligningen af bivirkninger er usikker, men andelen af alvorlige uønskede hændelser kan være højere ved behandling med epcoritamab.

Epcoritamab er dyrere end den nuværende behandling. Medicinerådet har vurderet et tilbud om en betinget anbefaling med henblik på risikodeling mellem virksomheden og Medicinerådet. Medicinerådet vurderer, at den tilbudte pris ikke i væsentlig grad tager højde for usikkerheden om den dokumenterede effekt af behandlingen og anbefaler derfor ikke epcoritamab.

©Medicinerådet, 2025  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinerådet, 27. marts 2025



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet epcoritamab som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom efter to eller flere linjer systemisk behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AbbVie.

## Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år.

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020 estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling [2].

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [3]. Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 65 %.

## Epcoritamab

Epcoritamab (*Tepkinly*) er et humaniseret IgG1-bispecifikt antistof, der binder til en ekstracellulær epitop af CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler.

Epcoritamab er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom efter to eller flere linjer systemisk behandling.

Epcoritamab har en *orphan drug designation* og en **betinget** markedsføringsgodkendelse i EMA. Det betyder, at ansøger skal håndtere de manglende sikkerhedsdata i forbindelse med epcoritamabs betingede markedsføringstilladelse med følgende:

- Ansøgeren skal levere den opdaterede studierapport for det kliniske studie EPCORE NHL-1.
- Ansøgeren skal indsende resultaterne fra fase III-studiet GCT3013-05. Studiet er igangværende, og den primære analyse forventes i 4. kvartal 2024 og den endelige analyse i 1. kvartal 2029.

Jf. SmPC'et for epcoritamab anbefales CRS-profylakse forud for behandling med epcoritamab.

Epcoritamab administreres som en subkutan injektion i henhold til doseringsplanen for optræning, som skal resultere i en anbefalet dosis på 48 mg.



### Nuværende behandling i Danmark

Patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL efter 2. linjebehandling kan tilbydes behandling med axi-cel, såfremt de vurderes egnet. Derudover findes der ikke – i henhold til nuværende retningslinjer – evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ.

I nuværende behandlingsalgoritme vil meget få patienter være kandidater til CAR-T i 3L, da langt størstedelen af egnede patienter antages at modtage CAR-T i 2L og derfor ikke vil kunne modtage behandlingen igen. En mindre andel af patienter vil stadig modtage HDT+ASCT, og enkelte af disse patienter vil kunne være kandidater til CAR-T i 3L.

### Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af epcoritamab består af EPCORE NHL-1, som er et fase 1/2, *first-in-human*, multicenter, *open-label* studie, der evaluerer sikkerheden, effektiviteten, tolerabiliteten og farmakokinetikken af stigende doser af epcoritamab. Derudover benyttes SCHOLAR-1, som er et internationalt, multikohorte, retrospektivt observationsstudie, der evaluerer respons- og overlevelsesresultater hos patienter med refraktært DLBCL efter kemoterapibehandling (SOC). Ansøger laver en indirekte sammenligning ved hjælp af en MAIC-analyse, hvor patienter fra EPCORE NHL-1 vægtes op imod patienter fra SCHOLAR-1.

Medicinrådet inkluderer det danske registerstudie af Al-Mashadi et al. 2023 [1], der beskriver behandling og overlevelse for danske DLBCL-patienter, der har modtaget tre linjer behandling.

Ansøger estimerer en ujusteret hazardratio for OS for epcoritamab vs. SOC [redacted] og en justeret hazardratio på [redacted] pba. MAIC-analysen. Vurderingen af relativ effekt på helbredsrelateret livskvalitet er inkonklusiv pga. manglen på observeret data for komparator.

Bivirkningsprofilerne for epcoritamab og SOC er forskellige. Ansøgers resultater indikerer, at andelen af alvorlige uønskede hændelser kan være højere i EPCORE NHL-1 end i CORAL. Medicinrådet vurderer, at det er bivirkningerne CRS, ICANS og alvorlige infektioner, der er særligt klinisk relevante ved behandling med epcoritamab.

Der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie med et retrospektivt observationelt studie. Der er stor indirekthed ift. overførbareheden til danske patienter, da den vægtede studiepopulation i EPCORE NHL-1 er yngre, har mindre komorbiditet, og i det hele taget er højselektet ift. danske patienter.

Sammenligningen af effekt på OS er meget usikker pga. ovennævnte. Medicinrådet anvender pseudo-IPD-data fra subpopulationen af studieegnede patienter (n=68) i Al-Mashadi et al. til at ekstrapolere OS for komparator i stedet for at anvende ansøgers hazardratio fra MAIC-analysen. På baggrund af den store usikkerhed ved datagrundlaget udarbejdes fire scenarier, hvor omkostningseffektiviteten belyses ved forskellige antagelser om ekstrapolationsmodellerne. For rationalet bag antagelserne henvises til afsnit 2.4.2.



- **Scenarie 1:** OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **lognormalfordelingen**, og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **loglogistisk** fordeling
- **Scenarie 2:** OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **gammafordelingen**, og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **loglogistisk** fordeling
- **Scenarie 3:** OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **lognormalfordeling**, og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **generaliseret gammafordeling**
- **Scenarie 4:** OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **gammafordelingen**, og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **generaliseret gammafordeling**

#### **Omkostningseffektivitet**

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af epcoritamab til behandling af patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL i 3. linje. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en *partitioned survival* model, der tager udgangspunkt i data fra EPCORE NHL-1-studiet (intervention) og Al-Mashadi et al. 2023 [4] (komparator), der er sammenlignet i en naiv sammenligning. Til ekstrapoleringen af PFS for SOC anvender Medicinerådet en hazardratio på 0,65 ift. epcoritamab-armen, jf. afsnit 2.4.3.

Som nævnt ovenfor er der væsentlige usikkerheder forbundet med datagrundlaget, som gør, at den estimerede QALY-gevinst er meget usikker. Disse usikkerheder er forsøgt håndteret i form af de fire forskellige scenarier, som beskrevet ovenfor. Derudover foretager Medicinerådet en række følsomhedsanalyser for at undersøge påvirkningen på resultatet.

Resultatet af Medicinerådets analyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af epcoritamab sammenlignet med SOC er ca. [REDACTED] DKK pr. patient på tværs af de fire scenarier, med en QALY-gevinst mellem ca. 0,2 og 0,8 QALY på tværs af de fire scenarier. Dermed bliver den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) for scenarie 1-4 mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK. Resultaterne af Medicinerådets analyse er præsenteret i Tabel A.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til epcoritamab. QALY-gevinsten er drevet af en overlevelsesgevinst ved ibrugtagning af epcoritamab, hvor der er stor usikkerhed omkring størrelsen på denne.

I hovedanalysen er der medtaget en antagelse om, at patienterne er kureret efter 3 år. I en følsomhedsanalyse fjernes denne antagelse, hvor ICER-spændet ligger mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] i scenarie 1 til 3, og hvor der estimeres et QALY-tab i scenarie 4. Resultaterne er også følsomme over for antagelsen om behandlingsstop af epcoritamab efter tre år. I de fire scenarier antages det, at behandlingen med epcoritamab seponeres efter tre år på baggrund af sammenhæng med antagelsen om kurering.

I følsomhedsanalyser fjernes denne antagelse, hvilket medfører at de inkrementelle omkostninger stiger med ca. [REDACTED] DKK, hvilket giver en ICER mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK.



**Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	<b>Epcoritamab</b>	<b>SOC</b>	<b>Forskel</b>
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
<b>Totale leveår</b>	5,1 - 5,5	4,1 - 4,7	0,3 - 1,3
<b>Totale QALY</b>	3,3 - 3,4	2,6 - 2,9	0,2 - 0,8
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>		Beregnet med AIP: 740.759 - 2.795.041 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■	
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		Beregnet med AIP: 1.284.185 - 4.059.906 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■	



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) .....	11
1.3	Epcoritamab .....	12
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>14</b>
2.1	Litteratursøgning .....	14
2.2	Kliniske studier .....	15
2.2.1	EPCORE NHL-1 .....	17
2.2.2	SCHOLAR-1 .....	17
2.2.3	Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas (Al-Mashhadi et al. 2023) .....	20
2.2.3.1	Subpopulation defineret som klinisk studieegnet .....	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål .....	21
2.3.1	Population .....	21
2.3.2	Intervention .....	22
2.3.3	Komparator .....	23
2.3.4	Effektmål .....	23
2.4	Sammenligning af effekt .....	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt .....	23
2.4.2	Samlet overlevelse (OS) .....	25
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS) .....	32
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet ved FACT-Lym .....	34
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	35
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	36
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>36</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	37
3.2	Model .....	37
3.2.1	Behandlingsvarighed (TTD) .....	38
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet .....	40
3.4	Omkostninger .....	41
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	41
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	42
3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	43
3.4.4	Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser .....	44
3.4.5	Efterfølgende behandlinger .....	46
3.4.6	Patientomkostninger .....	47
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	47
3.6	Resultater .....	48
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....	48
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	50
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>53</b>





4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	53
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	54
<b>5.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>58</b>
8.1	Baselinekarakteristika .....	58
8.2	Baselinekarakteristika fra Al-Mashhadi et al. ....	60
8.3	Baselinekarakteristika før og efter vægtning (MAIC) .....	61
8.4	Oversigt over bivirkninger fra EPCORE NHL-1 .....	62
8.5	Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i EPCORE NHL-1 og LY.12 .....	63
8.6	Ekstrapolerede kurver .....	64
8.7	Resultater – Ansøgers MAIC-analyse .....	65
8.8	Helbredsrelateret livskvalitet .....	66
8.9	Omkostninger – tabeller .....	67
8.9.1	Lægemiddelomkostninger - tabeller .....	67
8.9.2	Efterfølgende behandling – tabeller .....	68
8.9.3	Patientomkostninger - tabeller .....	69



### 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 overførbare 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](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 56.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>BSA:</b>	Kropsoverfladeareal
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i>
<b>PD:</b>	Progredieret sygdom
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse
<b>PH:</b>	<i>Proportional hazards</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TTD:</b>	Behandlingsvarighed



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet epcoritamab til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Abbvie.

Abbvie fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22/09/2023.

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

## 1.2 Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [2]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnostetidspunktet er 67 år [2].

DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. Størstedelen af patienterne, heraf en stor andel over 65 år, vil være i stand til at tåle standardbehandling i første linje som består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison). Patienter, som får tidligt relaps (< 12 mdr) eller er refraktære overfor førstelinjebehandlingen, og som er i god almentilstand og med god organfunktion vil blive tilbudt behandling med CAR-T. Patienter med sen relaps og god kan tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation såfremt de er egnet [2]. Alder over 75 år og en performance status større end 2 er forbundet med en højere rate af komplikationer og et dårligere udfald [2,3].

DLBCL viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [2]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen er stadieafhængig og forværres med antallet af ekstranodale manifestationer [2].

Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve relaps eller være refraktære overfor førstelinjebehandling [2,3]. Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnet til stamcelletransplantation grundet alder, dårlig performance status, komorbiditet, toleranceproblemer med forudgående kemoterapi før højdosis kemoterapi (HDT) eller insufficient respons på induktionskemoterapi før HDT. Omtrent 60 % af de HDT-eguede patienter (dvs. ca. 30) forventes at være R/R indenfor 12 måneder efter fuldført førstelinjebehandling.

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020, estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling [1].



Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [3]. Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 65 %.

### 1.3 Epcoritamab

Epcoritamab (*Tepkinly*) er et humaniseret IgG1-bispecifikt antistof, der binder til en ekstracellulær epitop af CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten af epcoritamab er afhængig af samtidig aktivering af CD20-positive cancerceller og CD3-positive T-celler med epcoritamab, som inducerer specifik T-celleaktivering og T-celle-medieret drab af CD20-udtrykkende celler.

Epcoritamabs Fc-region muteres for at forhindre uspecifik immuncelle aktivering, såsom *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), *complement-dependent cellular cytotoxicity* (CDC) og *antibody-dependent cellular phagocytosis* (ADCP).

#### Indikationer

Epcoritamab er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom efter to eller flere linjer systemisk behandling.

Epcoritamab er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær follikulært lymfom efter to eller flere linjer systemisk behandling

Epcoritamab har en *orphan drug designation* og en **betinget** markedsføringsgodkendelse i EMA. Det betyder, at ansøger skal håndtere de manglende sikkerhedsdata i forbindelse med epcoritamabs betingede markedsføringstilladelse med følgende:

- Ansøgeren skal levere den opdaterede studierapport for det kliniske studie EPCORE NHL-1.
- Ansøgeren skal indsende resultaterne fra fase III-studiet GCT3013-05. Studiet er igangværende og den primære analyse forventes 4. kvartal 2024 og endelige analyse i 1. kvartal 2029.

Jf. SmPC'et for epcoritamab anbefales CRS-profylakse forud for behandling med epcoritamab.

#### Dosering

Epcoritamab administreres som en subkutan injektion i henhold til doseringsplanen for optrapning, som skal resultere i en anbefale dosis på 48 mg.

### 1.4 Nuværende behandling

Standardbehandling i 1. linje består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison) evt. med tillæg af etoposid.



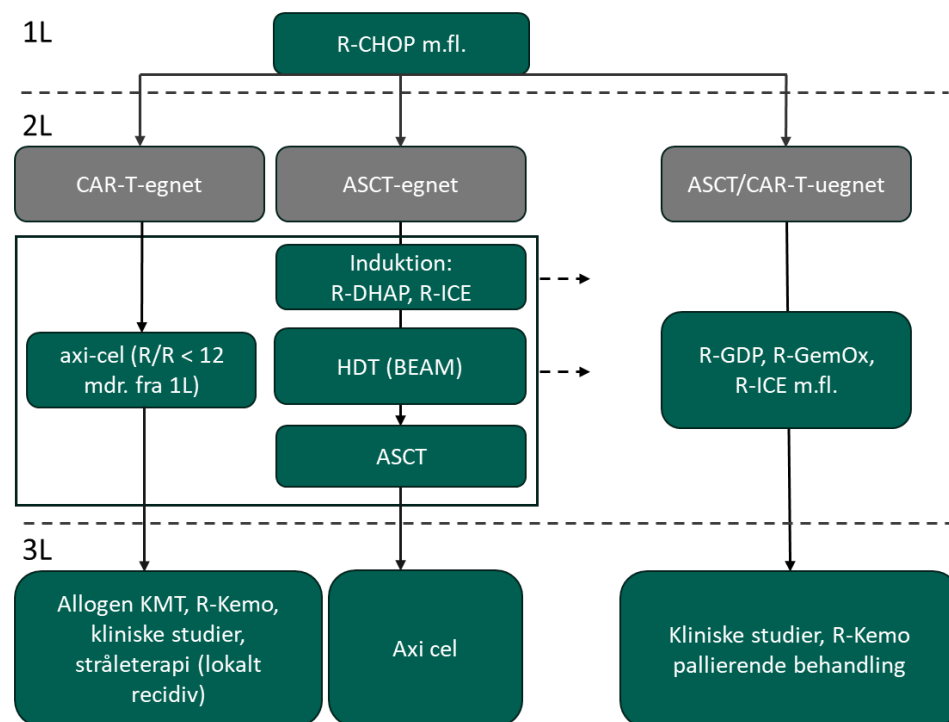
CAR-T-cellebehandling ved relaps/refraktær sygdom inden for 12 måneder anbefales til egnede patienter i god almentilstand som 2. linjebehandling. Alternativt remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation til patienter med sen relaps (> 12 mdr.) [6]. Den remissionsinducerende kemoterapi består af: rituximab i kombination med dexamethason, cytarabin og cisplatin (R-DHAP); eller rituximab i kombination med ifosfamid, carboplatin og etoposid (R-ICE).

For patienter, der er egnede til HDT, men hvor forløbet kan være forbundet med betydelig toksicitet, fx patienter, der er ≥ 65-70 år, kan rituximab i kombination med gemcitabin, dexamethason og cisplatin (R-GDP) anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT, afhængig af den faktiske toksicitet [10].

Såfremt patienten tolererer kemoterapien og opnår et komplet eller partielt respons (CR/PR) på behandlingen, vil patienten blive tilbudt et HDT-forløb med en konditionerende højdosishandling bestående af carmustin, etoposid, cytosar og melphalan (BEAM). Når koncentrationen af kemoterapi er tilstrækkelig lav, to til tre døgn efter højdosishandlingen, reinfunderes patienten med tidligere høstede autologe CD34+ hæmatopoietiske stamceller. Knoglemarvsfunktionen normaliseres almindeligvis to til tre uger efter reinfusionen.

I dansk klinisk praksis er erfaringen, at ca. halvdelen af de HDT-egne DLBCL-patienter i 2. linje gennemfører hele HDT-forløbet inklusive stamcelletransplantation.

**Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme**



**Forkortelser:**

**Axi-cel:** Axicabtagene ciloleucel, **BEAM:** Carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan, **R-CHOP:** Rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison, **R-DHAP:** Rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin, **R-GDP:** Rituximab, gemcitabin, dexamethason, cisplatin, **R-GemOx:** Rituximab, gemcitabin og oxaliplatin, **R-ICE:** Rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid, **R/R:** Refraktær/relaps, **HDT:** Høj-dosis terapi, **ASCT:** Autolog stamcelletransplantation, **KMT:** Knoglemarvstransplantation



Patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL efter 2. linjebehandling kan tilbydes behandling med axi-cel såfremt de vurderes egnede. Derudover findes der ikke – i henhold til nuværende retningslinjer – evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder.

I nuværende behandlingsalgoritme vil meget få patienter være kandidater til CAR-T i 3L, da langt størstedelen af egnede patienter antages at modtage CAR-T i 2L og derfor ikke vil kunne modtage behandlingen igen. En mindre andel af patienter vil stadig modtage HDT+ASCT og enkelte af disse patienter vil kunne være kandidater til CAR-T i 3L.

Følgende regimer kan overvejes med eventuelt tillæg af CD20-antistof (rituximab), såfremt det vurderes, at patienten kan tolerere behandlingen:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid).

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt en systematisk litteratursøgning. Ansøger har identificeret 280 referencer, hvoraf 13 referencer er screenet på fuldtekstniveau for egnethed til MAIC-analyse og deraf identificeres 2 referencer, som, ansøger vurderer, er egnede.



## 2.2 Kliniske studier

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

**Tabel 1. Oversigt over studier anvendt i vurderingen**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
EPCORE NHL-1; GCT3013-01  Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody in Relapsed or Refractory Large BCell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial  Catherine Thieblemont et. Al, Journal of Clinical Oncology, 2023  NCT03625037	The dose-expansion part of the trial includes patients from 54 sites across  Asia, Europe, North America and Australia.  A total of 157 patients with LBCL; 139 patients with DLBCL  Patients have received a median of 3 prior lines of therapy. All had received an anti-CD-20 agent anthracyclines and alkylating agents, and most patients were refractory to their last line of therapy.	Epcoritamab  Once weekly during cycles 1 – 3, 2qw dosing was given, cycles 4–9 (days 1 and 15) and q4w dosing was employed from cycle 10 onward	NA	Primary:  ORR (Overall Response Rate) – determined by Lugano criteria as assessed by IRC.  Secondary:  DOR (Duration Of Response), CR (Complete Response), DOCR (Duration of complete response), PFS (Progression Free Survival), OS (Overall Survival), Time To Response (TTR), Time To Next anti-lymphoma Therapy (TTNT) and MRD (Minimal Residual Disease), Safety, PK parameters, Change in lymphoma symptoms assessed by the FACT-Lym.





Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
SCHOLAR-1 [11] Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Crump M. et al	Voksne patienter med refraktært DLBCL, inklusive transformeret follikulært lymfom og primært mediastinalt B-cellelymfom, der havde modtaget efterfølgende behandling	<b>CORAL:</b> R-ICE eller R-DHAP  <b>LY.12:</b> GDP eller DHAP  <b>MDACC:</b> Rituximab <i>salvage therapies</i> inkluderende: HyperCVAD (17 %), ICE (15 %), DHAP (14 %), ESHAP (12 %), Gem-Ox (9 %) and methotrexatecytarabine (4 %), anden kemoterapi (14 %) og kliniske forsøg (15 %).  <b>IA/MC:</b> Anthracycline-based immunotherapy	NA	Respons og OS

EMA (CHMP) anser følgende foranstaltninger som nødvendige for at håndtere de manglende effekt – og sikkerhedsdata i forbindelse med epcoritamabs betingede markedsføringstilladelse:

- Ansøgeren skal levere den opdaterede studierapport for det kliniske studie EPCORE NHL-1.
- Ansøgeren skal indsende resultaterne fra fase III-studiet GCT3013-05. Studiet er igangværende og den primære analyse forventes 4. kvartal 2024 og endelige analyse i 1. kvartal 2029.

Som supplement til sammenligningen med SCHOLAR-1 har Medicinrådet yderligere inkluderet et dansk registerstudie, der beskriver tredjelinjebehandling af DLBCL-patienter med relaps eller refraktær sygdom [1].



### 2.2.1 EPCORE NHL-1

EPCORE NHL-1 er et fase 1/2, *first-in-human*, enkeltarmet, multicenter, open-label, dosis-eskalering/dosis-ekspansions undersøgelse af epcoritamab hos patienter med recidiverende og/eller refraktært B-celle lymfom.

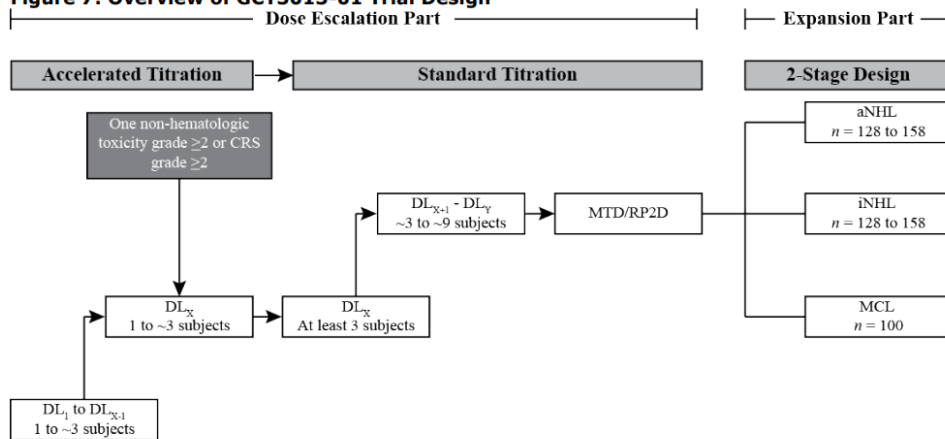
Det primære formål med det kliniske forsøg var at evaluere respons (Lugano-kriterier), med et primært endepunkt af ORR vurderet af en uafhængig revisionskomité (IRC) samt at evaluere sikkerheden ved behandling med epcoritamab hos patienter med R/R LBCL.

Studiet består af 3 dele: en doseskaleringsdel (fase 1, *first-in-human*) der skal etablere maksimal tolerabel dosis (MTD) og anbefalet fase 2 dosis (RP2D), en ekspansionsdel (fase 2a) der undersøger effekt og sikkerhed og en dosioptimeringsdel (fase 2a) der undersøger alternativ dosering. Tilsammen undersøges sikkerheden, effektiviteten, tolerabiliteten og farmakokinetikken af stigende doser af epcoritamab i EPCORE NHL-1.

Ansøger præsenterer kun resultater fra ekspansionsdelen af EPCORE NHL-1.

EPCORE NHL-1-studiet omfatter 157 patienter der blev indrullet fra juni 2020 til januar 2022 fra i alt 54 centre i Asien, Europa, Nordamerika og Australien.

**Figure 7: Overview of GCT3013-01 Trial Design**



Abbreviations: aNHL = aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes; CRS = cytokine release syndrome graded according to (Lee et al., 2019); DL = dose level; iNHL = indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes; MCL = mantle cell lymphoma; MTD = maximum tolerated dose; RP2D = recommended phase 2 dose; X = the dose level where the trigger (grade 2 non hematological toxicity etc.) is observed: switch from single subject cohort to 3 subject cohort

**Figur 2. Oversigt over EPCORE NHL-1 studiedesign**

### 2.2.2 SCHOLAR-1

SCHOLAR-1 [11] er et internationalt, multikohorte, retrospektivt observationsstudie, der evaluerer respons- og overlevelsesresultater hos patienter med refraktært DLBCL efter kemoterapibehandling. I SCHOLAR-1 blev patientdata indsamlet fra fire kilder: to fase 3 kliniske forsøg: *Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma* (CORAL) og *Canadian Cancer Trials Group* (LY.12), samt to observationskohorter: *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) og *University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence* (IA/MC).



**CORAL** er et internationalt fase 3 multicenter randomiseret kontrolleret klinisk forsøg, der evaluerer respons, overlevelse og sikkerhed hos patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL efter 1. linjebehandling. Patienterne i CORAL blev randomiseret til R-DHAP eller R-ICE med intention om konsoliderende HDT og autolog stamcelletransplantation. I alt blev 477 patienter inkluderet i CORAL, herunder en yderligere kohorte, der blev inkluderet på et senere tidspunkt i forhold til studiets start.

**LY.12** er et fase 3 multicenter randomiseret kontrolleret klinisk forsøg, der inkluderede 619 patienter med refraktær eller recidiverende non-Hodgkin-lymfom efter 1. linjebehandling. Patienterne blev randomiseret til R-GDP eller R-DHAP som 2. linjebehandling inden HDT og autolog stamcelletransplantation for at evaluere respons, overlevelse, livskvalitet og sikkerhed.

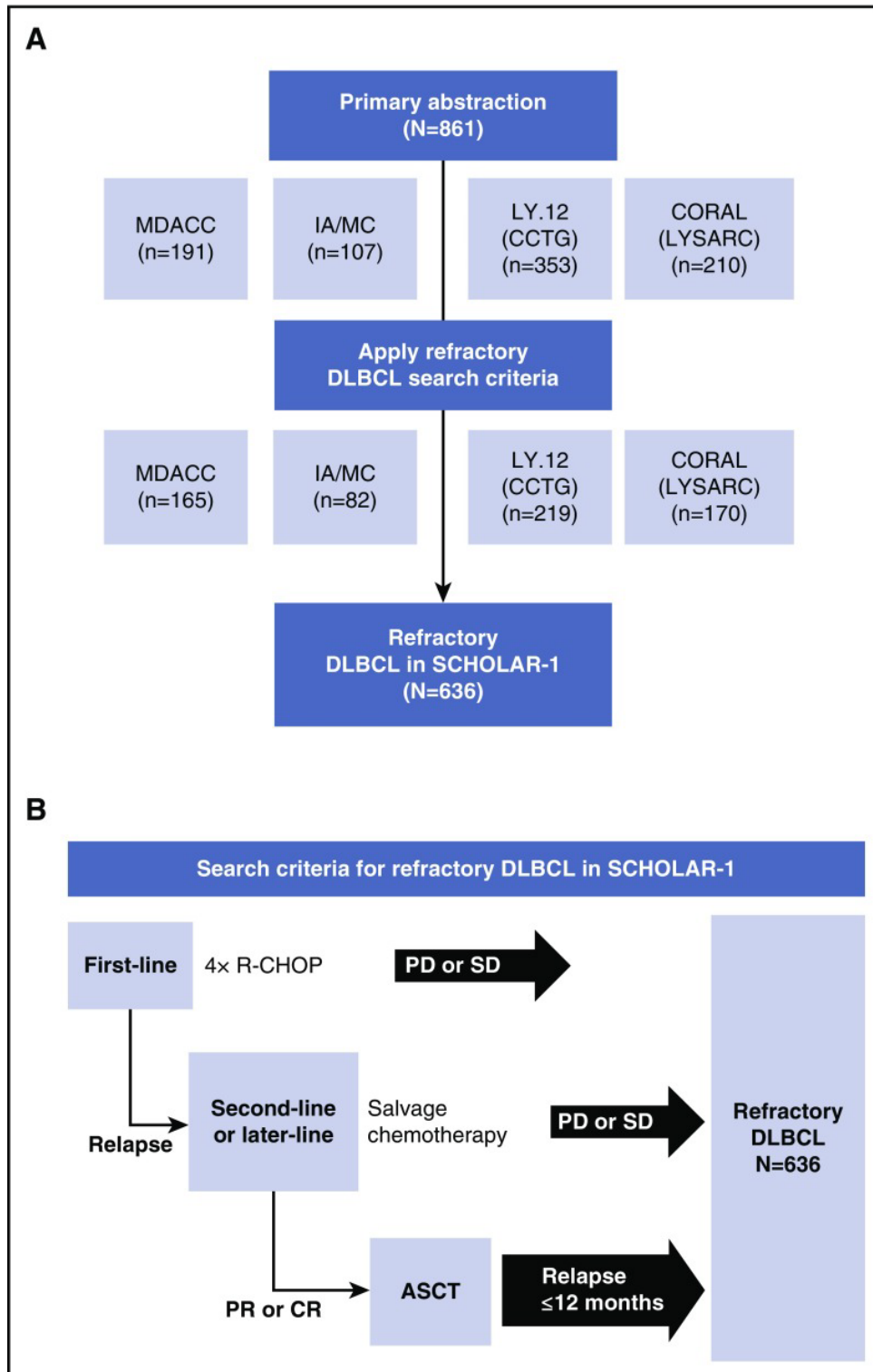
**MDACC** er et retrospektivt observationsstudie, der evaluerer respons og overlevelse hos 191 patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL og transformeret follikulært lymfom, der havde relaps eller var refraktære over for den indledende rituximab-baserede kemoterapi, havde haft utilstrækkelig respons på salvagebehandling med platinholdig kemoterapi og havde modtaget anden salvagebehandling ved MDACC.

**IA/MC** er en observationskohorte fra USA, der inkluderede, nydiagnosticerede DLBCL-patienter, der blev behandlet med rituximab og antracyclin-baseret kemoterapi for at dokumentere første – samt efterfølgende behandling og resultater. Ud af de 552 patienter, der var inkluderet, oplevede 112 (hvoraf 93 havde DLBCL) et tilbagefald.

For at blive inkluderet i SCHOLAR-1 skulle patienter have haft refraktær DLBCL (inklusive PMBCL og trFL) samt tidligere have modtaget et anti-CD20 antistof og et antracyclin.

I SCHOLAR-1 blev refraktær DLBCL defineret som progressiv sygdom (modtaget > 4 serier af 1L-behandling) eller stabil sygdom (2 serier af senere behandling) som den bedste respons på et hvilket som helst tidspunkt under kemoterapi eller tilbagefald ≤ 12 måneder efter HDT og ASCT. Se Figur 2.

Alle patienter med primært CNS-lymfom blev udelukket fra SCHOLAR-1. I alt blev der oprindeligt udtrukket 861 patientjournaler fra de 4 studier. På baggrund af kriterierne for refraktær sygdom, blev 636 patienter (CORAL, n=170; LY.12, n=219; MDACC, n=165, og IA/MC, n=82) inkluderet i analysen.



Figur 3. Oversigt over patientseleksjon til SCHOLAR-1



### **2.2.3 Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas (Al-Mashhadi et al. 2023)**

Det danske registerstudie (Al-Mashhadi et al. 2023) er et retrospektivt observationelt studie baseret på data fra det danske lymfomregister (LYFO). Studiet rapporterer resultater fra tredjelinjebehandling i dansk klinisk praksis opdelt efter behandlingstype og studieegnethed, se afsnit 2.2.3.1.

Voksne patienter ( $\geq 18$  år) diagnosticeret med DLBCL mellem 1. januar 2012 og 31. december 2019 blev screenet ift. inklusion. Patienter med DLBCL (NOS), highgrade B-celle lymfom (HGBL) og primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL) blev inkluderet. Primært CNS-lymfom, posttransplantation lymfoproliferativ lidelse og Burkitt – eller Burkitt-lignende lymfom blev ikke inkluderet. Patienter, der opstatede tredje eller senere behandlingslinje (3L+) mellem 1. januar 2015 og 31. august 2021 blev inkluderet såfremt behandlingssvigt var opstået efter immunkemoterapi, herunder CD20-monoklonale antistoffer og antracykliner (dvs. CHOP/CHOEP/DA-EPOCH). Den første kvalificerede behandlingslinje efter 1. januar 2015 blev brugt som indeksslinje. 182/189 (96 %) af patienterne havde 3. linje som indeksslinje.

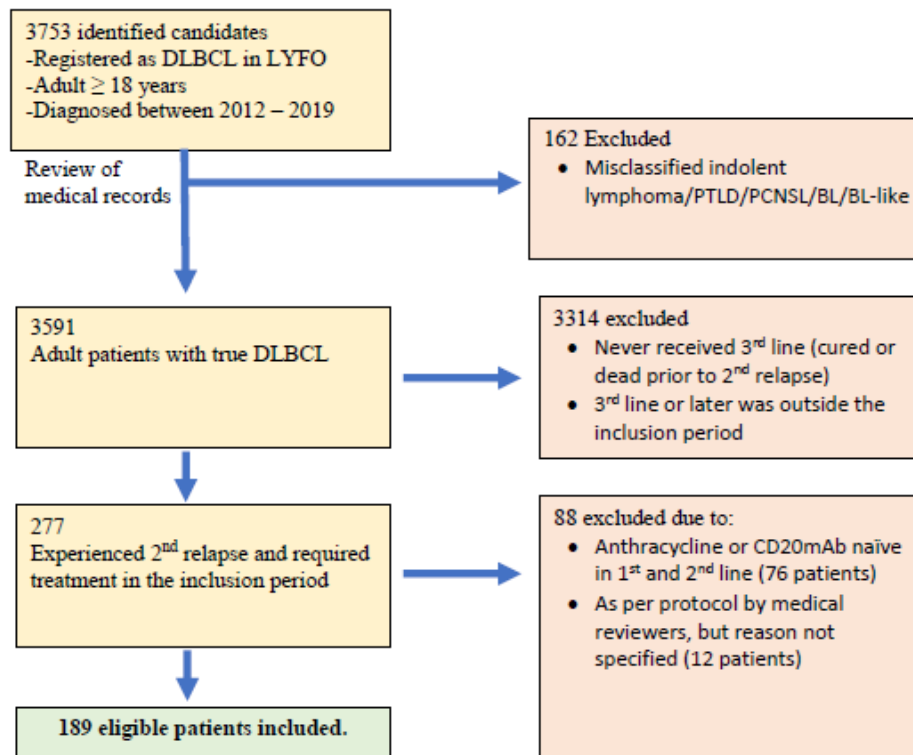
Patientjournaler blev gennemgået for at bestemme egnethed og for at indsamle kliniske oplysninger om baselinekarakteristika før behandlingsstart og respons på behandlingen samt PFS- og OS-data.

BSC blev defineret som ingen lymfom-rettet terapi bortset fra steroid alene eller anden symptom-rettet medicin. Refraktær sygdom blev defineret som en stabil eller progressiv sygdom med den bedste respons eller tilbagefald/progression inden for 12 måneder fra start af den forrige behandlingslinje.

3.753 patienter, diagnosticeret mellem 2012 – 2019, blev registreret i dansk lymfom-database. 162 patienter blev ekskluderet grundet misklassifikation. 3.314 blev ekskluderet, pga. at patienter aldrig nåede til 3. linje, eller at patienterne nåede 3. linje uden for inklusionsperioden fra 2015 til 2021. Endelig blev der ekskluderet 76 patienter, der var anti-CD20 mAb/antracyklin naive, og derudover blev 12 patienter ekskluderet uden nogen registreret årsag. Se figur 4. Se baselinekarakteristika i 2.2.3.



Consort Diagram



Figur 4. Consort diagram for Al-Mashhadi et al. 2023

### 2.2.3.1 Subpopulation defineret som klinisk studieegnet

Studieegnethed i Al-Mashhadi et al. 2023 blev defineret som ingen CNS-involvering ved tilbagefald, en performance score (PS)  $\leq 2$  og ingen organ dysfunktion.

Organ dysfunktioner før behandling blev registreret, såfremt patienten havde:

1. erkendt venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF)  $< 45\%$ ,
2. *New York Heart Association score* (NYHA)  $> 2$ ,
3. kreatinin  $> 1,5$  gange øvre normalgrænse (ULN),
4. bilirubin  $> 1,5$  gange ULN,
5. alanintransaminase (ALT)  $> 3$  gange ULN eller
6. betydelig lungesygdom, der påvirker lægernes valg af behandling.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

### 2.3.1 Population

Se tabel med baselinekarakteristika for EPCORE NHL-1 og SCHOLAR-1 i bilag 9.2



Der er flere forskelle mellem den samlede kohorte i SCHOLAR-1 og studiepopulationen i EPCORE NHL-1. Patienterne i EPCORE NHL-1 er væsentligt ældre (median 66 år vs. 55 år) og har en bedre almentilstand (ECOG PS) end kohorten i SCHOLAR-1, hvor der er 13 % med missing data. I SCHOLAR-1 har 28 % af patienterne kun modtaget 1. linjebehandling. Jf. dataekstraktionen til SCHOLAR-1 er der ingen patienter med sene (> 12 mdr.) relapser inkluderet. I EPCORE NHL-1 har patienterne modtaget flere median antal behandlinger.

I SCHOLAR-1 er det eneste eksklusionskriterium CNS-sygdom i modsætning til EPCORE NHL-1, hvor der er en række eksklusionskriterier herunder væsentlig komorbiditet.

Det er vanskeligt at sammenligne andelen af patienter, der er refraktære eller havde relaps efter 1. eller 2. linjebehandling, da der ikke er data for relaps i SCHOLAR-1, og fordi SCHOLAR-1 kun inkluderer de 78 %, der var refraktære overfor induktionsbehandling forud for HDT.

I SCHOLAR-1 er der ikke data for laktatdehydrogenase-niveau eller ekstranodal sygdom, men begge parametre indgår i sygdomsstadie-inddeling. Ann Arbor – og IPI stadienddeling i SCHOLAR-1 (18 % missing data) er kategoriseret forskelligt fra EPCORE NHL-1 samt forskelligt i de individuelle studier i SCHOLAR-1.

I EPCORE NHL-1 er der færre med DLBCL og flere med transformeret follikulært lymfom. I EPCORE NHL-1 har 38 % tidligere modtaget CAR-T behandling og 19 % har modtaget autolog stamcelletransplantation, mens ingen er behandlet med CAR-T i SCHOLAR-1.

Med udgangspunkt i danske registerdata (Al-Mashhadi et al. 2023) er medianalderen for danske patienter i 3. linje 71 år, halvdelen er ECOG PS 0/1, hvoraf resten er 2-4 eller ukendt. Se afsnit 8.2 for baselinekarakteristika for Al-Mashhadi et al. 2023.

### **Medicinrådets vurdering af population**

Patienterne i SCHOLAR-1 og EPCORE NHL-1 er forskellige, og en sammenligning af effekt og sikkerhed er derfor meget vanskelig. Ift. dansk klinisk praksis er studiepopulationen i EPCORE NHL-1 yngre, har mindre komorbiditet og er i det hele taget højselekeret ift. danske patienter.

I den sundhedsøkonomiske analyse vælger Medicinrådet at sætte alderen ved modelstart op til 71 år, jf. det danske RWE-studiet blandt DLBCL-patienter i 3. linje af Al-Mashhadi et al. 2023.

### **2.3.2 Intervention**

Epcoritamab monoterapi administreret subkutant (SC) i behandlingsserier af 4 uger (28 dage) som følgende:

**Behandlingsserie 1:** Epcoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22.

**Behandlingsserie 2-3:** Epcoritamab 48 mg på dag 1, dag 8, dag 15 og dag 22.

**Behandlingsserie 4-9:** Epcoritamab 48 mg på dag 1 og dag 15.

**Behandlingsserie 10 og frem:** Epcoritamab 48 mg på dag 1.

Behandlingen gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.



I SmPC'et for epcoritamab beskrives det, at der skal være adgang til behandling med tocilizumab samt, at patienter med DLBCL bør indlægges i 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg for at overvåge for tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS.

#### **Medicinrådets vurdering af intervention**

Medicinrådet forventer samme dosering og forbehandling. Det antages, at såfremt der er patienter, der er progressionsfrie efter ca 3 år – så vil det være en mulighed at stoppe behandling med epcoritamab.

#### **2.3.3 Komparator**

- GDP +/- R (rituximab)

GDP er en kombinationsbehandling, der består af Gemcitabin (G), Dexamethason (D) og Cisplatin/Platinol (P). GDP-kombinationsbehandlingen gives over otte dage hver tredje uge, med et maksimum på seks behandlingsserier.

- DHAP +/- R (rituximab)

Kombinationsbehandlingen DHAP består af Dexamethason (D), høj dosis Arabin/Cytarabin (HA) og Cisplatin (P). Den administreres over fire dage hver tredje uge, med et maksimum på 3-4 behandlingsserier.

- ICE +/- R (rituximab)

ICE-kombinationsbehandlingen administreres over tre dage hver tredje uge med et maksimum på 3-4 behandlingsserier. ICE består af Ifosfamid (I), Carboplatin (C) og Etoposid (E).

Ansøger har ikke rapporteret relativ dosisintensitet for SOC.

#### **Medicinrådets vurdering af komparator**

Jf. afsnit 1.4 så vurderes kemoimmunterapi at svare til nuværende dansk klinisk praksis for langt størstedelen af patienter der når til 3L-behandling. Enkelte patienter vil være kandidater til CAR-T behandling.

I dansk klinisk praksis forventes dosisreduktion ved behandling med SOC, men det vurderes ikke at have nogen væsentlig betydning for analysen.

#### **2.3.4 Effektmål**

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS, OS og helbredsrelateret livskvalitet anses for dækkende for evalueringen af effekt.

## **2.4 Sammenligning af effekt**

### **2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt**

#### **Ansøgers valg af analysemetode**

Da der ikke findes en direkte sammenligning af epcoritamab og SOC, har ansøger for OS udført uforankrede MAIC-analyser, hvori resultater fra epcoritamab i EPCORE NHL-1 for patienter med DLBCL (n=139) sammenlignes med resultater for SOC i SCHOLAR-1.





Formålet med MAIC-analysen er at justere for forskelle mellem studiepopulationernes prognostiske samt effektmodificerende faktorer. Dette gøres ved at vægte patienterne i EPCORE NHL-1, hvor der forelægges individuelle patientdata, så deres prognostiske samt effektmodificerende baselinekarakteristika i højere grad svarer til populationen i SCHOLAR-1, hvor ansøger ikke har adgang til individuelle patientdata. Der kan kun justeres på baselinekarakteristika, der er afreporteret i begge studier og opgjort på sammenlignelig vis.

I tillæg til MAIC-analysen har ansøger foretaget en naiv sammenligning, som blot sammenholder ujusterede resultater fra EPCORE NHL-1 med resultater for SCHOLAR-1.

Med udgangspunkt i, at ingen patienter i SCHOLAR-1 har modtaget CAR-T behandling vælger ansøger at bortselektre disse patienter (53 patienter ud af 139) fra studiepopulationen i EPCORE NHL-1 forud for MAIC-analysen. Det betyder, at 86 ud af 139 anses at være relevante for inklusion i MAIC-analysen.

Se bilag 9.3 for baselinekarakteristika før og efter vægtning.

Ansøger har valgt at justere for følgende kovariater i MAIC-analysen:

1. Alder ( $\geq 65$  år)
2. Køn
3. ECOG Performance status
4. Sygdomsstadie
5. primært refraktær
6. refraktær til  $\geq 2$  følgende behandlingslinjer
7. relaps  $< 12$  måneder

Efter vægtning er den effektive stikprøvestørrelse (ESS) på ■.

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers indirekte sammenligning**

Der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie med et retrospektivt observationelt studie. Dels er SCHOLAR-1 baseret på relativt gamle data (CORAL indrullerede patienter fra 2003-2007 og Ly.12 indrullerede patienter fra 2003-2011), dels er der grundlæggende metodiske forskelle på data opsamlet fra et klinisk studie og et observationelt studie, som vanskeliggør sammenligning. Ift. flere væsentlige kovariater, har det ikke været muligt at matche studiepopulationen fra EPCORE NHL-1 med SCHOLAR-1, da de enten ikke var rapporteret i SCHOLAR-1, eller at det ikke har været teknisk muligt.

Ift. flere kovariater (fx ECOG performance status) matches der på kategorier (fx ECOG PS 0/1 vs. 2), hvilket ikke garanterer, at patienterne har samme fordeling, som ville være tilfældet ved randomisering. Flere andre prognostiske variable som fx *cell type of origin* og knoglemarvsinfiltration er der ikke justeret for. Derudover garanterer justeringen ikke, at der ikke er confounding på baseline, som det er tilfældet ved randomisering.

Ansøger vælger at bortselektre alle patienter med *high-grade* B-cellelymfom (HGBL) i EPCORE NHL-1. Da HGBL er en negativ prognostisk faktor, og andelen ikke er opgjort i SCHOLAR-1, kan det bidrage til en overestimering af den relative effekt.



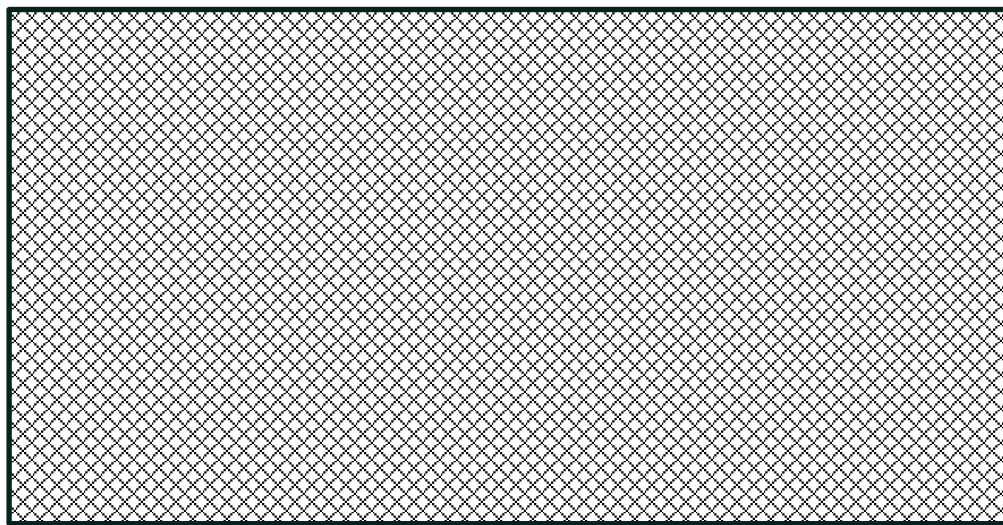
Den justerede population fra EPCORE NHL-1 har en gennemsnitsalder på [REDACTED], hvoraf [REDACTED] er performance status 0/1.

#### 2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er et sekundært effektmål i EPCORE NHL-1 og opgjort for alle patienter med DLBCL (139 ud af 157 patienter med LBCL) i EPCORE NHL-1.

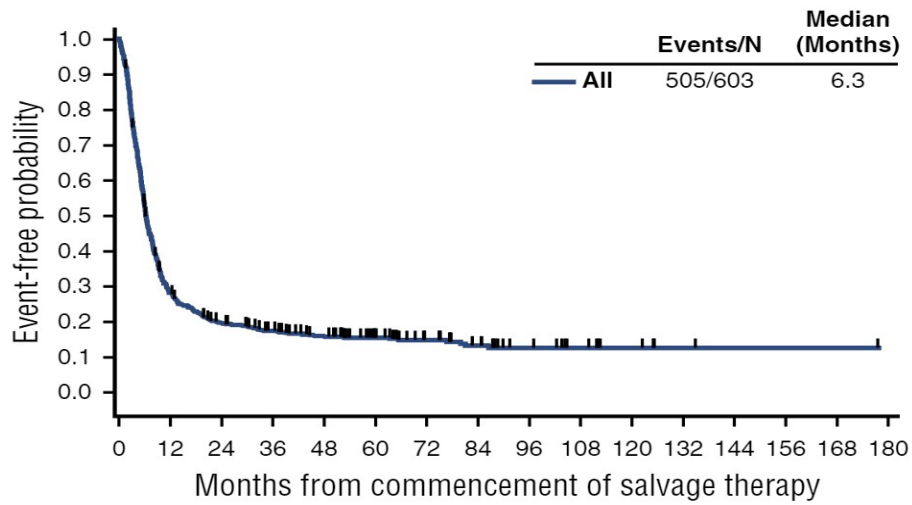
Ved dataskæring april 2023 og median opfølgningstid på [REDACTED]

Median OS er [REDACTED] og OS-raten efter 12 måneder er [REDACTED]



Af de 636 patienter i den samlede population i SCHOLAR-1 blev 603 patienter evalueret for overlevelse. Der er 505 døde ud af 603 patienter (84 %). Opfølgningstiden i SCHOLAR-1 er ikke rapporteret og ej heller antal patienter under risiko over tid. Medianoverlevelsen var 6,3 måneder (95 % CI: 5,9; 7,0).

Efter 12 måneder var 28 % (95% CI: 25 %; 32 %) af patienterne i live og efter 24 måneder var 20 % (95 % CI: 16 %; 23 %) af patienterne i live.



Figur 5. Kaplan-Meier kurve for OS, SCHOLAR-1

#### MAIC resultater for OS

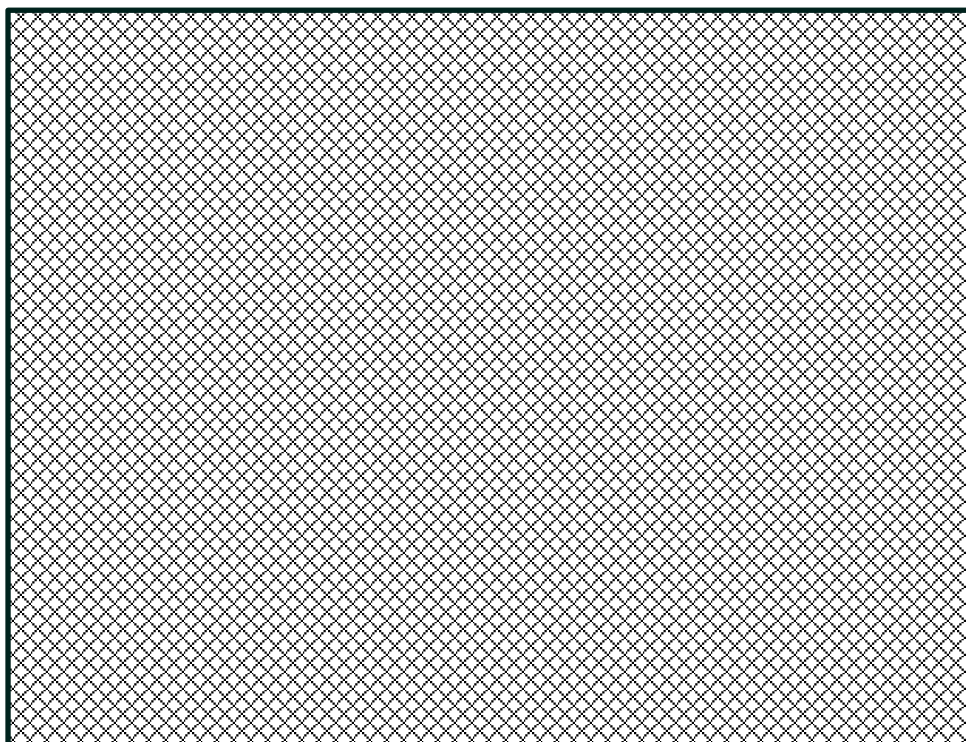
På baggrund af ansøgers MAIC, som er beskrevet i afsnit 2.4.1, estimeres en justeret hazard ratio. Derudover rapporteres også en ujusteret hazard ratio.

Til formålet er OS-data fra SCHOLAR-1 blevet digitaliseret. I den ujusterede analyse estimeres en HR for OS for epcoritamab overfor SOC på

████████████████████.

I ansøgers justerede analyse estimeres en HR for OS for epcoritamab vs. SOC på

████████████████████. Se Figur 7.

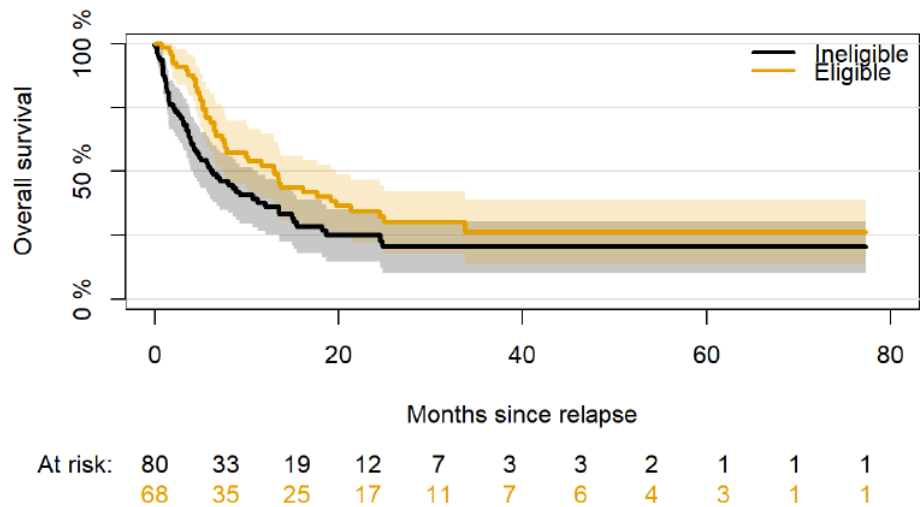


#### **Danske registerdata (Al-Mashhadi et al. 2023)**

Jf. afsnit 2.2.3 var der i det danske registerstudie af 3. linje DLBCL-patienter defineret en gruppe af patienter, der var egnet til at indgå i et klinisk studie. De havde en medianalder på 71 år og fik alle aktiv behandling (n=68). Her indgik 19 ud af 68 i kliniske studier, 12 ud af 68 modtog DHAP/GDP/ICE, 17 ud af 68 modtog lav-intensiv kemobehandling og 20 ud af 68 modtog anden behandling, der primært bestod af: IMiDs (e.g. lenalidomid), BTK-hæmmere, CNS-guided behandling og rituximab monoterapi. En større andel af de 19 patienter, der indgik i kliniske studier, har modtaget behandling med bispecifikke antistoffer.

I denne subpopulation af danske lymfompatienter var median OS 13 måneder. Den to-årige OS-rate var 34,5 % (95% CI: 22,3; 46,8). Se Figur 8.

I en anden sub-population af patienter (n=24, medianalder 66 år og i bedre almentilstand og med mindre sygdomsbyrde end gennemsnittet), der modtog kemoterapi med enten DHAP/ICE/GDP, var median OS 19,8 måneder (95 % CI: 10,7; NA). Den to-årige OS-rate var 49,3 % (95 % CI: 27,9; 70,7) [1].



**Figur 6. OS stratificeret ved studieegnethed. Patienter behandlet med BSC er ekskluderet fra analysen**

#### Medicinerådets vurdering af OS

Sammenligningen af effekt på OS er meget usikker pga. forskellene i studiedesign samt forskellen mellem studiepopulationerne i SCHOLAR-1 og EPCORE NHL-1. Derudover er der også væsentlig forskel mellem patienterne i SCHOLAR-1 og EPCORE NHL-1 (både justeret og ujusteret studiepopulation) overfor danske lymfompatienter i 3. linjebehandling. Se afsnit 2.3.1. Samtidig er den uforankrede indirekte sammenligning, som beskrevet i afsnit 2.4.1, baseret på en meget lille effektiv stikprøvestørrelse (ESS) ( $n \sim \blacksquare$ ), og derfor er effektestimaterne for OS fra den vægtede analyse meget usikre.

En naiv uforankret indirekte sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i SCHOLAR-1, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

#### Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende epcoritamab sammenlignet med SOC er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data fra EPCORE NHL-1, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger anvender KM-data fra EPCORE NHL-1 for patienter med DLBCL, der ikke tidligere har fået CAR-T-behandling ( $n=86$ ) til at ekstrapolere den samlede overlevelse for epcoritamab-armen. Til at ekstrapolere OS for patienterne i behandling med SOC i form af R-kemoterapi, benytter ansøger den justerede OS hazardratio (HR:  $\blacksquare$ ) fra MAIC-analysen til at modellere en OS-kurve, som ligger propotionalt under OS-kurven for epcoritamab-armen.

Ansøger tester antagelsen om *proportional hazards (PH)* mellem OS-data fra EPCORE NHL-1 for patienter med DLBCL og ingen tidligere behandling med CAR-T og OS-data for SOC fra SCHOLAR-1 vha. log-kumulative hazard-plots, Schoenfeld residualerne samt en Grambsch & Therneau-test. Ansøger vurderer samlet set pba. Grambsch & Therneau-testen, at antagelsen om PH ikke kan afvises på trods af, at en visuel inspektion af de log-kumulative hazard-plots og Schoenfeld residualerne ikke tyder på, at antagelsen om PH holder.



For at ekstrapolere de observerede OS-data fra EPCORE NHL-1 tester ansøger syv standard parametriske modeller, se Figur 3 i bilag 9.1. Baseret på statistisk fit passer lognormalfordelingen bedst. Ud fra hazard-plots passer eksponentialfordelingen med konstant hazard dårligst, men ingen af de andre kurver passer væsentligt bedre. Ved år to ligger alle standardparametriske modeller også tæt på de observerede data fra EPCORE NHL-1. Samlet vurderer ansøger, at log-normalfordelingen er den bedste kandidat til at ekstrapolere overlevelsen blandt de standardparametriske modeller.

### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

Antagelsen om proportional hazards kan ikke entydigt afvises, og det kan derfor være en rimelig antagelse at bruge en fast HR til at ekstrapolere OS for SOC-armen. Det er dog en stærk antagelse pba. den korte opfølgningstid og også før en eventuelt længerevarende remission viser sig i data. De log-kumulative hazard-plots og Schoenfeld residualerne indikerer, at der ikke er proportionale hazards. Endvidere har epcoritamab og SOC forskellige virkningsmekanismer.

Medicinerådet vurderer, baseret på OS-data fra SCHOLAR-1, Al-Mashhadi et al. 2023 og klinisk erfaring, at en større andel af patienterne kan anses som kureret, hvis de ikke får tilbagefald inden for tre år efter opstart af 3. linjebehandling. Dette vil vise sig som et plateau på OS-kurven. Derfor inkluderer Medicinerådets hovedanalyse en kureringsantagelse for at afspejle den væsentlige andel af patienter, som vurderes at blive langtidsoverlevende. Kurering er defineret ved, at den standardiserede mortalitetsratio i modellen efter tre år ligger 27 % over baggrunds dødeligheden jf. Jakobsen et al. Medicinerådet bemærker, at andelen af patienter, der bliver kureret i modellen er overestimeret, da samtlige patienter, anses som kurerede efter 3 år. Det havde derfor været mere retvisende, at kureringsantagelsen kun gjorde sig gældende for patienter, der har befundet sig i det progressionsfrie helbredsstadie i tre år. Medicinerådet udfører følsomhedsanalyser, hvor antagelsen om kurering fjernes, da der er usikkerhed omkring omfanget af kurering. Videre antager Medicinerådet, at patienter, der kan anses som værende kureret, vil seponere deres behandling. Denne antagelse er dog også usikker og undersøges derfor også i en følsomhedsanalyse i afsnit 3.6.2.

Der er stor usikkerhed forbundet med ekstrapoleringen af OS for epcoritamab ud fra ansøgers syv standard parametriske modeller. Efter det antagede kureringstidspunktet ved tre år ligger alle kurver tæt, hvorefter de begynder at adskille sig. Ud fra statistisk fit samt visuel inspektion af de udglattede hazard kurver, er det svært at udelukke nogen af kandidaterne. Medicinerådet opstiller scenarier, hvor OS-data for epcoritamab-armen ekstrapoleres med udgangspunkt i gamma-fordelingen og lognormal-fordelingen, for at afspejle usikkerheden om overlevelsen for epcoritamab-armen på lang sigt.

Ansøgers ekstrapolerede OS-kurve for SOC underestimerer OS både ift. det observerede OS data i SCHOLAR-1 og i særdeleshed sammenlignet med de danske registerdata i Al-Mashhadi et al. 2023, se Tabel 2. Ved år to er den modellerede overlevelseshastighed 8,9 % i ansøgers model, hvor tallet ligger på hhv. 20 % i SCHOLAR-1 og 34,5 % for studieegnede patienter (n=68) i Al-Mashhadi et al. 2023.

Jf. Medicinerådets vurdering af OS, så indikerer en naiv sammenligning af OS fra SCHOLAR-1 med danske registerdata, at OS er underestimeret i SCHOLAR-1 i forhold til en dansk baggrundsbefolkning, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse. Medicinerådet vælger derfor at anvende pseudo-IPD-data fra subpopulationen af studieegnede patienter (n=68) i Al-Mashhadi et al. til at ekstrapolere OS for komparator. Den studieegnede subpopulation var kendetegnet ved: ingen CNS-involvering ved tilbagefald, performance score (PS)  $\leq 2$  og ingen organ dysfunktion (se afsnit 2.2.3).



Sammenligningen er en simpel naiv sammenligning, hvor der ikke er justeret for forskelle ved baseline. Betydelige forskelle mellem studiepopulationen fra EPCORE NHL-1 og kohorten fra Al-Mashhadi et al. inkluderer bl.a.:

- Medianalder (64 vs. 71 år)
- Tidligere behandlinger (40 %  $\geq 3$  tidligere behandlinger vs. 96 % 2 tidligere behandlinger)

Dvs. patienterne i EPCORE NHL-1 er tungere behandlet og yngre end patienter fra den danske kohorte. I en tungt behandlet patientpopulation er den kliniske erfaring, at det er sværere at opnå et tumorrespons på ny behandling. Samtidig kan en tungt behandlet studiepopulation også betyde, at flere patienter har en mindre aggressiv sygdom, og at de derfor når at modtage flere behandlingslinjer.

Derudover er der en række baseline kovariater som ikke er tilgængelige fra det danske registerdata.

Rekonstrueret OS-data fra Al-Mashhadi et al. ekstrapoleres med standardparametriske modeller, se Figur 17 i bilag 8.4.

Ved to år er ekstrapoleret overlevelse mellem 33 og 40 %, hvor kurven med den loglogistiske fordeling viser en lavere overlevelse, mens kurverne med eksponentiel- og Weibull-fordelingen viser den højeste overlevelse. Efter tre år, når antagelsen om kurering indtræffer, ligger OS-raterne blandt modellerne på mellem 24 og 30 %.

Samlet set baserer Medicinrådet hovedanalysen på følgende fire scenarier, som skal afspejle usikkerhederne ved OS i den sundhedsøkonomiske analyse:

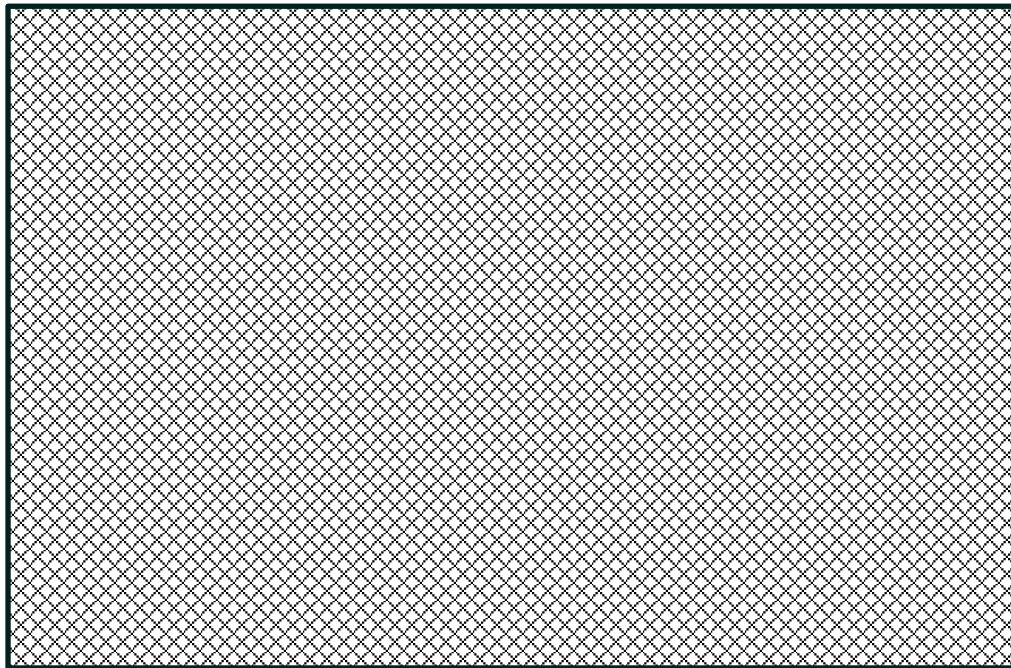
1. OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **lognormalfordelingen** og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **loglogistisk** fordeling
2. OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **gammafordelingen** og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **loglogistisk** fordeling
3. OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **lognormalfordeling** og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **generaliseret gamma** fordeling
4. OS-kurven for epcoritamab ekstrapoleres med **gammafordelingen** og OS-kurven for SOC ekstrapoleres med en **generaliseret gamma** fordeling

Scenarie 1 er det scenarie, som estimerer den højeste overlevelsesgevinst, hvorefter overlevelsesgevinsten er gradvist faldende op til scenarie 4.

I alle scenarierne estimeres der en QALY-gevinst under 1, hvorfor selv små ændringer i modelleringen af overlevelsen vil have betydning for ICER-estimerer.

Medicinrådets ekstrapoleringer og resultater fremgår af Figur 9 og Tabel 2.

Medicinrådet anvender derfor ikke ansøgers tilgang med udgangspunkt i MAIC-analysen til at ekstrapolere overlevelsen i den sundhedsøkonomiske analyse, men præsenterer ansøgers basecase resultater i bilag 8.7.



Figur 7. Observeret og ekstrapoleret OS-data for behandling med epcoritamab og SOC. Data fra Al-Mashhadi et al. [4] og EPCORE NHL-1 patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T behandling [5].

Tabel 2. Resultater for samlet OS fra observeret og modellerede data

	Median OS (måneder)	Gennemsnit OS (måneder)	1 års overlevelse	2 års overlevelse	10 års overlevelse	30 års overlevelse
<b>Epcoritamab</b>						
EPCORE NHL-1*	19,4	NA	57,4 %	43,2 %	NA	NA
Ansøgers model	17	54,9	58,6 %	43,3 %	14,8 %	1,0 %
MR-modeller	17-18	61-65	59-62 %	43 %	23-25 %	0 %
<b>SOC (R-kemo)</b>						
SCHOLAR-1	6,3	NA	28 %	20,0 %	NA	NA
Al-Mashhadi et al. 2023	13	NA	54,4 %	34,5 %	NA	NA
Ansøgers model	3,2	9,1	21,1 %	8,8 %	0,4 %	0 %





	Median OS (måneder)	Gennemsnit OS (måneder)	1 års overlevelse	2 års overlevelse	10 års overlevelse	30 års overlevelse
MR-modeller	12-13	49-57	53-55 %	34-37 %	18-21 %	0 %

\*patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T

### 2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. PFS kan være et surrogatmål for OS, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for den pågældende sygdom, behandling og behandlingslinje.

I EPCORE NHL-1 var PFS et sekundært effektmål og IRC-bedømt vha. Lugano-kriterier.

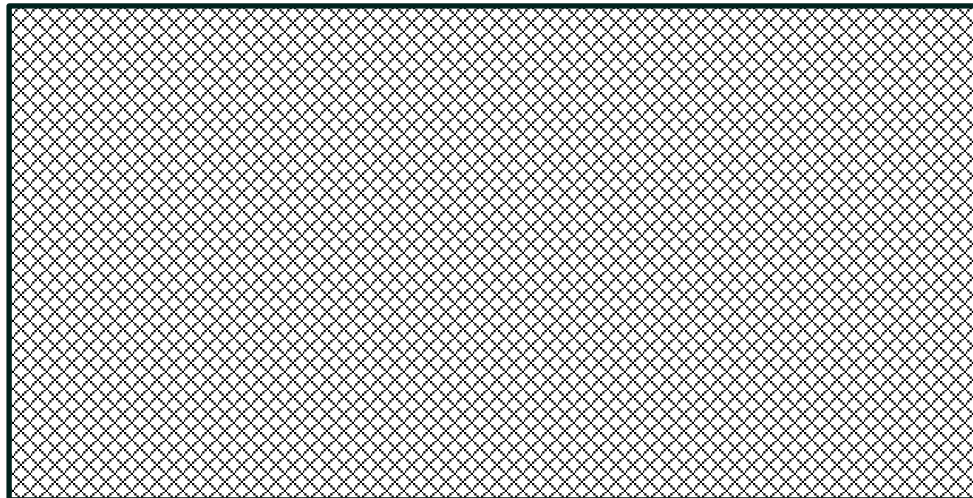
Ved dataskæring april 2023 og median opfølgningstid

[Redacted]

Den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) var

[Redacted]

PFS-raten var efter 6 måneder og efter 18 måneder.



[Redacted]

I SCHOLAR-1 er PFS ikke opgjort og derfor er der ingen observeret PFS-data for komparator.

#### Medicinrådets vurdering af PFS

Vurderingen er inkonklusiv i forhold til den relative effekt pga. manglen på observeret PFS-data for komparator.

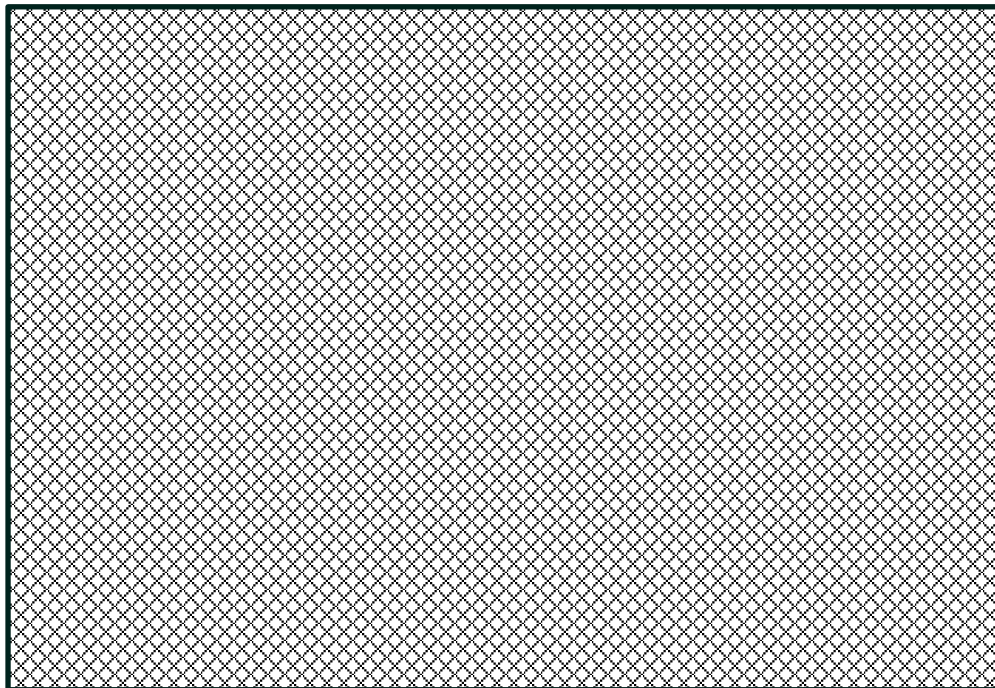
#### Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse, er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede progressionsfri overlevelsesdata fra EPCORE NHL-1.



Ligesom med OS anvender ansøger KM-data fra EPCORE NHL-1 for patienter med DLBCL og ingen tidligere behandling med CAR-T til at ekstrapolere PFS for epcoritamab-armen. Da PFS ikke er opgjort i SCHOLAR-1 har ansøger ikke foretaget en indirekte sammenligning for dette effektmål. I stedet antager ansøger, at hazardratioen mellem de to arme for PFS er den samme som i deres MAIC for OS - nemlig [REDACTED]. Ansøger mener pba. konsultation med klinikere, at det er plausibelt, at PFS følger OS proportionalt.

For at ekstrapolere det observerede PFS-data for epcoritamab-armen har ansøger testet syv standardparametriske modeller, se Figur 16 i bilag 8.2. Pba. statistisk fit, sammenligning af overlevelseshæfter samt visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver og deres hazards vælger ansøger en log-normalfordeling til at ekstrapolere PFS for epcoritamab, se Figur 11.



**Figur 8. Observeret og ekstrapoleret PFS-data for behandling med epcoritamab og SOC, data fra EPCORE NHL-1 patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T**

#### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS**

Ligesom OS-data er det PFS-data for epcoritamab, som indgår i modellen, meget usikkert. Desuden er der ikke data for komparator, som i stedet modelleres med en antagelse om, at hazardratioen mellem de to arme er den samme som for OS i ansøgers analyse. Ansøger kan derfor, i manglen på PFS-data for SOC, ikke teste antagelsen om proportional hazards.

Der kan pba. visuel inspektion samt statistisk fit ikke udelukkes nogen af de standardparametriske modeller til at ekstrapolere PFS for epcoritamab-armen. Medicinerådet anvender ansøgers valg af ekstrapolationsmodel med en lognormalfordeling for epcoritamab-armen, men hvor antagelsen om kurering efter tre år også gælder, se afsnit 2.4.2. Medicinerådet udfører dog en følsomhedsanalyse, hvor PFS-kurven ekstrapoleres med udgangspunkt i gamma-fordelingen, for at undersøge følsomheden af analysens resultater ved et lavere niveau af PFS.



For SOC-armen er der usikkerhed forbundet med, at hazardratioen ikke er estimeret for PFS, men blot er sat lig den i forvejen usikre hazardratio for OS. Der er heller ikke entydigt, at antagelsen om proportional hazards er opfyldt for OS (se afsnit 2.4.2), hvilket yderligere bidrager med usikkerhed. Tillige viste gennemgangen af OS, at OS for komparator formentlig underestimeres med ansøgers fremgangsmåde, hvilket heller ikke taler for at anvende hazardratioen for OS til PFS. Medicinrådet ændrer derfor ekstrapoleringen af PFS, så den ligger med en fast hazardratio ift. OS-kurven for SOC-armen. Medicinrådet anvender hazardratioen, som er brugt i vurderingen af lægemiddelet glofitamab, som er til samme indikation og blev vurderet af Medicinrådet 28. august 2024 [6]. Hazardratio i denne vurdering ligger på 0,65.

#### 2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet ved FACT-Lym

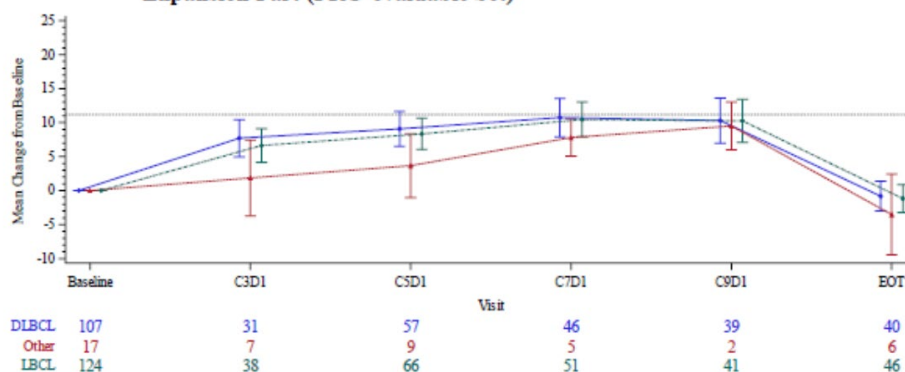
I EPCORE NHL-1 blev helbredsrelateret livskvalitet målt vha. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) (kun til januar 2022 dataskæring) og EQ-5D-3L, hvoraf EQ-5D gennemgås i afsnit 3.3

FACT-Lym er et sygdomsspecifikt livskvalitetsværktøj, som er opdelt i subskalaerne: fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og yderligere bekymringer. Spørgeskemaet er valideret til patienter med Non-Hodgkins lymfom [9], og har en total score der går fra 0 til 168 point, hvor en højere score indikerer en bedre livskvalitet.

Ansøger har opgjort resultater som gennemsnitlig forskel i total score fra baseline-måling til den 9. behandlingsserie og/eller behandlingsafslutning. Se Figur 12.

I fremgår, det at andelen der har besvaret FACT-Lym til og med 9. behandlingsserie eller behandlingsafslutning var >82 % - undtagen for C3D1 hvor 36 % fik besvaret spørgeskema.

**Figure 11-17 Mean Change from Baseline in FACT-Lym Total Score - aNHL Cohort, Expansion Part (PRO-evaluable Set)**



Abbreviations: aNHL = aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; C = Cycle; D = Day; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; LBCL = large B-cell lymphoma; PRO = patient-reported outcome.

Note: Horizontal reference line indicates minimum important difference (MID=11.2).

Data cutoff date: 31 Jan 2022

**Figur 9. Gennemsnitlig forskel fra baseline i FACT-Lym Total Score.**

#### Medicinrådets vurdering af FACT-Lym

Vurderingen af relativ effekt er inkonklusiv pga. manglen på observeret data for komparator.



## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra EPCORE NHL-1 er baseret på DLBCL-subpopulationen med dataskæring fra 21. april 2023 for (data on file) og derudover på hele LBCL-populationen med dataskæring fra 31. januar 2022 (offentliggjort) som sammenlignes med sikkerhedsdata fra de kliniske studier LY.12 og CORAL som begge indgår i SCHOLAR-1.

### DLBCL-subpopulationen med dataskæring fra 21. april 2023

I EPCORE NHL-1, oplevede i alt [redacted] personer grad 3/4 behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAEs). Se bilag 9.4. De mest almindelige var ( $\geq 5\%$ ):

Neutropeni [redacted], anæmi [redacted], COVID-19 13 [redacted], fald i neutrofile [redacted] og trombocytopeni [redacted].

Alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos [redacted] personer. Se bilag 9.4. De mest almindelige ( $\geq 2\%$ ) var:

Cytokine release syndrome (CRS) [redacted], COVID-19 [redacted], COVID-19 lungebetændelse [redacted], lungebetændelse [redacted], pleuraeffusion [redacted] samt sepsis, ICANS, febril neutropeni og feber hos [redacted], øvre luftvejsinfektion [redacted] personer.

### Dødsfald

Fatale TEAEs blev rapporteret hos [redacted] personer.

### Sammenligning af sikkerhedsdata EPCORE NHL-1 (dataskæring januar 2022) og SCHOLAR-1

Ansøger har lavet en naiv sammenligning af sikkerhedsdata fra EPCORE NHL-1 og LY.12. Se tabel i bilag 9.5.

I det kliniske studie CORAL var infektioner den mest almindelige alvorlige uønskede hændelse, med en hyppighed på 16 % i begge behandlingsarme.

### Uønskede hændelser af særlig interesse i EPCORE NHL-1to

Bivirkninger af særlig interesse (AESI) inkluderede *cytokine release syndrome* (CRS), *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) og klinisk tumorlysesyndrom (CTLS).

**Tabel 3. Oversigt over uønskede hændelser af særlig interesse (AESI)**

Uønskede hændelser af særlig interesse	Epcoritamab LBCL (N = 157)			
	Antal patienter med uønskede hændelser, N (%)	Grad 1 (n)	Grad 2 (n)	Grade $\geq 3$ (n)
CRS	78 (49,7%)	50 (31,8%)	24(15,3%)	4 (2,5%)
ICANS	10 (6,4%)	7(4,5%)	2(1,3%)	1(0,6%)
CTLS	2 (1,3%)			2(1,3%)



### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed for behandling med epcoritamab overfor SOC er vanskeliggjort pga. forskelle i studiedesign, studieopfølgning og studiepopulationer. Derudover er der ingen opgørelse af sikkerhed i det retrospektive observationelle studie SCHOLAR-1.

Bivirkningsprofilerne for epcoritamab og SOC er forskellige. Ansøgers resultater indikerer, at andelen af alvorlige uønskede hændelser kan være højere i EPCORE NHL-1 end i CORAL.

Medicinrådet vurderer, at det er bivirkningerne: CRS, ICANS og alvorlige infektioner, der er særligt klinisk relevante ved behandling med epcoritamab.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er meget stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie med et retrospektivt observationelt studie. Se afsnit 2.4.1. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra et klinisk studie og registerdata, som vanskeliggør sammenligningen, og prognostiske variable er udeladt ved ansøgers vægtning i den indirekte sammenligning. Den matchede population er markant yngre end patienter i dansk klinisk praksis.

SCHOLAR-1 er et multikohorte, retrospektivt observationelt studie, der består af både observationelle studier og kliniske forsøg og dermed med forskelle i opfølgning og definitioner studierne i mellem. Internt i SCHOLAR-1 er der væsentlige forskelle i effekt; fx var responsraten for patienter refraktære efter 2L-behandling eller senere 20 % til 21 % i de observationelle studier og 40 % i det kliniske forsøg CORAL.

Der er stor indirekthed ift. til danske patienter, da den vægtede studiepopulationen i EPCORE NHL-1 er yngre, har mindre komorbiditet og er i det hele taget højselekeret ift. danske patienter.

Sammenligningen af effekt på OS er meget usikker pga. ovennævnte forskelle i studiedesign samt forskellen mellem den vægtede studiepopulationerne i EPCORE NHL-1 og dansk klinisk praksis. Jf. afsnit 2.4.1 er den uforankrede indirekte sammenligning meget usikker og også baseret på en meget lille *effective sample size* (ESS) ( $n \approx \blacksquare$ ). Datagrundlaget tillader ikke, at der kan konkluderes på relativ effekt for helbredsrelateret livskvalitet.

En naiv sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i SCHOLAR-1, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med epcoritamab sammenlignet med kemoterapi i kombination med rituximab (SOC) til voksne patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) i 3. linje, som ikke før har fået behandling med CAR-T.



Ansøgers analyse er baseret på EPCORE NHL-1-studiet (epcoritamab) (patientleveldata for DLCBL-patienter, der ikke tidligere har modtaget CAR-T med data cut-off i [REDACTED]) og SCHOLAR-1-studiet (SOC). Ansøger anvender således data for PFS, OS og TTD som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.2, 2.4.3 og 3.2.1. Antallet af uønskede hændelser inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse for SOC-armen kommer fra NICE-vurderingen af polatuzumab vedotin kombineret med rituximab og bendamustin (Pola-BR) [7].

Ansøger inkluderer R-GemOX, R-DHAP og R-GDP som SOC-behandling.

#### **Medicinrådets vurdering**

Jf. afsnit 2.6 er der stor usikkerhed forbundet med datagrundlaget for den relative effekt, og der er derfor også betydelig usikkerhed forbundet med at estimere QALY-effekten. Medicinrådet undersøger derfor omkostningseffektiviteten af epcoritamab sammenlignet med SOC via de fire scenarier præsenteret i afsnit 2.4.2 som består af ekstrapoleret OS fra pseudo-IPD-data fra subpopulationen af studieegnede patienter (n=68) i Al-Mashhadi et al. samt PFS-data som beskrevet i 2.4.3. Medicinrådet anvender derfor ikke ansøgers tilgang, hvor der anvendes en fast HR fra den indirekte MAIC-analyse til at ekstrapolere OS og PFS.

### **3.1 Analyseperspektiv**

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger anvender en tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit var ca. 65,7 år ved studiestart i EPCORE NHL-1.

Omkostninger og effekt (QALY), der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 %. Modellen har en cykluslængde på fire uge, og ansøger benytter *half-cycle correction*.

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

Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv som ansøger. Medicinrådet justerer dog alderen i den sundhedsøkonomiske analyse til 71 år ved baseline, Jf. det danske RWE-studie af Al-Mashhadi et al., for at afspejle danske patienter, se afsnit 2.2.3.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede OS-kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Alle effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er dog fortsat baseret på det justerede studiedata fra EPCORE NHL-1, hvor patienterne i gennemsnit var [REDACTED] år ved studiestart, og generelt havde en bedre almentilstand end danske patienter, der er indiceret til behandlingen. Dog benytter ansøger ikke alderen fra det justerede studiedata i modellen, men antager, at patienterne er 65,7 år ved modellens start.

### **3.2 Model**

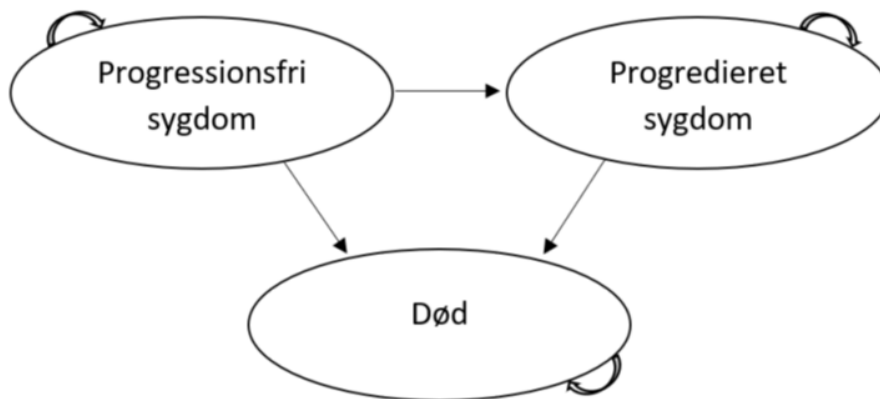
Ansøger har benyttet en *partitioned survival* model til at estimere de inkrementelle QALY'er og omkostninger forbundet ved behandling med epcoritamab sammenlignet med SOC.



Modellen består af tre helbredsstadier:

- Progressionsfri sygdom (PF): Alle patienter starter i det progressionsfrie sygdomsstadie, og modtager behandling med epcoritamab eller SOC.
- Progredieret sygdom (PD): Tumorprogression er identificeret, og 3. linje behandling antages afsluttet. Efterfølgende behandling påbegyndes for en andel af patienterne (se afsnit 3.4.5 vedr. efterfølgende behandling)
- Død.

I modellen starter alle patienter i det progressionsfrie stadie og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet progredieret sygdom (PD) undervejs, se Figur 13. Den tid, patienterne befinder sig i de enkelte stadier, estimeres ud fra ekstrapolerede PFS- og OS-kurver. Andel patienter i PFS-stadiet i en given cyklus bestemmes ud fra den ekstrapolerede PFS-kurve, mens andelen af patienter i stadiet død i en given cyklus bestemmes ud fra den ekstrapolerede OS-kurve. Andelen af patienter i PD-stadiet i en given cyklus er bestemt af forskellen mellem PFS- og OS-kurven, da det er patienter, hvis sygdom er progredieret, men som fortsat er i live. Valg af ekstrapolering af PFS og OS data er beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.2.



Figur 10. Modelstruktur

Tabel 4. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne behandling, PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Epcoritamab	2,8	3,2	5,2 - 5,5
SOC	2,1 - 2,5	2,1 - 2,5	4,2 - 4,8

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

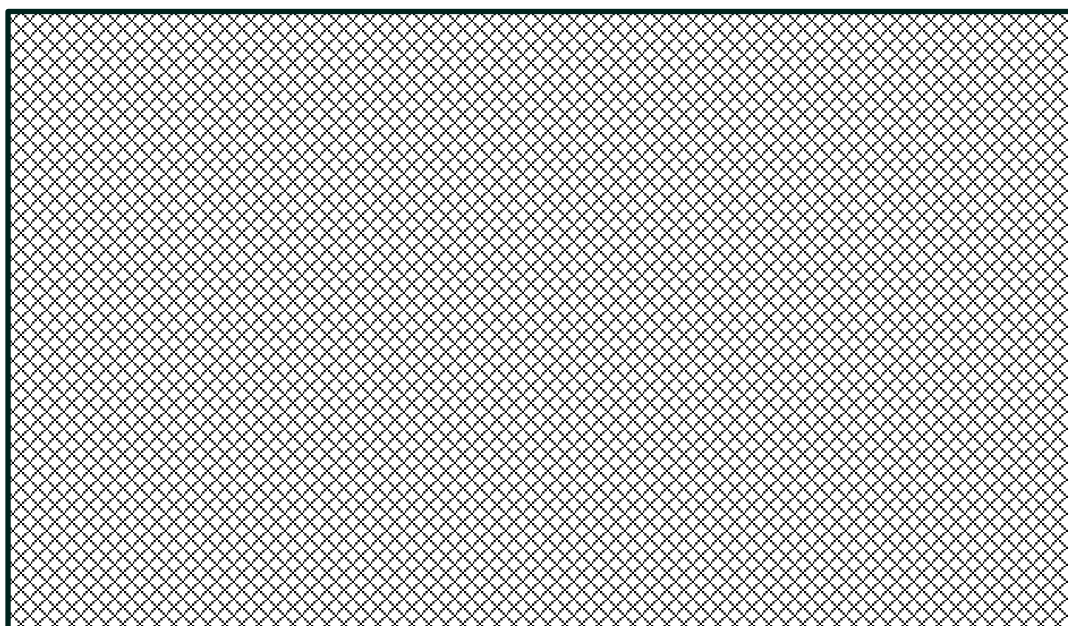
### 3.2.1 Behandlingsvarighed (TTD)

For at estimere behandlingsvarigheden af epcoritamab-armen ekstrapolerer ansøger TTD-data fra EPCORE NHL-1 for patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T. Ansøger anvender dog KM-data de første 32 måneder i modellen.



Ansøger tester syv standardparametriske modeller, se Figur 14. Ansøger anvender eksponentielfordelingen til at ekstrapolere behandlingsvarigheden. Selvom denne model passer dårligt med de plottede hazardrater, har det dårligste statistiske fit og ligger længst væk fra den observerede behandlingslængde efter 24 måneder, ligger ansøger vægt på, at dette er den eneste kandidat, som ligger under ansøgers ekstrapolerede PFS-kurve efter 15-20 år i modellen, se afsnit 2.4.3.

For SOC-armen antager ansøger, at behandlingslængden følger den ekstrapolerede PFS-kurve, da data for TTD ikke er opgjort i SCHOLAR -1. Behandling med R-kemoterapi bliver kun givet i de første 12 uger. Ansøgers modellerede behandlingslængde fremgår af Figur 14.



**Figur 11. Observeret og ekstrapoleret TTD-data for behandling med epcoritamab i ansøgers model, data fra EPCORE NHL-1 patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T. Korrigeret for baggrunds dødeligheden**

#### **Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers model afspejler sygdoms- og behandlingsforløbet for en kohorte af patienter med recidiverende eller refraktær (DLBCL), der opstarter behandling i 3. linje, men datagrundlaget, der informerer bevægelserne i modellen, er forbundet med usikkerhed, jf. Afsnit 2.6.

Ansøger har valgt den ekstrapoleringsmodel med kortest behandlingsvarighed blandt de præsenterede modeller. Det er dog ikke muligt entydigt at udelukke nogen af ekstrapolationsmodellerne baseret på tilgængelige data. Medicinrådet konstaterer, at den eksponentielle ekstrapoleringsfunktion, er den funktion, der visuelt og statistisk fitter det observerede data dårligst. Det er dog ikke muligt at vurdere, hvilken funktion der reelt virker mest plausibel. Da log-normalfordelingen har det bedste visuelle og statistiske fit, og Medicinrådet overordnet vurderer den som plausibel, anvender Medicinrådet log-normalfordelingen i hovedanalysen, men foretager følsomhedsanalyser, hvor hhv. eksponentialfunktionen og generalized gamma anvendes.





I dansk klinisk praksis forventer Medicinrådet ikke, at patienter i det progressionsfri-stadie fortsætter behandlingen med epcoritamab, hvis de ikke oplever relaps efter tre år. I den sundhedsøkonomiske analyse indsættes derfor en stopregel, hvor lægemiddel- og administrationsomkostningerne ifm. epcoritamab ophører efter tre år, samt at patienter, der ikke har oplevet relaps efter tre år forventes at være kureret.

Medicinrådet anvender desuden det ekstrapolerede data de første 32 måneder frem for KM-data.

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I EPCORE NHL-1-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), som beskrevet i afsnit 2.4.4 indsamlet hhv. via det sygdomsspecifikke mål FACT-LYM og det generiske mål EQ-5D-3L. Ansøger konverterer de indsamlede EQ-5D-3L-data til EQ-5D-5L via *reverse cross-walk*-metoden fra EuroQoL [8,9] og anvender derefter de danske præferencevægte. Nyttelværdierne er aldersjusterede, så de svarer til den danske befolkning, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Data anvendt til at udlede nyttelværdierne tager udgangspunkt i en undergruppe af det fulde EPCORE NHL-1-datasæt, hvor alle patienter indledningsvist blev behandlet med epcoritamab. Undergruppen blev begrænset til kun at omfatte patienter med DLBCL, som ikke tidligere har modtaget CAR-T og blev opgjort med et data-cut i [REDACTED]. Det resulterede i [REDACTED] mulige patienter, hvoraf der manglede data for [REDACTED] patienter for alle EQ-5D-3L indsamlingerne. Der blev således indsamlet [REDACTED] fulde EQ-5D-3L-besvarelser for [REDACTED] patienter.

EQ-5D-3L-data blev indsamlet på dag 1 i cyklus 1, 3, 5, 7, 9 (en cyklus var 28 dage) samt ved behandlingsopgør. Den gennemsnitlige difference mellem målingerne var [REDACTED] og mediadifferencen var [REDACTED].

Nyttelværdierne blev udledt vha. en lineær mixed model, hvor EQ-5D-3L-værdierne fra EPCORE NHL-1 var den afhængige variable. Ansøger har fittet forskellige modeller, hvor helbredsstadie (PF/PD), behandlingsstatus (i behandling eller ej) eller begge blev undersøgt som kovariater. Ansøger vurderede modellerne pba. AIC, BIC og plausibilitet, og endte med at benytte en model med helbredsstatus som koefficient.

Tabel 5. Ansøgers anvendte nyttelværdier

HRQoL	Gennemsnit [95 % KI]	Instrument	Præferencevægte
PF	[REDACTED]	EQ-5D-5L	Danske vægte [10]
PD	[REDACTED]	EQ-5D-5L	Danske vægte [10]

\* For at udlede nyttelværdien for helbredsstadiet PD bliver [REDACTED] trukket fra nyttelværdien i helbredsstadiet PD

#### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet er enig i ansøgers tilgang til HRQoL, men bemærker, at PD-stadiet er baseret på et lavt antal besvarelser. Derudover er datagrundlaget for beregning af nyttelværdier usikkert.



Medicinrådet har modtaget flere ansøgninger for lægemidler til behandling af patienter med DLBCL i 3. linje, der vurderes. For at undersøge robustheden af resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse vælger Medicinrådet at foretage en følsomhedsanalyse, med nytteværdier for helbredsstadierne PF og PD fra ansøgningen for loncastuximab. Nyttværdierne i ansøgningen for loncastuximab bygger også på EQ-5D-5L-værdier med danske præference vægte. HRQoL-data er indsamlet i det kliniske fase-II multi-center, open-label, single-arm studie af effekt og sikkerhed ved loncastuximab terisine byggende på 145 patienter med r/r DLBCL [11]. Nyttværdierne anvendt i Medicinrådets følsomhedsanalyse er hhv. [REDACTED] og [REDACTED] i det progressionsfrie og det progredierede stadie. Data blev indsamlet ved baseline, på dag 1 i cyklus 2-26 (cykluslængden var på 3 uger) og ved enden af behandling (op til 599 dage).

### 3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelser i den sundhedsøkonomiske analyse vedrørende omkostninger for behandling af patientgruppen med epcoritamab sammenlignet med SOC.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling samt patientomkostninger.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til behandling med epcoritamab, som har betydning for analysens resultat.

#### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Dosis og frekvens anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering i EPCORE NHL-1 for epcoritamab og produktresmuéerne for SOC, se afsnit 2.3.2, 2.3.3 og Tabel 6.

Doseringen af SOC afhænger af patientens kropsoverfladeareal (BSA). Ansøger anvender en BSA på 1,86 m<sup>2</sup> baseret på patientdata fra EPCORE NHL-1.

Ansøger inkluderer lægemiddelspildsomkostning for både epcoritamab og SOC. Det vil sige, at ansøger antager, at det ikke vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem patienterne, og den fulde omkostning for hætteglassene er derfor medregnet i analysen.

Ansøger har modelleret lægemiddelspildet ved at udregne fordelingen af pakningskombinationer ud fra en normalfordeling omkring patienternes gennemsnitlige BSA.

Ansøger anvender en relativ dosisintensitet (RDI) på [REDACTED] for epcoritamab pba. den observerede dosisintensitet i EPCORE NHL-1. Ansøger anvender en dosisintensitet på 100 % for SOC pba. input fra danske klinikere. Ansøger antager, at lægemiddelomkostningerne for SOC er en tredjedel af hhv. R-GemOX, R-DHAP og R-GDP.



**Tabel 6. Ansøgers antagelser om dosering i den sundhedsøkonomiske model**

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Kilde, RDI
Epcoritamab	Serie 1: 0,16 mg dag 1, 0,8 mg dag 8, 48 mg dag 15 og 22 over 28 dag Serie 2 og frem: 48 mg	■	Serie 1: dag 1, 8, 15 og 22 hver 4. uge Serie 2-3: 1, 8, 15 og 22 hver 4. uge Serie 6-9: dag 1 og 15 hver 4. uge Serie 10 og frem: dag 1 hver 4. uge	EPCORE NHL-1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	100 %	Dag 1 hver 3. uge	Produktresuméet samt input fra klinikere
Gemcitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup>	100 %	Dag 1 og 8 hver 3. uge	Produktresuméet samt input fra klinikere
Oxaliplatin	100 mg	100 %	Dag 1 hver 3. uge	Produktresuméet samt input fra klinikere
Dexamethason	40 mg	100 %	Dag 1-4 hver 3. uge	Produktresuméet samt input fra klinikere
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	100 %	Dag 1 hver 3. uge	Produktresuméet samt input fra klinikere
Cytarabin	2.000 mg/m <sup>2</sup>	100 %	Dag 1-2 hver 3. uge	Produktresuméet samt input fra klinikere

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

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 20 i bilag 8.9.1.

#### **3.4.2 Administrationsomkostninger**

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af epcoritamab og SOC på hospitalet for de subkutane og intravenøse behandlinger, på nær dexamethasone, der administreres oralt. Administrationerne følger frekvenserne i Tabel 6, og hver administration kræver et hospitalsbesøg. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.005 DKK (DRG 2023: 17MA98) [12].



### **Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger**

For administration af epcoritamab antager Medicinrådet, at første administration med 48 mg på dag otte i den første serie kræver en indlæggelse. Her anvendes DRG 2023-taksten for gruppen 17MA01 – ”Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år” på 44.770 DKK.

Medicinrådet antager, at lægemidlerne i de forskellige regimer under SOC gives under samme hospitalsforløb. For behandling med R-DHAP kræver én administration en indlæggelse jf. 2.3.3. Hver indlæggelse takseres med DRG 2023-taksten for gruppen 17MA01 – ”Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år” på 44.770 DKK.

### **3.4.3 Monitoreringsomkostninger**

På baggrund af konsultation med danske klinikere inkluderer ansøger omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder besøg hos onkolog, radiolog, alment praktiserende læge, scanninger samt blodprøver. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm, men varierer, alt efter hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i. Ansøger antager også, at hvis en patient stadig befinder sig i det progressionsfrie stadie efter tre år, så falder omkostningerne med 75 %. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger til forskellige laboratorieundersøgelser. De anvendte frekvenser og enhedsomkostninger fremgår af ansøgers ansøgning.

På baggrund af input fra danske klinikere er det blevet vurderet, hvor stor en andel af progredierede patienter, der skal have lavet forskellige ekstra undersøgelser og test. De input bruger ansøger til at regne en samlet engangsomkostning på 10.547 DKK ved progression.

### **Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger**

For de rutinemæssige monitoreringsomkostninger ændrer Medicinrådet frekvenserne af konsultation hos en onkolog samt CT-scanninger. Derudover fjerner Medicinrådet besøg hos patienternes alment praktiserende læge, da Medicinrådet vurderer, at patienterne i stedet har konsultationer hos en onkolog. Medicinrådet fjerner også PET-scanninger for patienter, der ikke er progredieret. Derudover ekskluderer Medicinrådet omkostninger til diverse laboratorieundersøgelser, da det antages at være inkluderet i DRG-taksten, se Tabel 7.

I forhold til monitoreringsomkostningerne ved progression ændrer Medicinrådet frekvenserne for EKG, MUGA-scanning, MR-scanning, knoglemarvsbiopsi samt tilføjer omkostninger forbundet med biopsi af tumor. Derudover ændres enhedsomkostningerne for EKG, til DRG-taksten 17MA98, se Tabel 8.

Medicinrådet fastholder antagelsen om, at omkostningerne til monitorering falder med 75 % efter 3 år, da Medicinrådet vurderer, at hyppigheden af kontrol falder over tid.

**Tabel 7. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse**

	Frekvens pr. år		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde, DRG 2023 [12]
	PF	PD		
Onkolog konsultation	4	12	2.005	17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Radiolog konsultation	4	2	1.713	30PR18: Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret
CT-skanning	4	2	2.440	30PR06: CT-scanning, kompliceret

**Tabel 8. Engangsmonitoreringsomkostninger forbundet med progression i Medicinrådets hovedanalyse**

	Andel af patienter	Enhedsomkostninger [DKK]	Kilde, DRG 2023 [12]
EKG	100 %	2.005	17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Test af hjertepumpefunktionen (MUGA-skanning)	5 %	3.823	30PR05: CT-scanning af hjertet med angiografi
PET-CT	100 %	3.488	36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G
MR-scanning	20 %	2.447	30PR02: MR-scanning, kompliceret
Knoglemarvsbiopsi	10 %	12.925	17PR01: Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse
Biopsi af tumor	33 %	5.484	05PR02: Nålebiopsi på kar el. lymfesystem

#### 3.4.4 Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis epcoritamab og SOC. Frekvensen af de uønskede hændelser for epcoritamab er taget fra EPCORE NHL-1, mens frekvensen af uønskede hændelser for SOC er taget fra NICE-vurderingen af polatuzumab vedotin kombineret med rituximab og bendamustin (Pola-BR) [7]. Her tages udgangspunkt i BR-armen, som en proxy for R-kemoterapi. Omkostningerne er inkluderet, hvis bivirkningerne var af grad 3-4 og forekom hos  $\geq 5$  % af patienterne i et af studierne eller hvis bivirkninger var af grad 1-2



og førte til indlæggelse, se afsnit 2.5. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Ansøger estimerer omkostninger på baggrund af DRG-takster, se Tabel 9.

**Tabel 9. Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	Epcoritamab, sandsynlighed for event	SOC, sandsynlighed for event	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde, DRG 2023 [12]
Anæmi	12,9%	17,9%	2.240	DRG 2023: 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Cytokinrelease-syndrom (CRS)	3,6%	0,0%	2.089	DRG 2023: 05MA08: Andre hjertesygdomme
Febrile neutropeni	2,9%	12,8%	38.209	DRG 2023: 16MA03: Granulo- og trombocytopeni
ICAN	2,9%	0,0%	12.043	DRG 2023: 21MA05: Forgiftning og toksisk virkning af lægemiddel, øvrige
Leukopeni	2,9%	7,7%	2.240	DRG 2023: 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Neutropeni	17,3%	33,3%	38.209	DRG 2023: 16MA03: Granulo- og trombocytopeni
Udslæt	0,0%	7,7%	2.005	DRG 2023: 17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Trombocytopeni	5,0%	23,1%	38.209	DRG 2023: 16MA03: Granulo- og trombocytopeni

#### **Medicinrådets vurdering af omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser**

Datagrundlaget vedr. sikkerhed er meget usikkert som beskrevet i afsnit 2.5 og 2.6. Dog vurderer Medicinrådet, at omkostninger til bivirkninger ikke har afgørende betydning i forhold til resultatet af analysen, hvorfor Medicinrådet benytter ansøgers antagelser vedrørende omkostninger til bivirkninger.



### 3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter progression tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje, og ansøger antager, at alle patienter modtager efterfølgende behandling baseret på konsultation af klinikere. Omkostningerne til efterfølgende behandling bliver tilskrevet patienterne i modellen i hver cyklus, når patienterne bevæger sig fra PF-stadiet til PD-stadiet eller død.

Omkostningerne til efterfølgende behandling er beregnet som et vægtet gennemsnit af alle de efterfølgende behandlinger ganget med pris og antallet af administrationer pr. behandlingsforløb. Ansøger anvender differentierede andele af patienter, der modtager hver af de forskellige efterfølgende behandlinger, i de to arme. Andelene, der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger, er baseret på inputs fra en dansk klinisk ekspert. Ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling fremgår af Tabel 21 i bilag 8.9.2.

#### Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet justerer frekvenserne for efterfølgende behandling til, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer, at ansøger ikke anvender de korrekte takster for autolog og allogen stamcelle transplantation, og derfor ændres enhedsomkostningerne for disse til DRG-taksterne for grupperne 26MP22 og 26MP23 (DRG 2023).

Medicinerådet antagelser om efterfølgende behandling fremgår af Tabel 10.

**Tabel 10. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyser**

Efterfølgende behandling	Andel af patienter		Enhedsomkostninger	Kilde, DRG 2023 [12]
	Epcoritamab	SOC		
Andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling	60,0%	60,0%		
R-kemoterapi	26,0 %	26,0 %	■ + 2.005 (4 administrationer per forløb)	Gennemsnitlige lægemiddelomkostninger pr. cyklus for R-GemOX, R-DHAP og R-GDP + DRG-taksten for 17MA98
Palliativ behandling	0,0 %	0,0 %	2.005	17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Strålebehandling	15,0 %	15,0 %	2.230 (6 administrationer per forløb)	27MP08: Konventionel strålebehandling
Autolog SCT	8,0 %	8,0 %	67.946	26MP22: Allogen stamcelletransplantation
Allogen SCT	6,0 %	6,0 %	768.062	26MP23: Tilstand med allogen knoglemarvstransplantation



Efterfølgende behandling	Andel af patienter		Enhedsomkostninger	Kilde, DRG 2023 [12]
	Epcoritamab	SOC		
CAR-T	5,0%	5,0 %	3.398.337	26MP21: Behandling med CAR-T celleterapi

R-kemoterapi = Kemoterapi som indeholder rituximab.

### 3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet samt patienttid brugt på uønskede hændelser og efterfølgende behandling og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Frekvenserne af de forskellige hospitalsbesøgene følger frekvenser, som er beskrevet i afsnit 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4 og 3.4.5.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149,2 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [13].

Antagelserne om patienttid i ansøgers hovanalyse ved de forskellige administrationer og monitoreringsbesøg på hospitalet fremgår af Tabel 22 i bilag 8.9.3.

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Behandling med R-DHAP administreres over 3 dage jf. afsnit 2.3.3. Patienttiden til denne behandling ændres derfor til 72 timer. Behandling med R-GDP og GemOx forventes at tage hhv. 10 og 2 timer, som også ændres i Medicinrådet hovedanalyse.

Medicinrådet fjerner patientomkostninger relateret til uønskede hændelser og efterfølgende behandling.

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

Medicinrådet har foretaget ændringer fra ansøgers oprindelige analyse til Medicinrådets analyse. Ændringerne er listet i Tabel 11.

**Tabel 11. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Ekstrapolering af OS for SOC	MAIC-analyse pba. EPCORE-NHL-1 og SCHOLAR-1	Fire scenarier pba. data fra Al-Mashhadi et al.	Afsnit 2.4.2
Startalder i modellen	65,7	71	Afsnit 3.1
Kurering	Kurering medtaget	Kurering ikke medtaget	Afsnit 2.4.2
Stopregel ved kurering	Ingen	Medtaget efter 3 år	Afsnit 3.2.1





Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Ekstrapolationsmodel til TTD	Ekspolential, KM-kurven anvendes de første 32 mdr.	Lognormal, KM-kurven anvendes ikke de første 32 mdr.	Afsnit 3.2.1
Administrationsomkostninger	Se afsnit	Se afsnit	Afsnit 3.4.2
Monitoreringsomkostninger	Se afsnit	Se afsnit	Afsnit 3.4.3
Efterfølgende behandling	Se afsnit	Se afsnit	Afsnit 3.4.5
Patientomkostninger	Se afsnit	Se afsnit	Afsnit 3.4.6
Antal patienter i budgetkonsekvensanalysen	41	21	Afsnit 4

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem epcoritamab og SOC er ca. [REDACTED] DKK på tværs af de fire scenarier, mens QALY-gevinsten er mellem ca. 0,24 og 0,77 QALY (0,3 og 1,3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) for scenarie 1-4 på mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. QALY.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 1.000.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på mellem ca. 1.300.000 og 4.000.000 i scenarie 1 til 4.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser for de fire scenarier er præsenteret i Tabel 12 og Tabel 13.

QALY-gevinsten er drevet af en overlevelsesgevinst ved brug af epcoritamab, men der er meget stor usikkerhed om størrelsen på overlevelsesgevinsten, hvilket afspejles i de fire scenarier Medicinrådet har valgt at tage udgangspunkt i. Da QALY-gevinsten i alle scenarier er relativ lav, vil selv små forskelle i de inkrementelle QALY på tværs af scenarierne have stor indflydelse på den estimerede ICER. Der er ikke væsentlig usikkerhed forbundet med at estimere de inkrementelle omkostninger, som er drevet af lægemiddelomkostningerne til epcoritamab.

**Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Epcoritamab	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	84.632	58.648 -61.505	23.127 - 25.984
Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser	10.407	27.168	-16.761
Monitoreringsomkostninger	95.182 – 103.466	89.829 – 97.574	(-2.392) – 13.637
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	50.042 - 52.412	50.094 - 54.394	(-4.352) - 2.318
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	5,1 - 5,5	4,1 - 4,7	0,3 - 1,4
<b>Totale QALY</b>	<b>3,1 - 3,3</b>	<b>2,6 - 2,9</b>	<b>0,2 - 0,8</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 740.759 - 2.795.041 DKK
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.284.185 - 4.059.906 DKK
	Beregnet med SAIP: ■



**Tabel 13. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse oversigt over scenarierne, diskonterede tal**

Scenarier (epcoritamab ekstrapoleres med, SOC ekstrapoleres med)	Inkrementelle omkostninger	Gevinst i leveår	QALY-gevinst	ICER
Scenarie 1 (Lognormal, logistisk)	■	1,34	0,77	■
Scenarie 2 (Gamma, loglogistisk)	■	0,98	0,59	■
Scenarie 3 (Lognormal, generaliseret gamma)	■	0,71	0,42	■
Scenarie 4 (Gamma, generaliseret gamma)	■	0,35	0,24	■

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget, der ligger til grund for den sundhedsøkonomiske analyse forsøges håndteret i de fire forskellige scenarier. Medicinrådet præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyse, som baseres på Medicinrådets hovedanalyse i form af de fire scenarier, se Tabel 14.

Resultaterne er især følsomme over for ændringer i modellen, som påvirker den estimerede QALY-gevinsten, da denne ligger på et relativt lavt niveau. Dermed vil selv relativt små absolutte ændringer i QALY have stor indflydelse på ICER-estimerne.

Resultaterne er også følsomme over for en ændring i antagelsen om behandlingstop af epcoritamab ved tre år. I denne følsomhedsanalyse stiger de inkrementelle omkostninger med ca. ■.

I en følsomhedsanalysen hvor antagelsen om kurering fjernes ligger ICER-spændet på mellem ca. ■ og ■ i scenarie 1 til 3, og hvor der estimeres et QALY-tab i scenarie 4.



**Tabel 14. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			0,24 - 0,77	■	■
Antagelse om kurering	Antagelsen om kurering ved 3 år fjernes	Usikkerhed om omfanget af langtidsoverlevende	0,2 – 0,82*	■	■
Antagelse om stopregel	Antagelse om stopregel for epcoritamab ved 3 år fjernes	Usikkerhed om patienter vil fortsætte på behandling efter 3 år	0,24 - 0,77	■	■
Ekstrapolering af TTD for epcoritamab	OS for epcoritamab ekstrapoleres under antagelse om en <b>eksponentielfordeling</b>	Usikkerhed om behandlingens længden	0,24 - 0,77	■	■
Ekstrapolering af TTD for epcoritamab	OS for epcoritamab ekstrapoleres under antagelse om en <b>generaliseret gammafordeling</b>	Usikkerhed om behandlingens længden	0,24 - 0,77	■	■
Nytteværdier sættes til nytteværdierne for LOTUS-2 (loncastuximab)	Nytteværdierne sættes til ■ i det progressionsfrie stadie og ■ i det progredierede stadie	Usikker om nytteværdierne er repræsentative i en dansk kontekst	0,24 - 0,76	■	■
Ekstrapolering af PFS for epcoritamab	PFS for epcoritamab ekstrapoleres under antagelse om en <b>gammafordeling</b>	Usikkerhed om PFS	0,22 – 0,76	■	■

\*Indeholder kun resultater fra scenarie 1-3. I scenarie 4 krydser OS-kurvene for epcoritamab og SOC, når antagelsen om kurering fjernes, hvilket giver en negativ OS-gevinst. ICER'en i dette scenarie er derfor ikke defineret.



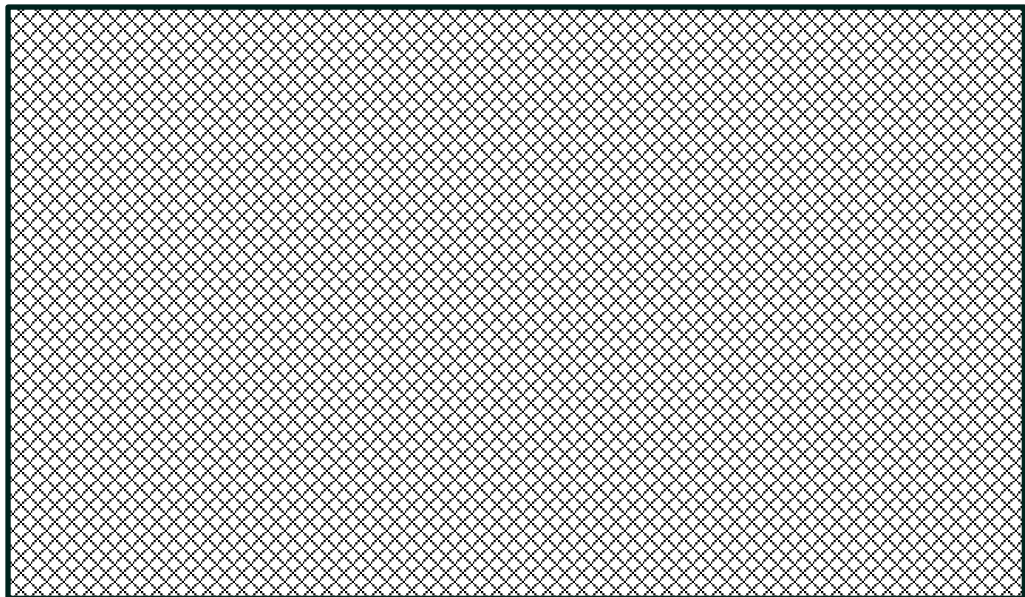
### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

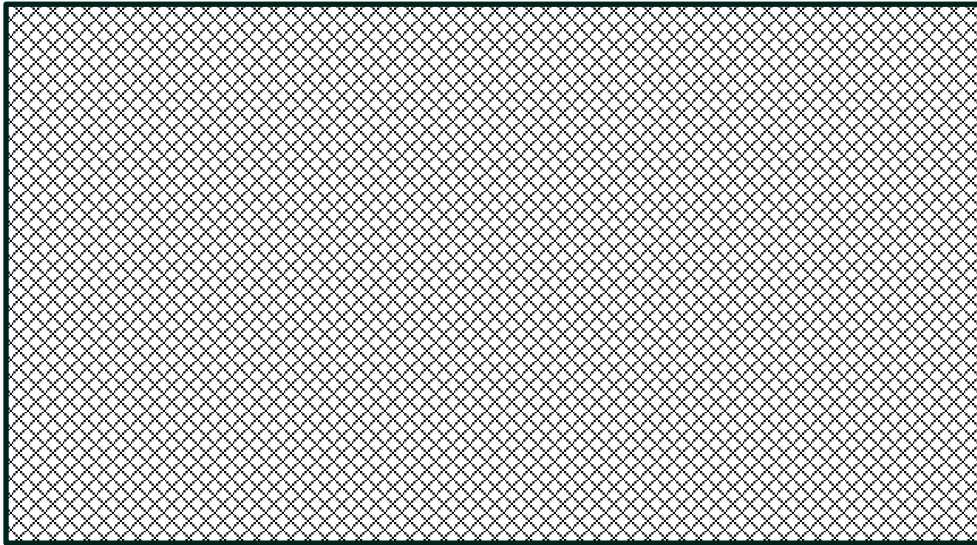
I Medicinrådets PSA inkluderes blandt andet centrale parametre som alder, overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, relativ dosisintensitet, monitoreringsfrekvens samt andel af patienter med de forskellige monitoreringsbesøg og efterfølgende behandlinger.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 15. Det fremgår, at hovedparten af simulationerne estimerer en inkrementel QALY mellem -1 og 2 med inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] til [redacted] DKK. Der er en positiv sammenhæng mellem QALY-gevinstens størrelse og de inkrementelle omkostninger. Der ses en væsentligt større spredning på tværs af QALY-gevinsterne end ved omkostningerne. Den forholdsvis lave spredning i omkostningerne skyldes, at omkostningerne særligt er drevet af lægemiddelomkostningerne. Overordnet set, viser figuren usikkerheden i overlevelsesgevinsten af epcoritamab med et bredt spænd på QALY-gevinsten og flere simulationer med en negativ QALY-gevinst.

Figur 16 præsenterer sandsynligheden for at epcoritamab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Medicinrådets hovedanalyse.



**Figur 12. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem epcoritamab og SOC, scenarie 1-4**



**Figur 13. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at epcoritamab er omkostningseffektiv, scenarie 1-4**

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerhederne i datagrundlaget.

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 41 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med epcoritamab i dag. Ansøger har videre antaget, at markedsoptaget af epcoritamab ved en anbefaling vil være 10 % i år et stigende til 70 % i år fem.

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinerådet estimerer, at der er 21-22 patienter pr. år, der forventes at være kandidater til behandling med epcoritamab til den pågældende indikation.

**Tabel 15. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år**

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales				



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epcoritamab	2	8	12	15	15
SOC	19	13	10	7	7
<b>Anbefales ikke</b>					
Epcoritamab	0	0	0	0	0
SOC	21	21	22	22	22

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret antallet af patienter i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af epcoritamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 16.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 10,4 mio. DKK i år 5.

**Tabel 16. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 5. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe, DLCBL. Diffust storcellet B-celle lymfom, version 2. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.lymphoma.dk>
2. Br J Haematol - 2023 - AL-Mashhadi\_supplementary.
3. Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology*. 2011;2011(1):498–505.
4. AL-Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P, Gang AO, Thorsteinsson A, Rasoul K, et al. Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2024;204(3):839–48.
5. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *JCO*. 2023;41(12):2238–47.
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. glofitamab til behandling af diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) [internet]. 2024 8. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/g/glofitamab-columvi-diffust-storcellet-b-cellelymfom-dlbcl>
7. National Institute for Health and Care Excellence. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (TA649). 2022. (NICE technology appraisal guidance 649).
8. R Core Team (2021) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. <https://www.R-project.org>.
9. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Soft* [internet]. 2015 [citeret 3. februar 2025];67(1). Tilgængelig fra: <http://www.jstatsoft.org/v67/i01/>
10. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
11. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(6):790–800.
12. Sundhedsdatastyrelsen. DRG 2023 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/drg>
13. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2024.





## 6. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand	Indstillet af
Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland (repræsenterer også Region Midtjylland som medlem)
Medlemmer	Udpeget af
Paw Jensen* <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Brændstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Rasmus Bo Dahl-Sørensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Dorte Mægaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Pernille Sindal Blohm <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kenneth Thomsen <i>Læge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Marianne Rosenkrantz Segelcke Ifversen* <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Jørn Søllingvraa <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



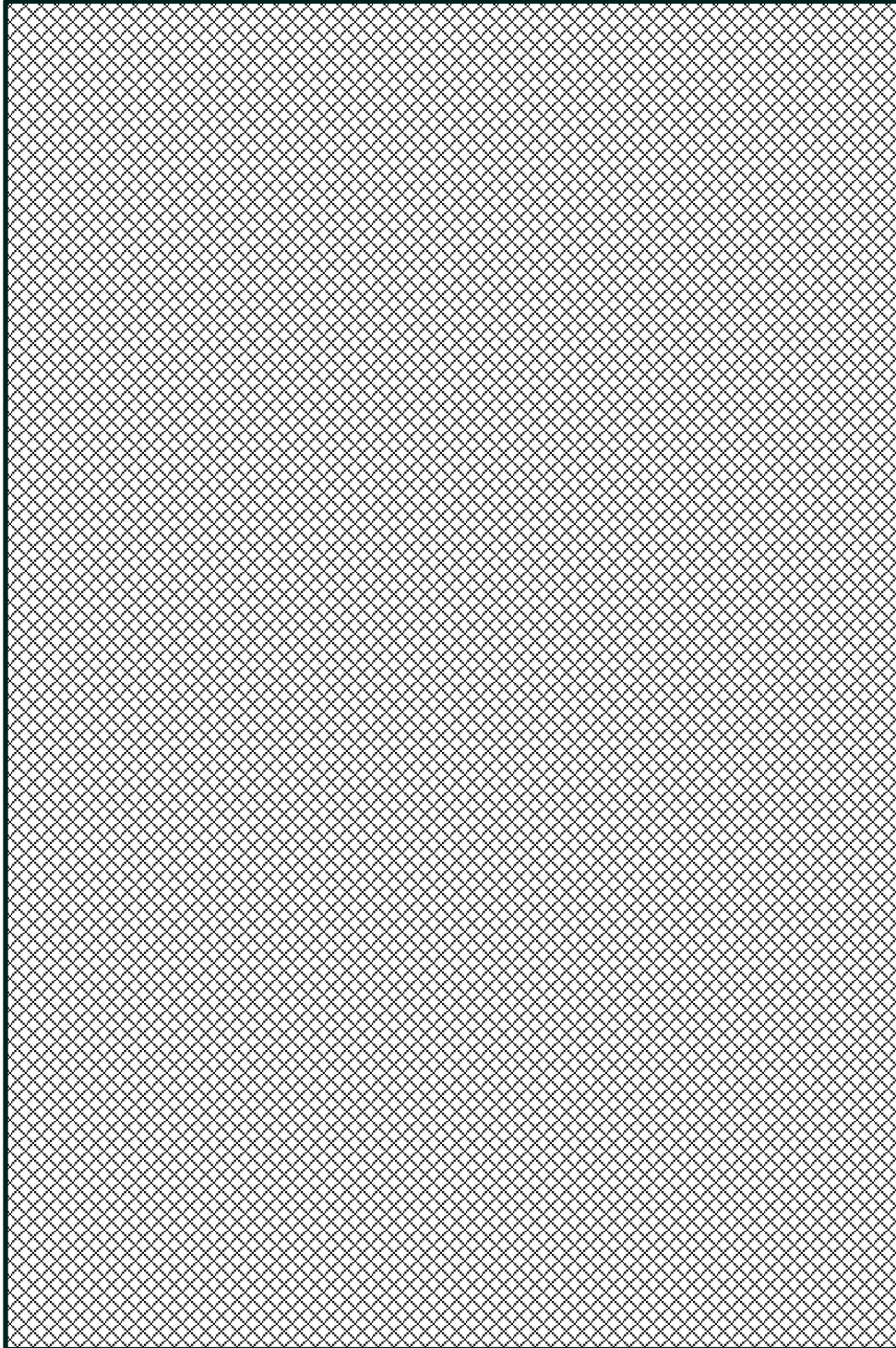
## 7. Versionslog

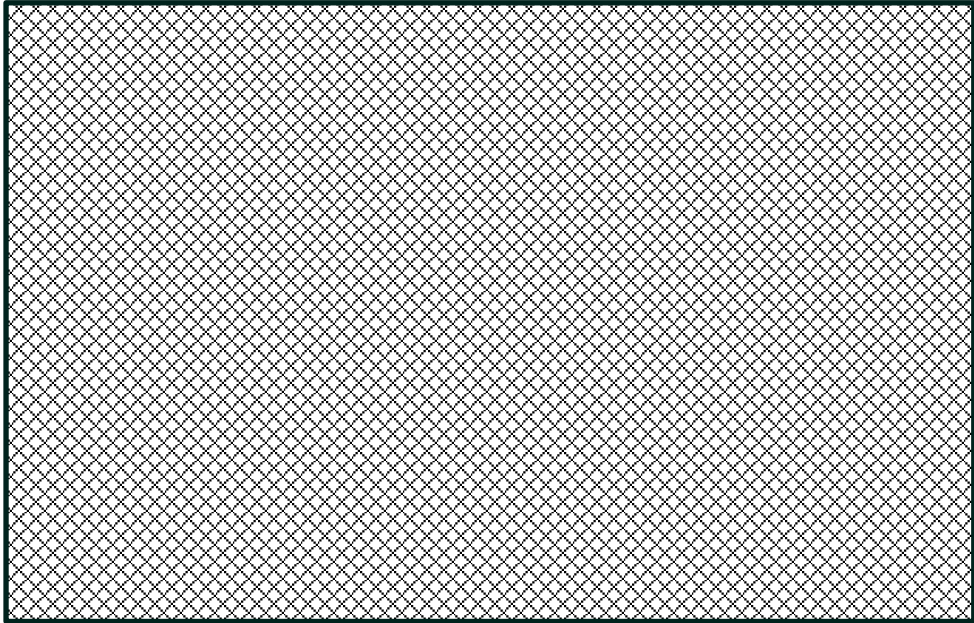
Version	Dato	Ændring
1.0	26. marts 2025	Godkendt af Medicinrådet.



# 8. Bilag

## 8.1 Baselinekarakteristika







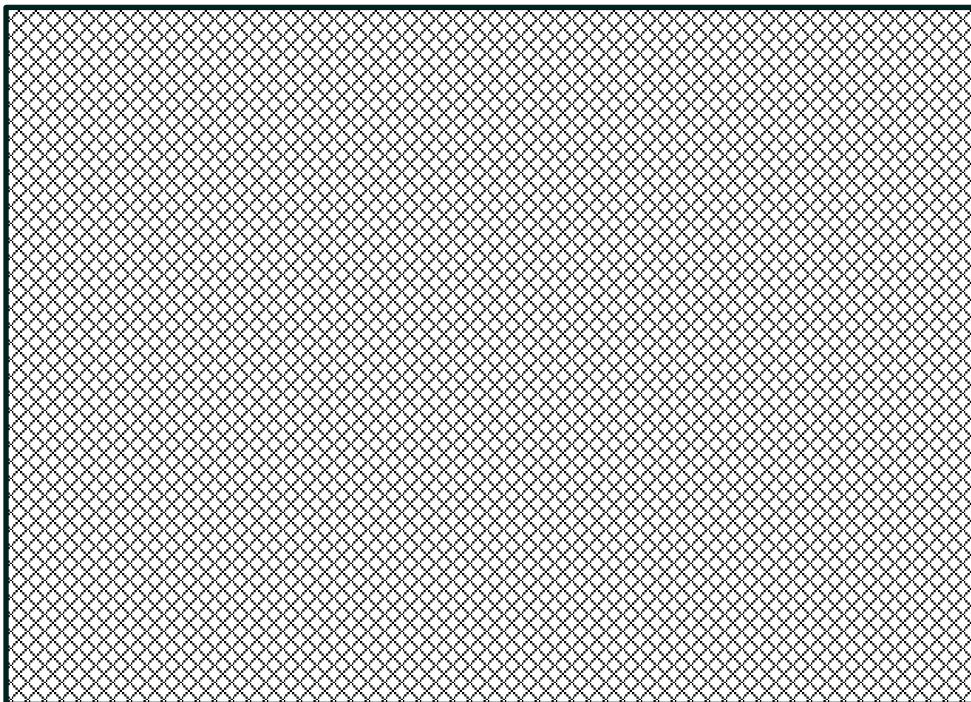
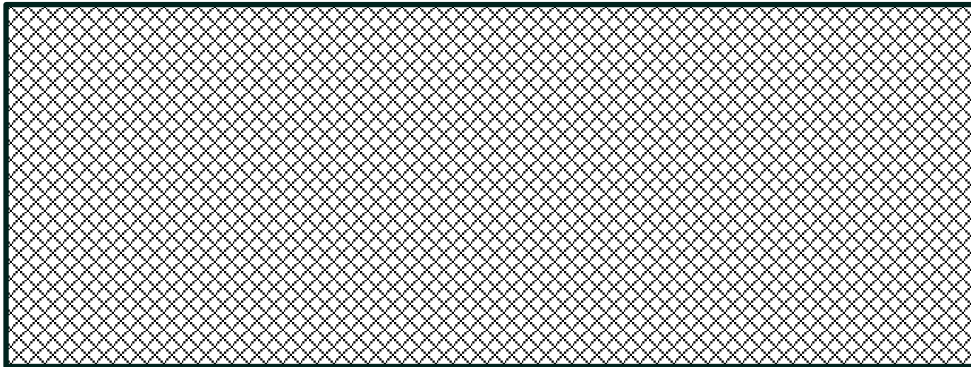
## 8.2 Baselinekarakteristika fra Al-Mashhadi et al.

TABLE 1 Demography and clinicopathological information at the time of index-line treatment for 189 R/R DLBCL patients.

	All patients (n = 189)	DHAP/ICE/GDP (n = 24)	BSC (n = 37)	Clinical trial (n = 25)	Low-intensive chemo (n = 42)	Other treatments (n = 61)
Age, median (range)	71.0 (20.0–90.0)	66.0 (20.0–81.0)	76.0 (47.0–87.0)	69.0 (42.0–80.0)	71.0 (50.0–90.0)	72.0 (44.0–90.0)
Months since diagnosis	20.5 (2.6–107.4)	13.8 (3.2–89.4)	18.5 (4.9–83.0)	24.2 (6.9–75.0)	19.8 (4.9–84.5)	21.7 (2.6–107.4)
Months since prev. line	5.9 (0.5–61.0)	3.4 (1.3–36.8)	5.4 (0.5–50.7)	6.0 (1.1–55.3)	6.1 (0.5–47.2)	6.7 (0.7–61.0)
Ann Arbor stage, n (%)						
I–II	51 (27.0)	4 (16.7)	6 (16.2)	5 (20.0)	8 (19.0)	28 (45.9)
III–IV	124 (65.6)	19 (79.2)	23 (62.2)	19 (76.0)	33 (78.6)	30 (49.2)
Unknown	14 (7.4)	1 (4.2)	8 (21.6)	1 (4.0)	1 (2.4)	3 (4.9)
Performance status, n(%)						
0–1	88 (46.6)	14 (58.3)	7 (18.9)	22 (88.0)	18 (42.9)	27 (44.3)
2–4	56 (29.6)	3 (12.5)	25 (67.6)	0 (0.0)	11 (26.2)	17 (27.9)
Unknown	45 (23.8)	7 (29.2)	5 (13.5)	3 (12.0)	13 (31.0)	17 (27.9)
B symptoms, n (%)						
Yes	30 (15.9)	1 (4.2)	8 (21.6)	2 (8.0)	9 (21.4)	10 (16.4)
No	117 (61.9)	17 (70.8)	17 (45.9)	23 (92.0)	22 (52.4)	38 (62.3)
Unknown	42 (22.2)	6 (25.0)	12 (32.4)	0 (0.0)	11 (26.2)	13 (21.3)
Extra-nodal sites, n (%)						
0	60 (31.7)	10 (41.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	15 (35.7)	17 (27.9)
1	66 (34.9)	9 (37.5)	13 (35.1)	6 (24.0)	10 (23.8)	28 (45.9)
>1	53 (28.0)	4 (16.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	17 (40.5)	14 (23.0)
Unknown	10 (5.3)	1 (4.2)	6 (16.2)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
LDH, n (%)						
Normal	73 (38.6)	9 (37.5)	9 (24.3)	11 (44.0)	16 (38.1)	28 (45.9)
Elevated	108 (57.1)	14 (58.3)	22 (59.5)	14 (56.0)	26 (61.9)	32 (52.5)
Unknown	8 (4.2)	1 (4.2)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
IPI, n (%)						
0–2	87 (46.0)	15 (62.5)	6 (16.2)	15 (60.0)	15 (35.7)	36 (59.0)
3–5	98 (51.9)	9 (37.5)	27 (73.0)	10 (40.0)	27 (64.3)	25 (41.0)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CNS involvement, n (%)						
No	153 (81.0)	20 (83.3)	24 (64.9)	25 (100.0)	41 (97.6)	43 (70.5)
Yes	32 (16.9)	4 (16.7)	10 (27.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	17 (27.9)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Histology, n (%)						
DLBCL	95 (50.3)	10 (41.7)	12 (32.4)	19 (76.0)	25 (59.5)	29 (47.5)
HGBL	7 (3.7)	2 (8.3)	1 (2.7)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
Not repeated at index*	87 (46.0)	12 (50.0)	24 (64.9)	4 (16.0)	17 (40.5)	30 (49.2)
Index treatment line, n (%)						
Third	182 (96.3)	24 (100.0)	33 (89.2)	25 (100.0)	41 (97.6)	59 (96.7)
Fourth	5 (2.6)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.6)
Fifth	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seventh	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Refractory to prior line, n (%)						
No	46 (24.3)	3 (12.5)	9 (24.3)	6 (24.0)	12 (28.6)	16 (26.2)
Yes	143 (75.7)	21 (87.5)	28 (75.7)	19 (76.0)	30 (71.4)	45 (73.8)
2-year OS (95% CI)	25.1 (18.5–31.7)	49.3 (27.9–70.7)	5.4 (0.0–12.7)	27.7 (7.4–48.0)	21.5 (8.2–34.8)	28.6 (16.5–40.6)
Median OS (months)	5.8 (4.6–7.8)	19.8 (10.7-NA)	1.2 (0.8–1.7)	13.5 (7.3–21.3)	6.0 (3.5–9.9)	6.7 (4.3–13.5)
2-year PFS (95% CI)	11.7 (6.8–16.7)	17.4 (0.5–34.3)	5.4 (0.0–12.7)	13.7 (0.0–30.0)	10.6 (0.9–20.4)	13.0 (4.2–21.8)
Median PFS (months)	2.8 (2.0–3.2)	2.9 (1.1–9.3)	1.2 (0.8–1.7)	3.3 (2.8–5.2)	2.8 (2.0–4.2)	3.4 (1.9–4.4)

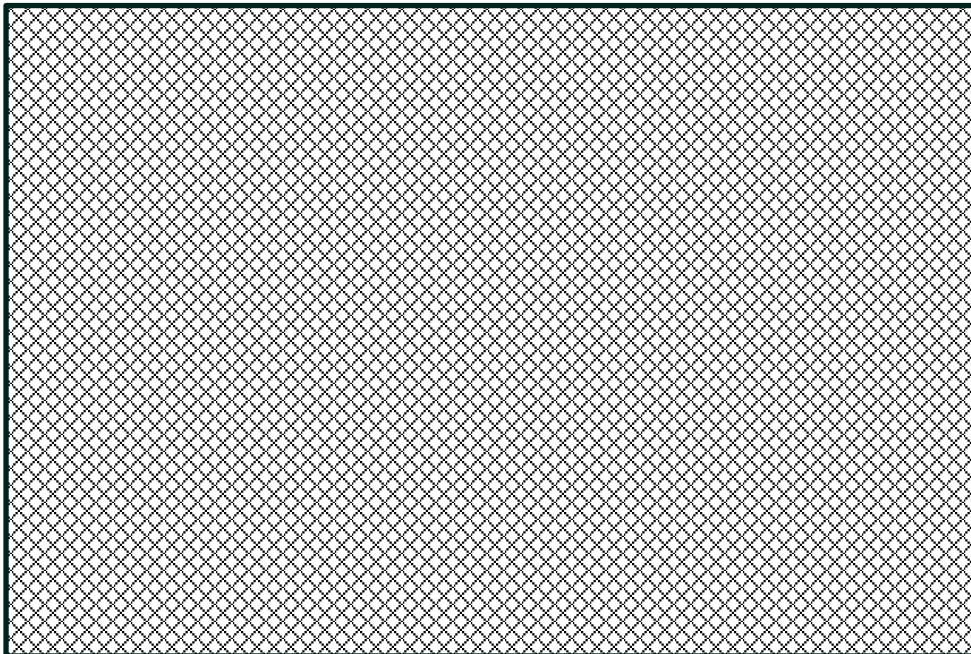
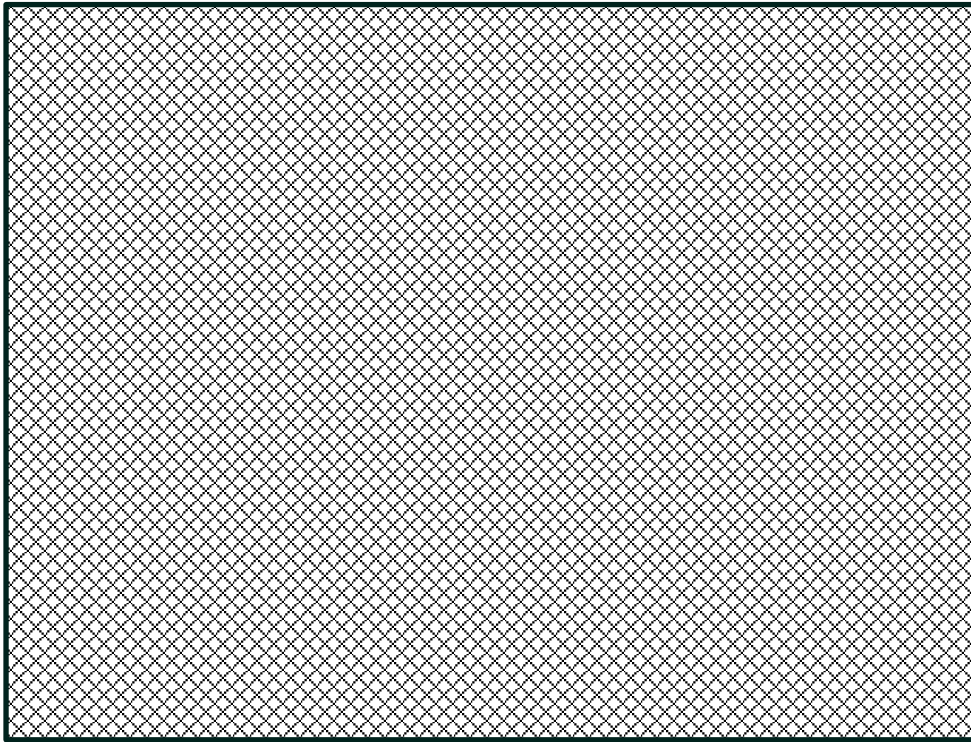


### 8.3 Baselinekarakteristika før og efter vægtning (MAIC)





#### 8.4 Oversigt over bivirkninger fra EPCORE NHL-1





## 8.5 Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i EPCORE NHL-1 og LY.12

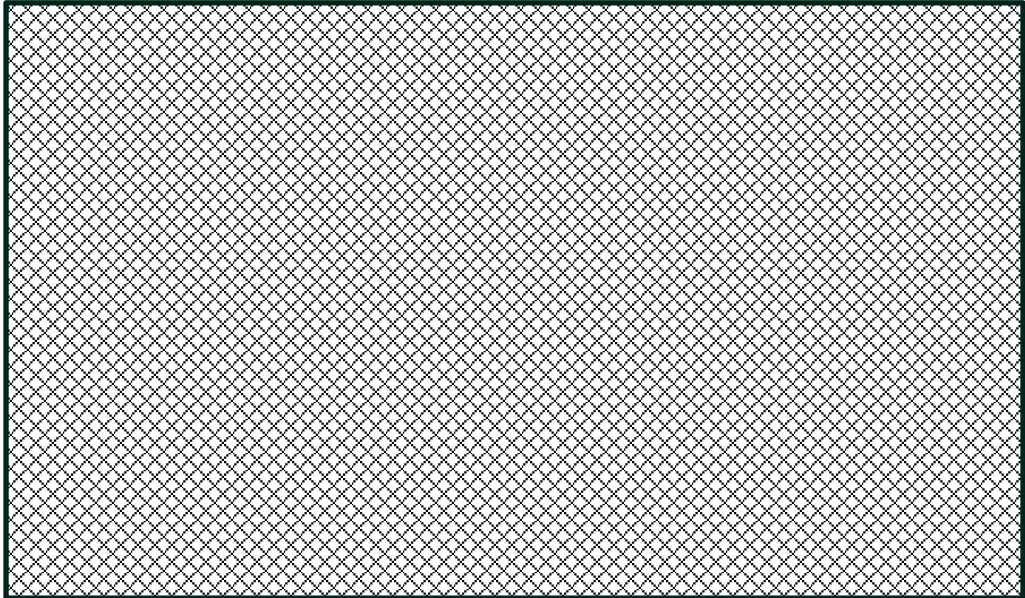
Adverse events	EPCORE-NHL-1 (data cut Jan 2022) N=157, n (%)*	GDP from LY.12 arm N = 306, n (%)	DHAP from LY.12 arm N = 304, n (%)
Thrombosis/embolism	9 (5.7)	18 (8)	18 (6)
Fatigue	3 (1.9)	30 (10)	28 (9)
Nausea	2 (1.3)	13 (4)	25 (8)
Vomiting	1 (0.6)	22 (7)	21 (7)
Infection with grade 3 to 4 neutropenia	23 (14.6)	18 (6)	28 (9)
Infection without neutropenia	Not reported	21 (7)	22 (7)
Febrile neutropenia	Only Neutropenia reported	28 (9)	70 (23)
Syncope	Not reported	7 (2)	16 (5)
Worst overall	Not reported	143 (47)	186 (61)
CRS	4 (2.5)	Not applicable	Not applicable
Anemia	16 (10.2)	Not reported	Not reported
Headache	1 (0.6)	Not reported	Not reported
Abdominal pain	3 (1.9)	Not reported	Not reported
Decreased appetite	1 (0.6)	Not reported	Not reported
Back pain	1 (0.6)	Not reported	Not reported

\* Grade ≥3 Treatment emergent AE's in ≥10% of the patients with LBCL

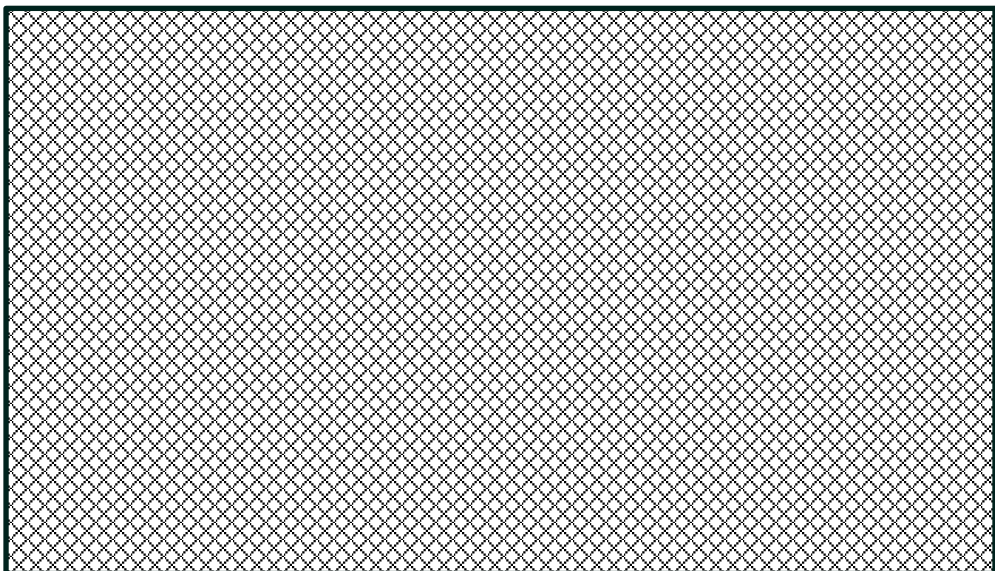




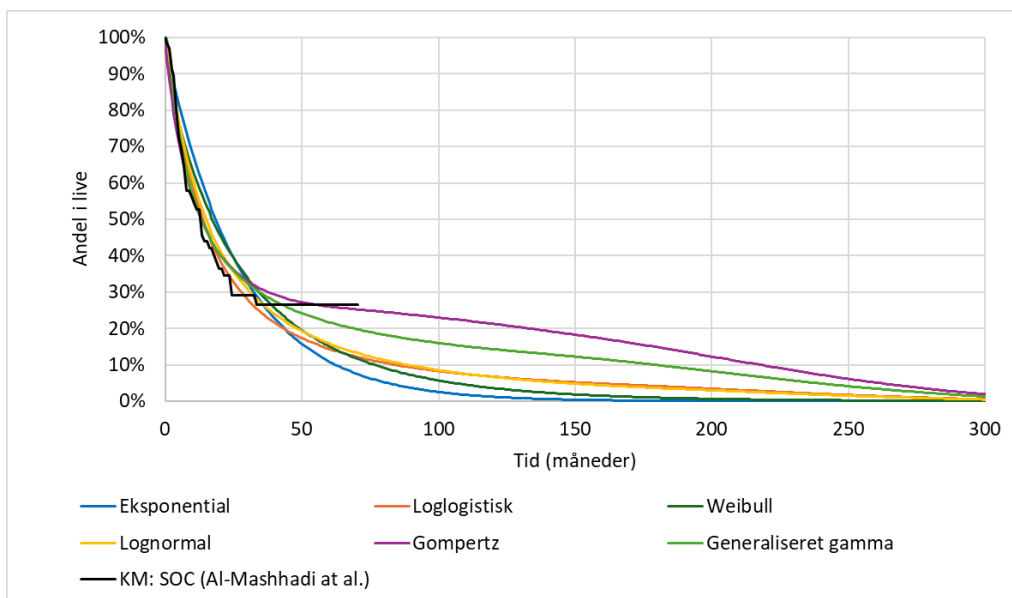
## 8.6 Ekstrapolerede kurver



**Figur 14. Samlet overlevelse (OS) epcoritamab. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, data fra EPCORE NHL-1 patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T. Korrigeret for baggrunds dødeligheden**



**Figur 15. Progressionsfri overlevelse (PFS) epcoritamab. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, data fra EPCORE NHL-1 patienter med DLBCL og ingen tidligere CAR-T. Korrigeret for baggrunds dødeligheden**



**Figur 16. Samlet overlevelse (OS) SOC. Medicinrådets digitaliseret og ekstrapoleret data fra Al-Mashhadi et al. [4] Korrigeret for baggrundsødeligheden**

## 8.7 Resultater – Ansøgers MAIC-analyse

Medicinrådet præsenterer resultaterne for en analyse, hvor OS for SOC bliver ekstrapoleret med udgangspunkt i resultaterne for ansøgers MAIC-analyse, altså hvor OS-kurven for SOC-armen bliver ekstrapoleret med en hazardratio på 0,34 ift. epcoritamab-armen. OS for epcoritamab bliver ekstrapoleret med udgangspunkt i en loglogistisk fordeling. De øvrige antagelser i denne analyse svarer til Medicinrådets hovedanalyse. Resultaterne er præsenteret i Tabel 17.

**Tabel 17. Resultater – Ansøgers MAIC-analyse**

	Epcoritamab	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	84.632	48.165	36.466
Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser	10.407	27.168	-16.761
Monitoreringsomkostninger	103.466	33.085	70.381
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	52.412	29.207	23.205
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	5,5	0,9	4,60



	Epcoritamab	SOC	Forskel
Totale QALY	3,4	0,7	2,70
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 238.347 DKK		
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 404.971 DKK		
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

## 8.8 Helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 18. [REDACTED]

Tidspunkt	HRQoL population N	Manglende N (%)	Forventet fuldførelse N	Fuldførelse PFS N (%)	Fuldførelse PD N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter for hvem data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved tidspunkt X	Antal patienter der fuldførte (% af patienter forventet at fuldføre)	Antal patienter der fuldførte (% af patienter forventet at fuldføre)
Baseline, dag 1 Cyklus 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dag 1 Cyklus 3		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dag 1 Cyklus 5		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dag 1 Cyklus 7		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dag 1 Cyklus 9		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
End of treatment			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 19. Deskriptiv statistik for nytteværdier opgjort pr. helbredsstadie**

Intervention (epcoritamab)		
	Observationer (N = subjects)	Middelværdi (SE)
PF (Baseline)	████	████
PF (Alle målinger)	████	████
PD (Første måling)	████	████
PD (Sidste måling)	████	████
PD (Alle målinger)	████	████

## 8.9 Omkostninger – tabeller

### 8.9.1 Lægemiddelomkostninger - tabeller

**Tabel 20. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (februar, 2025)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Epcoritamab	4 mg	1 stk.	████	Amgros
Epcoritamab	48 mg	1 stk.	████	Amgros
Rituximab (i.v)	100 mg	2 stk.	████	Amgros
Rituximab (i.v)	500 mg	1 stk.	████	Amgros
Gemcitabin (i.v)	10 mg/ml	200 ml	████	Amgros
Gemcitabin (i.v)	10 mg/ml	220 ml	████	Amgros
Oxaliplatin (i.v)	5 mg/ml	10 ml	████	Amgros
Oxaliplatin (i.v)	5 mg/ml	20 ml	████	Amgros
Oxaliplatin (i.v)	5 mg/ml	40 ml	████	Amgros
Dexamethason (p.o.)	4 mg	100 stk.	████	Amgros
Cisplatin (i.v)	1 mg/ml	50 ml	████	Amgros
Cisplatin (i.v)	1 mg/ml	100 ml	████	Amgros
Cytarabin (i.v)	100 mg	20 ml	████	Amgros

i.v. = intravenøse; p.o.= per oral.



## 8.9.2 Efterfølgende behandling – tabeller

Tablet 21. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Andel af patienter		Enhedsomkostninger	Kilde, DRG 2023 [12]
	Epcoritamab	SOC		
Andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling	100 %	100 %		
R-kemoterapi	61,0 %	30,4 %	■ + 2.005 (4 gange per forløb)	Gennemsnitlige lægemiddelomkostninger pr. cyklus for R-GemOX, R-DHAP og R-GDP + DRG-taksten for 17MA98
Palliativ behandling	10,0 %	20,0 %	2.005	17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Strålebehandling	25,0 %	20,0 %	2.230 (6 gange per forløb)	27MP08: konventionel strålebehandling
Autolog SCT	0,5 %	17,0 %	44.770	17MA01: Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Allogen SCT	3,0 %	7,6 %	44.770	17MA01: Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
CAR-T	0,5%	5,0 %	3.398.337	26MP21: Behandling med CAR-T celleterapi.

R-kemoterapi= Kemoterapi som indeholder rituximab.



### 8.9.3 Patientomkostninger - tabeller

Tabel 22. Patienters tidsforbrug i forbindelse med anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Hospitalsaktiviteter	Patientens tidsforbrug, timer
Administration af rituximab	1,5
Administration af gemcitabin	1,66
Administration af oxplatin	2
Administration af cisplatin	1
Administration af cytarabin	2
Administration af epcoritamab, 1. dose	24
Administration af epcoritamab efterfølgende doser	0,25
Onkolog konsultation	1,5
Radiolog konsultation	2
PET-CT	2
Praktiserende læge konsultation	1
EKG	0,5
Test af hjertepumpefunktionen (MUGA-skanning)	1
PET-CT	2
MR-scanning	4
Knoglemarvsbiopsi	4

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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