

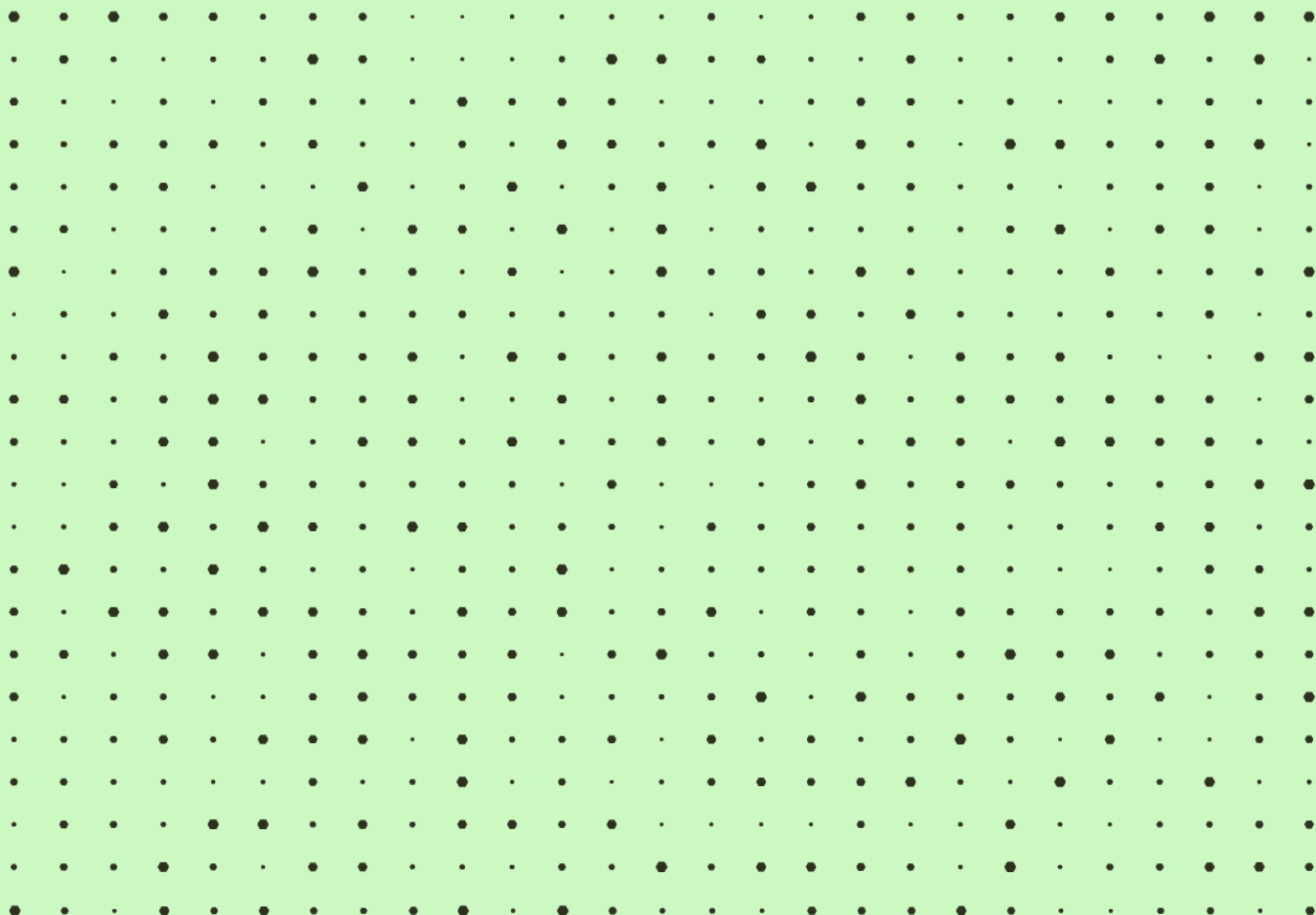
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Epkoritamab (Tepkinly)

som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling

ID2023_015

25.04.2024



Forord

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

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

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

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

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

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

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

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

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Tepkinly (epkoritamab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at epkoritamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Abbvie.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_015. En metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for epkoritamab som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.
Legemiddelfirma	Abbvie
Preparat	Tepkinly
Virkestoff	Epkoritamab
ATC-kode	L01F X27
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter 2 eller flere linjer med systemisk behandling. Markedsføringstillatelsen er betinget av at det leveres ytterligere dokumentasjon for legemidlet til EMA. Abbvie er bl.a. forpliktet til å levere foreløpige resultater fra en randomisert, kontrollert fase III studie (NCT04628494) av epkoritamab vs. behandlerens valg av BR og R-GemOx til behandling av r/r DLBCL fra andre behandlingslinje innen Q4 2024.
Virkningsmekanisme	Epkoritamab er et humanisert IgG1-bispesifikt antistoff som binder seg til en spesifikk ekstracellulær epitop av CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten til epkoritamab er avhengig av at legemidlet samtidig binder kreftceller som uttrykker CD20 og endogene T-celler som uttrykker CD3. Dette induserer aktivering av spesifikke T-celler og T-celle-mediert drap av celler som uttrykker CD20.
Dosering	Epkoritamab gis som en subkutan injeksjon, i sykluser à 28 dager. <u>Syklus 1:</u> Ukentlig dosering; 0,16 mg på dag 1; 0,8 mg på dag 8; deretter 48 mg per behandling.

	<u>Syklus 2-3</u>: 48 mg ukentlig <u>Syklus 4-9</u>: 48 mg annenhver uke <u>Syklus 10 og videre</u>: 48 mg hver fjerde uke Behandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	DMP har vurdert at datagrunnlaget for relativ effekt ikke kan benyttes videre inn i en kostnad-per-QALY analyse. Videre vurderes pasientpopulasjon og komparator som inngår i de innsendte evidenssyntesene av relativ effekt å være mindre relevant for norsk setting. DMP har på bakgrunn av disse faktorene ikke vurdert Abbvies helseøkonomiske analyse. DMP har presentert kostnader forbundet med behandling med epkoritamab og relevante komparatorer, og estimert budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av epkoritamab.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadsberegninger. Kostnader basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	
Om sykdommen	DLBCL er en aggressiv form for lymfekreft med utspring fra modne B-celler (plasmaceller). DLBCL er den vanligste undergruppen av non-Hodgkin lymfom. Pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold, klinisk presentasjon og forløp.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fageksperterne DMP har konferert med, anslår noe ulike pasientestimat. En av ekspertene anslår at om lag 50 pasienter årlig vil motta behandling med epkoritamab dersom behandlingen innføres, mens en annen anslår at det kan være snakk om 70 pasienter årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Ved relapserende eller refraktær sykdom er behandling avhengig av pasientens alder, generelle helsetilstand og hvilken type behandling de har fått før. Majoriteten av pasientene aktuelle for behandling med epkoritamab dersom metoden innføres, vurderes å være pasienter som har fått tilbakefall av sykdom etter behandling med aksikabtagenciloleucel (axi-cel, CAR T-behandling) i andre behandlingslinje, eller pasienter som ikke er kandidater for behandling med axi-cel. De medisinske fageksperterne DMP har konferert med, angir at dagens tredjelinjebehandling for disse pasientgruppene i hovedsak er polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR). Aksikabtagenciloleucel (axi-cel, CAR T-behandling) kan være relevant komparator for en mindre andel av aktuell pasientpopulasjon (anslått <5 pasienter årlig).

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

DMPs vurdering av nytte:

Betinget markedsføringstillatelse for epkoritamab er basert på resultater fra den enarmede, fase I/II-studien EPCORE NHL-1. Resultater som presenteres her er for inkluderte pasienter med r/r DLBCL, som utgjorde 139 av totalt 157 inkluderte pasienter.

Etter en median oppfølgingstid på 10,7 måneder (datakutt januar 2022) var hovedresultater for DLBCL-populasjonen som følger:

- Total responsrate (ORR): 62 % (95% KI: 53,3-70)
- Komplett respons (CR): 39 % (95% KI 30,7-47,5)
- Median varighet av respons: 15,6 måneder (95% KI: 9,7-NE)
- Median progresjonsfri overlevelse (PFS): 4,4 måneder (95% KI: 3,0-8,2)
- Median totaloverlevelse (OS) var ikke nådd (95% KI: 11,3 – NE)

Abbvie har på forespørsel fra DMP ettersendt resultater fra siste tilgjengelige datakutt, som var i april 2023. Median oppfølgingstid var da 25,5 måneder (intervall 0,3-32,7). Responsrater var omtrent som i det første datakuttet. Median OS var [REDACTED]

Siden studien er uten kontrollgruppe, var det nødvendig med en evidenssyntese for å belyse relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med dagens behandlingsalternativer. DMP har vurdert en uankret, indirekte effektsammenligning av typen matching-justert indirekte sammenligning (MAIC) av epkoritamab versus axi-cel, levert av Abbvie. Analysepopulasjonen er pasienter med r/r DLBCL som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, som er CAR T naive og som vurderes å være aktuelle for behandling med CAR T i tredje linje eller senere. DMP har vurdert at det er betydelige forskjeller mellom studiene og populasjonene som inngår i MAIC som kun delvis kunne justeres for i analysen. Justering førte til en kraftig reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse (ESS) for epkoritamab-armen ([REDACTED]). Det ble ikke vist statistisk signifikante forskjeller mellom epkoritamab og axi-cel i OS, PFS eller responsrater, og konfidensintervallene er svært brede. DMP har vurdert at analysen er beheftet med betydelige svakheter, og at man på bakgrunn av denne analysen *ikke* kan konkludere med at epkoritamab har en mereffekt over axi-cel, slik Abbvie legger til grunn i sin innsendelse. Videre mener DMP at det heller ikke kan konkluderes med om epkoritamab er like bra som, eller dårligere enn, axi-cel for relevant pasientpopulasjon fordi analysen gir en sammenlikning av epkoritamab versus axi-cel som er utsatt for skjevheter. DMP mener at dataene for relativ effekt ikke er av tilstrekkelig kvalitet for å benyttes videre inn i en kostnad-per-QALY analyse.

Axi-cel vurderes å være relevant komparator kun for en mindre andel pasienter som er kandidater for slik behandling, men likevel ikke har mottatt CAR T-behandling i andre behandlingslinje. DMP mener, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at Pola-BR er det mest relevante sammenligningsalternativet for epkoritamab i norsk klinisk praksis. DMP har ikke bedt Abbvie ettersende en indirekte sammenligning av epkoritamab mot Pola-BR, fordi en slik analyse vil være beheftet med de samme svakhetene som den vurderte MAIC-analysen av epkoritamab versus axi-cel. NICE har vurdert en MAIC-analyse av epkoritamab mot Pola-BR og konkludert med at analysen ikke viser signifikante forskjeller i OS eller PFS. Det anføres at analysen er beheftet med betydelig grad av usikkerhet. Ut fra innspill NICE har fått fra fageksperter, bemerker de at det likevel kan være plausibelt at epkoritamab er en mer effektiv behandling enn Pola-BR.

DMP anfører at ingen indirekte sammenligninger av epkoritamab mot aktuelle komparatorer på nåværende tidspunkt vil kunne belyse relativ effekt hos pasienter som relapserer *etter* behandling med axi-cel. Denne pasientgruppen vil utgjøre en betydelig andel av norske pasienter aktuell for behandling med bispesifikke antistoffer i norsk klinisk praksis. EMA (ved COMP) har vurdert at epkoritamab har en klinisk meningsfull nytte hos pasienter som opplever tilbakefall av sykdom etter tidligere behandling med axi-cel, men bemerker at effekten observert hos denne pasientgruppen generelt var dårligere enn effekten for DLBCL-populasjonen i EPCORE NHL-1 totalt sett.

De medisinske fagekspertene DMP har konferert i arbeidet med metodevurderingen angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom bl.a. *Compassionate use*-programmer (før MT), og opplever behandlingen som godt tolerert hos de fleste pasienter. De mener at det kan forventes responsrater på sammenlignbart nivå som for axi-cel ved behandling med epkoritamab, men forventer kortere varighet av respons og tror ikke det er sannsynlig at man vil se bedre overlevelse med epkoritamab enn med axi-cel. Fagekspertene angir at deres kliniske erfaring med bispesifikke antistoffer så langt tilsier bedre effekt enn Pola-BR, og anser bispesifikke antistoffer som et stort fremskritt innen sykdomsområdet.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Det er i denne saken ikke gjort en helseøkonomisk analyse. Det presenteres kostnadsestimat for epkoritamab og relevante komparatorer. Alle kostnader som presenteres i dette avsnittet tar utgangspunkt i maksimal AUP uten mva.

Legemiddelkostnaden for en behandlingssyklus a 28 dager med epkoritamab er om lag 178 200 NOK. Til sammenligning er legemiddelkostnaden for en behandlingssyklus a 21 dager med Pola-BR 130 210 NOK. Axi-cel gis som en engangsbehandling til en pris på 3 187 779 NOK.

Gjennomsnittlig total legemiddelkostnad for et behandlingsløp med epkoritamab er ca. 1,78 millioner NOK per pasient (basert på ■■■■■ behandlingssykluser som var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i EPCORE NHL-1). Dette er ca. 1,3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med Pola-BR dersom man legger til grunn gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studien GO29365 (3,46 behandlingssykluser), og 1 million NOK mer per pasient dersom man legger til grunn behandlingsvarighet for Pola-BR som angitt i preparatomtalen (6 sykluser).

Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadsberegningene. Kostnader basert på disse konfidensielle prisene vil presenteres i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMP har ikke inkludert andre kostnader enn legemiddelkostnader i kostnadssammenstillingen. Administrasjonskostnadene forbundet med hver enkelt dose av epkoritamab er lavere enn administrasjonskostnadene forbundet med Pola-BR. Siden det er forventet at behandling med epkoritamab i norsk klinisk praksis vil gis lengre (flere administreringer) enn Pola-BR, vil imidlertid ikke dette utgjøre store kostnadsforskjeller per pasient, sett opp mot legemiddelkostnadene. De medisinske fagekspertene anfører at behandling med epkoritamab er betydelig mindre ressurskrevende enn behandling med axi-cel, og en av ekspertene trekker også frem at behandlingen sannsynligvis vil anses som noe mindre ressurskrevende enn behandling med Pola-BR.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

5-års relativ overlevelse ved DLBCL for perioden 2018-22 varierer, avhengig av alder, fra omtrent 50 % (80-90 år) til omtrent 85 % (18-64 år). Prognosen er dårligere for pasienter med relapserende/refraktær sykdom. Medisinske fagekspert DMP har konferert med, anslår at pasienter aktuelle for behandling med epkoritamab i norsk klinisk praksis er rundt 70 år (median). Gjennomsnittlig alder kan tenkes å være lavere da pasientpopulasjonen også inkluderer noen få betydelig yngre pasienter. DMP har i tidligere, lignende saker estimert absolutt prognosetap (ATP) som varierer fra 12 til 16 QALY. Tidligere estimerte prognosetap kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, da både pasientpopulasjon, komparator og behandlingslinje varierer mellom metodevurderingene.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk epkoritamab ved behandling av r/r DLBCL vil være mellom 83 til 116 millioner NOK per år i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMP har ikke estimert budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten totalt eller for helse- og omsorgstjenesten samlet, da andre forskjeller i kostnader antas å være av mindre betydning sett opp mot legemiddelkostnadene.

Det er i denne beregningen ikke tatt høyde for at en eventuell innføring av epkoritamab kan erstatte behandling med axi-cel for et fåtall pasienter. Dersom kostnadene til axi-cel inkluderes i budsjettanalysen for disse pasientene vil budsjettvirkningen reduseres marginalt.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er en svakhet at EPCORE NHL-1 er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av epkoritamab opp mot dagens behandling. Enarmede studier har lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og får mer systematisk oppfølging. DMP mener tilgjengelige data ikke kan benyttes til å kvantifisere relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med relevante komparatorer.

Markedsføringstillatelsen for epkoritamab er betinget, og Abbvie er bl.a. forpliktet til å levere resultater fra en pågående fase III studie (EPCORE DLBCL-1) til EMA Q4 2024. Dette er en randomisert, kontrollert studie som sammenligner epkoritamab med kjemoterapi ved r/r DLBCL. Selv om komparatorarmen i EPCORE DLBCL-1 sannsynligvis er en suboptimal komparator for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis og pasientpopulasjonen i studien er noe bredere enn populasjonen omfattet av dagens indikasjon, vurderer DMP at resultater fra denne studien vil kunne gi et bedre grunnlag for å vurdere relativ effekt fordi studien er randomisert og kontrollert. Dette kan gi et bedre dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse.

Legemiddelkostnader forbundet med behandling med epkoritamab sammenlignet med Pola-BR avhenger av behandlingsvarighet. Det er usikkert hva som vil være behandlingsvarigheten for de to regimene i

norsk klinisk praksis. En av de medisinske fagekspertene DMP har snakket med mener at gjennomsnittlig behandlingsslengde lagt til grunn for epkoritamab kan synes noe høy. Gjennomsnittlig behandlingsslengde med Pola-BR i norsk klinisk praksis er også usikker, men vil i henhold til preparatomtalen ikke overstige 6 sykluser. Kortere behandlingsvarighet med epkoritamab enn lagt til grunn av DMP (■■■■ sykluser) og/eller lengre behandlingsvarighet med Pola-BR enn lagt til grunn (3,46 sykluser) vil redusere forskjeller i legemiddelkostnader. DMP har derfor synliggjort forskjeller i legemiddelkostnader også ved maksimal behandlingsslengde med Pola-BR (6 sykluser).

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	1
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHALDSFORTEGNELSE	10
LISTE OVER TABELLER.....	12
LOGG.....	13
ORDLISTE	15
1 BAKGRUNN	16
1.1 Oversikt over oppdraget	16
1.1.1 Intervensjon.....	16
1.1.2 Oppdragsramme.....	18
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	18
1.2 Residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	19
1.3 Alvorlighet	20
1.4 Behandling av r/r DLBCL i norsk klinisk praksis.....	20
1.5 Forventet plassering av epkoritamab i behandlingsalgoritmen	21
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
2.2.1 Intervensjonsstudie	23
2.2.2 Komparatorstudie	25
2.2.3 Relevante pågående studier.....	26
2.2.4 DMPs vurdering av klinisk evidensgrunnlag	27
3 RELATIV EFFEKT OG SIKKERHET.....	28

3.1	Epkoritamab sammenlignet med axi-cel	28
3.1.1	Metode	28
3.1.2	Resultater	29
3.1.3	DMPs vurdering av evidenssyntesen	34
3.2	Epkoritamab sammenlignet med Pola-BR	36
3.3	Oppsummering og DMPs totalvurdering	36
4	ØKONOMISK ANALYSE	38
4.1	Ressursbruk og kostnader	38
4.1.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	38
4.1.2	Administrasjonskostnader	40
4.1.3	Øvrige kostnader	40
5	BUDSJETTBEREGNINGER	41
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med epkoritamab ved r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje i Norge	41
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	41
5.3	Budsjettkonsekvenser	42
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	42
REFERANSER		43
APPENDIKS 1: LITTERATURSØK.....		45
APPENDIKS 2: EVIDENSSYNTSE EPKORITAMAB VS. AXI-CEL.....		52
VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT		57

Liste over tabeller

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	16
Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen	18
Tabell 3 Oversikt over innsendt studie av intervensjon relevant for metodevurderingen	23
Tabell 4 Oversikt over innsendt komparatorstudie	25
Tabell 5 Relevant, pågående studie for epkoritamab	27
Tabell 6 Pasientkarakteristikker i pasientpopulasjoner som inngår i indirekte sammenligninger av epkoritamab vs. axi-cel (Abbvie)	30
Tabell 7 Hovedresultater for DLBCL-populasjon fra EPCORE NHL-1, datakutt januar 2022 (6, 7).....	31
Tabell 8 Hovedresultater fra ZUMA-1, 2-årsdata, alle infuserte pasienter (5, 8)	32
Tabell 9 Resultater fra MAIC som sammenligner epkoritamab og axi-cel (Abbvie). Basert på datakutt juni 2022 fra EPCORE NHL-1 og datakutt august 2018 fra ZUMA-1.	33
Tabell 10 Legemiddelpriser (maksimal AUP) benyttet til å estimere legemiddelkostnader for de ulike behandlingalternativene	38
Tabell 11 Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene (angitt i NOK, basert på maksimal AUP med og uten mva.)	39
Tabell 12 Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	41
Tabell 13 Legemiddelutgifter per pasient for epkoritamab og Pola+BR. Maksimal AUP. Inkl. mva. Angitt i NOK. Basert på gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studiene EPCORE NHI-1 og GO29365.....	41
Tabell 14 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av epkoritamab til behandling av r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Tallene er avrundet til nærmeste hele million	42
Tabell 15 Eligibility criteria (Abbvie)	45
Tabell 16 Sammenligning av studiedesign for studier inkludert i MAIC (4, 5, 7, 13)	53
Tabell 17 Sammenligning av pasientkarakteristikker ved baseline for studier inkludert i MAIC	55

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	22-09-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	13-02-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-10-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	19-12-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	31-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	29-02-2024
Rapport ferdigstilt	25-04-2024
Total tid hos DMP ¹	178 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	11 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	167 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	50 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	93 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

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

Medisinske fageksperter	
Navn	Tilknytning
Jon Riise	Helse Sør-Øst
Anne Turid Bjørnevik	Helse Vest
Øystein Fluge (rekruttert til oppdrag ID2022_147)	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ingrid Albert	Saksutreder	Seniorrådgiver
Camilla Hjelm	Saksutreder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
Axi-cel	Aksikabtagenciloleucel (CAR T-behandling)
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Komplett respons
DOCR	Varighet av komplett respons
DOR	Varighet av respons
HMAS	Høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Total responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
Pola-BR	Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab
r/r DLBCL	Residivert/refraktær diffust storcellet B-celle lymfom
SCT	Stamcelletransplantasjon

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at eporitamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. Markedsføringstillatelsen er betinget av at det leveres oppdaterte data for effekt og sikkerhet når disse foreligger, se informasjon i Tabell 1. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Abbvie.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Eporitamab (Tepkinly)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Markedsføringstillatelsen til eporitamab er en såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Abbvie er bl.a. forpliktet til å levere foreløpige resultater fra en randomisert, kontrollert fase III studie (NCT04628494) av eporitamab vs. behandlers valg av BR og R-GemOx til behandling av r/r DLBCL fra andre behandlingslinje, til EMA innen Q4 2024.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen
Virkningsmekanisme	Eporitamab er et humanisert IgG1-bispesifikt antistoff som binder seg til en spesifikk ekstracellulær epitop av CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten til eporitamab er avhengig av at legemidlet samtidig binder kreftceller som uttrykker CD20 og endogene T-celler som uttrykker CD3. Dette induserer aktivering av spesifikke T-celler og T-celle-mediert drap av celler som uttrykker CD20.
Dosering ved relevant indikasjon	Eporitamab gis som en subkutan injeksjon, i sykluser à 28 dager. <u>Syklus 1:</u> Ukentlig dosering (dag 1,8,15 og 22). 0,16 mg på dag 1; 0,8 mg på dag 8; deretter 48 mg per behandling. <u>Syklus 2-3:</u> 48 mg ukentlig (dag 1,8,15 og 22). <u>Syklus 4-9:</u> 48 mg annenhver uke (dag 1 og 15). <u>Syklus 10 og videre:</u> 48 mg hver fjerde uke (dag 1). Behandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pre-/komedisinering	Premedisinering (CRS-profylakse) i syklus 1: - Prednisolon (100 mg oralt eller i.v) eller deksametason (15 mg oralt eller i.v) gis 30-120 minutter før og i 3 påfølgende dager etter hver ukentlig administrering av epkoritamab - Difenhidramin (50 mg oralt eller i.v.), paracetamol (650-1000 mg oralt) gis 30-120 minutter før hver ukentlig administrering av epkoritamab Premedisinering i syklus ≥ 2, ved CRS grad 2-3 etter forrige dose: - Prednisolon eller deksametason som beskrevet over, i 30-120 minutter før neste administrering av epkoritamab etter CRS grad 2-3, og i 3 påfølgende dager etter neste administrering, inntil epkoritamab gis uten etterfølgende CRS grad ≥ 2 Epkoritamab skal kun administreres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell med erfaring innen kreftbehandling. Før administrering i syklus 1 skal minst 1 dose tocilizumab være tilgjengelig i tilfelle cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) oppstår. Ytterligere en dose av tocilizumab skal være tilgjengelig innen 8 timer etter forrige tocilizumabdose.
----------------------------	---

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 22.09.2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen

Bestilling	En metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for epkoritamab som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.	
Analysetype(r)	Bestilt: Kostnad-per-QALY analyse, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	DMP	Abbvie
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon. Dette inkluderer: - Pasienter behandlet med CAR T i 2L - Pasienter som ikke er aktuelle for CAR T - Pasienter som ikke tidligere har mottatt CAR T, men som vurderes å være aktuelle for slik behandling i tredje linje	I utgangspunktet hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon. Innsendt klinisk dokumentasjon for relativ effekt tar imidlertid for seg følgende: - Pasienter som ikke tidligere har mottatt CAR T - Pasienter som ikke tidligere har mottatt CAR T, men som vurderes å være aktuell for slik behandling i tredje linje
Intervensjon	Epkoritamab	Epkoritamab
Komparator	- Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) - Aksikabtagenciloleucel (Axi-cel)	- Kjemoimmunterapi (CIT) - Axi-cel
Utfallsmål	Responsrater, PFS, OS, sikkerhet, ressursbruk	

Betinget markedsføringstillatelse for epkoritamab er basert på resultater fra den enarmede, fase I/II-studien EPCORE NHL-1. Siden studien er uten kontrollgruppe, var det nødvendig med en evidenssyntese for å belyse relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med dagens behandlingalternativer. Abbvie har i sin innsendelse lagt til grunn axi-cel og kjemoimmunterapi (CIT) som komparatorer, og har gjennom et systematisk litteratursøk identifisert publikasjoner de mener er relevante komparatorstudier. Videre har de levert to uankrede, indirekte sammenligninger av typen matching-justert indirekte sammenligninger (MAIC) av epkoritamab versus CIT og av epkoritamab versus axi-cel.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

DMP har, etter innspill fra medisinske fageksperter, vurdert at relevant komparator for metodevurderingen er Pola-BR for majoriteten av pasientgruppen, og at axi-cel er relevant komparator for en mindre andel av aktuell pasientpopulasjon (Kapittel 1.5). Med bakgrunn i dette, har DMP vurdert

den innleverte evidenssyntesen for å etablere relativ effekt av epkoritamab versus axi-cel (Kapittel 3.1), men har ikke vurdert eller presentert den innleverte evidenssyntesen mot CIT.

Det er i denne saken bestilt en kostnad-nytte-vurdering, og Abbvie har levert en kostnad-per-QALY analyse. DMP har vurdert datagrunnlaget for relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med axi-cel, og konkludert med at datagrunnlaget ikke er egnet til å kvantifisere relativ effekt, og derfor heller ikke til å trekke konklusjoner om en eventuell mereffekt en av disse behandlingene skulle ha over den andre. DMP mener derfor at dataene for relativ effekt ikke er av tilstrekkelig kvalitet for å benyttes videre inn i en kostnad-per-QALY analyse. Videre vurderes pasientpopulasjonen og komparatoren som inngår i evidenssyntesen av relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med axi-cel å være mindre relevant for norsk setting. DMP har på bakgrunn av disse faktorene ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen. DMP har presentert kostnader forbundet med behandling med epkoritamab og komparatorene Pola-BR og axi-cel (Kapittel 4), og estimert budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av epkoritamab (Kapittel 5).

DMP har ikke bedt Abbvie ettersende en indirekte sammenligning av epkoritamab mot Pola-BR, selv om DMP mener dette er den mest relevante komparatoren for norsk klinisk praksis. Dette fordi DMP vurderer at en uankret, indirekte sammenligning av epkoritamab mot Pola-BR heller ikke kan benyttes til å etablere relativ effekt og at en slik analyse derfor i liten grad vil tilføre metodevurderingen informasjon av betydning for beslutningstaker. Videre vil det i en pågående metodevurdering av en lignende metode (glofitamab, ID2022_147) presenteres en propensity score-analyse (basert på individuelle pasientdata for både intervensjon og komparator, noe som potensielt kan gi mer robuste analyseresultater) av glofitamab mot Pola-BR. Glofitamab og epkoritamab er i forbindelse med onkologianbud 2407 vurdert å kunne inngå i sammenligningsgruppe med hverandre (1).

1.2 Residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv form for lymfekreft med utspring fra modne B-celler (plasmaceller). DLBCL er den vanligste undergruppen av non-Hodgkin lymfom (NHL). Pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold, klinisk presentasjon og forløp.

DLBCL forekommer i alle aldersgrupper med økende insidens hos eldre og med en median debutalder på rundt 71 år (2). Sykdommen rammer omtrent like mange menn som kvinner. 5-års relativ overlevelse for perioden 2018-22 varierer, avhengig av alder, fra omtrent 50 % (80-90 år) til omtrent 85 % (18-64 år) (2).

Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og redusert almenntilstand. Ubehandlet har de en levetid på høyst noen måneder, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner, eventuelt med tillegg av strålebehandling blir omtrent 50–60 % kurert (2, 3). En andel av pasientene vil få tilbakefall (relapsere) og/eller være refraktære til opprinnelig behandling, og prognose for denne gruppen er dårligere. Prognosen for de med lokalisert sykdom er vesentlig bedre.

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

De medisinske fagekspertene DMP har konferert med, anslår noe ulike pasientestimat. En av ekspertene anslår at om lag 50 pasienter årlig vil motta behandling med eporitamab dersom behandlingen innføres, mens en annen anslår at det kan være snakk om 70 pasienter årlig.

1.3 Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Absolutt prognosetap (APT) estimert av DMP i tidligere, lignende saker:

- I vurderingen av Pola-BR fra andre behandlingslinje (ID2022_021) ble det estimert en APT på om lag 12 QALY for aktuelle pasienter (gjennomsnitt 69 år) behandlet med BR.
- I vurderingen av axi-cel fra andre behandlingslinje (ID2022_020) ble det estimert en APT på om lag 13 QALY for aktuelle pasienter (gjennomsnitt 57 år) behandlet med CIT og stamcelletransplantasjon (SCT).
- I vurderingen av axi-cel fra tredje behandlingslinje (ID2019_143) ble det estimert en APT på om lag 15-16 QALY for aktuelle pasienter (gjennomsnitt 60 år) behandlet med CIT.

Tidligere estimerte prognosetap kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, som omfatter pasienter i en senere behandlingslinje enn i vurderingene av Pola-BR og axi-cel fra andre behandlingslinje, og hvor både komparator samt pasientenes alder og prognose varierer mellom de ulike metodevurderingene. Abbvie legger til grunn at pasienter aktuelle for denne metodevurderingen er i gjennomsnitt 61,7 år, med henvisning til et norsk lymfomregister (Abbvie data on file). De medisinske fagekspertene DMP har snakket med estimerer at median alder for pasienter aktuelle for behandling med eporitamab i norsk klinisk praksis vil være rundt 70 år, muligens noe høyere. Gjennomsnittlig alder kan tenkes å være lavere da pasientpopulasjonen også inkluderer noen få betydelig yngre pasienter.

1.4 Behandling av r/r DLBCL i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av lymfekreft, sist oppdatert mars 2023 (3). Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter med r/r DLBCL er kjemoterapi, ofte i kombinasjon med rituksimab, etterfulgt av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) dersom pasientene er i form til å motta slik behandling. For selekterte grupper kan allogen stamcelletransplantasjon være et alternativ. Ved relapserende eller refraktær sykdom er videre behandling avhengig av pasientens alder, generelle helsetilstand og hvilken type behandling de har fått før. Terapilandskapet er i endring, og handlingsprogrammet er ikke fullstendig oppdatert med anbefalinger for bruk av nylig innførte legemidler.

Følgende behandlingsalternativer kan være aktuelle for pasienter med r/r DLBCL i tredje behandlingslinje eller senere:

- **Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR)**
 - o Innført fra andre behandlingslinje til pasienter som ikke er kandidater for HMAS.
- **Aksikabtagenciciloleucel (axi-cel, CAR T-behandling)**

- Innført fra andre behandlingslinje for pasienter som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære ovenfor førstelinje kjemoimmunterapi.
- Innført for pasienter i tredje behandlingslinje eller senere.
- Ulike **kjemoterapikombinasjoner**, ofte gitt i kombinasjon med rituksimab (kjemoimmunterapi, CIT).

DMP har konferert med medisinske fageksperter om dagens praksis for behandling av pasienter med r/r DLBCL. De angir at pasienter som er kandidater for behandling med axi-cel i henhold til godkjent andrelinjeindikasjon (tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære ovenfor førstelinjebehandling) og som vurderes å kunne tåle slik behandling, mottar axi-cel i andre behandlingslinje i dag. Dette gjelder pasienter under 70-75 år etter en individuell, nasjonal, vurdering av komorbiditeter og generell form. Et mindre antall pasienter vil være aktuelle kandidater (fysisk sett) for axi-cel uten å ha mottatt slik behandling i andre behandlingslinje. For disse anbefales behandling med axi-cel i tredje linje.

De medisinske fagekspertene angir at Pola-BR er den mest relevante behandlingen i tredje behandlingslinje. Dette gjelder både for pasienter med sykdomsprogresjon etter behandling med axi-cel i andre behandlingslinje (om lag 50 % av pasienter behandlet med axi-cel får tilbakefall) og pasienter som er vurdert å ikke være kandidater for axi-cel.

Det er flere nylig gjennomførte og pågående metodevurderinger innenfor DLBCL som kan ha betydning for behandlingsalgoritmen i fremtiden:

- **ID2022_021: Polatuzumabvedotin** i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (R-CHP) til behandling av voksne med tidligere ubehandlet DLBCL. Metodevurdering ferdigstilt, beslutning om innføring foreligger ikke enda.
- **ID2022_055: Lonkastuksimab tesiren** som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Metodevurdering ferdigstilt, beslutning om innføring foreligger ikke enda.
- **ID2022_147: Glofitamab** til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust DLBCL etter ≥ 2 linjer med systemisk terapi. Metodevurdering pågår. Glofitamab og epkoritamab er begge bispesifikke antistoffer med likelydende indikasjon ved DLBCL, og er i forbindelse med onkologianbud 2407 vurdert å kunne inngå i sammenligningsgruppe med hverandre (1).

1.5 Forventet plassering av epkoritamab i behandlingsalgoritmen

Tilgang til behandling med bispesifikke antistoffer (epkoritamab, glofitamab) er ønsket i klinikken, og det forventes at behandlingen hovedsakelig vil plasseres i tredje behandlingslinje. Epkoritamab er et ferdig produkt som administreres subkutant. Dette gjør behandlingen raskere tilgjengelig for pasienten enn CAR T-behandling, som krever innhøsting og genmodifisering av egne T-celler før disse føres tilbake til pasienten, samt et lengre sykehusopphold. De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, mener at bispesifikke antistoffer vil være foretrukket behandling for en bredere pasientpopulasjon enn de som i dag er aktuell for behandling med axi-cel. For pasienter som er kandidater for både epkoritamab/glofitamab og axi-cel i tredje behandlingslinje forventes det at majoriteten vil motta axi-cel. De medisinske fagekspertene mener likevel at bispesifikke antistoffer vil foretrekkes over axi-cel for noen av disse pasientene bl.a. grunnet enklere administrasjonsform, eller for pasienter med rask sykdomsprogresjon som ikke har tid til å vente på behandling med axi-cel. Dette er imidlertid en liten

pasientgruppe. Av pasienter som mottar axi-cel i klinisk praksis i dag, får de aller fleste slik behandling i andre behandlingslinje.

Majoriteten av pasientene aktuelle for behandling med epkoritamab dersom metoden innføres, vurderes å være pasienter som har fått tilbakefall av sykdom etter behandling med axi-cel i andre behandlingslinje, eller pasienter som ikke er kandidater for behandling med axi-cel. De medisinske fagekspertene DMP har konferert med, angir at dagens tredjelinjebehandling for disse pasientgruppene i hovedsak er Pola-BR.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at Pola-BR er den mest relevante komparatoren for metodevurderingen, og at axi-cel kan være relevant komparator for en mindre andel av aktuell pasientpopulasjon.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Abbvie har gjennomført systematiske litteratursøk med formål å identifisere, ekstrahere og analysere relevant evidens for behandling av r/r DLBCL, for å karakterisere effekt og sikkerhet ved dagens tilgjengelige behandlinger av r/r DLBCL i tredje behandlingslinje og senere. Systematisk litteratursøk er presentert og vurdert i Appendiks 1.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk og oversikt over identifiserte studier.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Relevant klinisk studie for epcoritamab er presentert i Tabell 3. Komparatorstudien for axi-cel som Abbvie har identifisert gjennom litteratursøk og som inngår i innsendt indirekte effektsammenligning er presentert i Tabell 4.

2.2.1 Intervensjonsstudie

Tabell 3 Oversikt over innsendt studie av intervensjon relevant for metodevurderingen

EPCORE NHL-1 (4)	
Studie ID	NCT03625037
Design	Fase I/II, åpen, dose-eksalerende/ekspansjonsstudie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med relapsert eller refraktær DLBCL eller andre undergrupper av LBCL. n= 157 totalt, hvorav 139 med DLBCL Viktige inklusjonskriterier: - Tidligere behandling med ≥ 2 linjer systemisk antineoplastisk behandling, inkludert ≥ 1 regime som inneholdt en anti-CD20 mAb - CD20+ B-celle neoplasm - ECOG 0-2 - Hadde feilet på tidligere ASCT eller var uegnet for ASCT grunnet alder, ECOG, komorbiditet og/eller utilstrekkelig respons på tidligere behandling Viktige eksklusjonskriterier: - Tidligere allogen SCT eller transplantasjon av solide organer - Kjent CNS-involvering - Kandidater for HMAS - Mottatt CAR T innen 30 dager eller ASCT innen 100 dager av studiestart

	- Klinisk signifikant hjertesykdom, pågående kroniske infeksjoner, sykdommer eller behandlinger som fører til immunsuppresjon, behandlingstrengende anfallssykdommer Utvalgte pasientkarakteristikker ved baseline for inkluderte pasienter (totalpopulasjon): - Median alder 64 år - Median 3 tidligere behandlingslinjer (intervall 2-11) - 94 % DLBCL - 97 % ECOG PS 0-1 - 75 % Ann Arbor stadium III/IV - 61 % primær refraktær sykdom - 71 % mottatt 3 eller flere behandlingslinjer - 39 % mottatt tidligere behandling med CAR T - 20 % mottatt tidligere ASCT
Intervensjon	Epkoritamab, subkutan injeksjon. Opptrappingsdoser à henholdsvis 0,16 mg og 0,8 mg de to første behandlingsdagene, deretter full dose à 48 mg per behandlingsdag. Gitt en gang ukentlig i syklus 1 og 2, annenhver uke i syklus 4-9, og hver fjerde uke fra syklus 10 og videre. En behandlingssyklus tilsvarte 28 dager. Behandling til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller tilbaketrukket samtykke for studiedeltakelse.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Overall responsrate (ORR), vurdert av uavhengig vurderingsskomite (IRC) iht. Lugano-kriterier (2014)
Viktige sekundære endepunkter	Varighet av respons (DOR), komplett respons (CR), progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) Responser IRC-vurdert iht. Lugano-kriterier (2014)
Observasjonstid	Median 10,7 måneder i aktuell publisasjon. Abbvie har også levert oppdaterte data med lengre oppfølgingstid. Ved siste tilgjengelige datakutt var median oppfølgingstid 25,5 måneder.
Datakutt	Januar 2022 (i aktuell publisasjon, lagt til grunn for MT-vurdering) Juni 2022 (Abbvie data on file, inngår i innsendt dokumentasjon) April 2023 (Abbvie data on file, ettersendt på forespørsel fra DMP)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

2.2.2 Komparatorstudie

Tabell 4 Oversikt over innsendt komparatorstudie

ZUMA-1 (5)	
Studie ID	NCT02348216
Design	Enarmet, multisenter, fase I/II. Fase II-delen av studien rapporteres her.
Studielokasjon	USA, Israel
Populasjon	Voksne pasienter med relapsert eller refraktær DLBCL (inkl. transformasjon fra follikulært lymfom) eller PMBCL Innullerte pasienter: N = 111 Infuserte pasienter: N = 101 Viktige inklusjonskriterier: - Primær refraktær sykdom, eller - ikke respondert på behandling i ≥ 2 behandlingslinje, eller - opplevd sykdomsprogresjon/tilbakefall ≤ 12 måneder etter ASCT - ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 Viktige eksklusjonskriterier: - Tidligere gjennomgått allogen SCT - Autolog SCT innen 6 uker før planlagt axi-cel infusjon - Hjernemetastaser eller tidligere CNS-involvering - Tidligere hjertesykdom, dyp venetrombose, lungeemboli - Pågående, ukontrollert infeksjon - Behov for umiddelbar behandling av kreftsykdom - Pasienter som etter utprøvers vurdering sannsynligvis ikke ville fullføre alle protokollkrevde visitter eller prosedyrer, inkl. oppfølgingsvisitter Utvalgte pasientkarakteristikker ved baseline for infuserte pasienter: - Median alder 58 år - Median 3 tidligere behandlingslinjer (intervall: 1-10) - 100 % ECOG PS 0-1 - 85 % Ann Arbor stadium III/IV - 92 % DLBCL (inkludert TFL) - 26 % primær refraktær sykdom - 69 % mottatt 3 eller flere behandlingslinjer - 0 % mottatt tidligere behandling med CAR T - 21 % relapsert innen 12 måneder etter ASCT - 25 % mottatt tidligere ASCT
Intervensjon	Axi-cel Engangsbehandling Intravenøs infusjon av 2×10^6 ($\pm 20\%$) CAR+ viable T cells per kg kroppsvekt

Komparator	Ingen
Primært endepunkt	ORR (CR or PR), utprøvervurdert i henhold til IWG 2007 kriterier
Viktige sekundære endepunkter	ORR vurdert av uavhengig komite, DOR, PFS, OS, sikkerhet
Observasjonstid	27,1 måneder ved datakutt i aktuell publikasjon (august 2018)
Datakutt	Analyse lagt til grunn ved MT-utredning: august 2017 Datakutt i aktuell publikasjon: august 2018 (2-årsdata) Det foreligger data fra flere senere datakutt. Den første metodevurderingen av axi-cel i 2019 var basert på 2-årsdata fra ZUMA-1, revurderingene i 2020 og 2022 var basert på hhv. 3- og 5-årsdata (datakutt hhv. august 2019 og 2021).
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

2.2.3 Relevante pågående studier

Det pågår flere studier av epkoritamab, både for DLBCL og andre kreftformer. Spesielt den pågående, randomiserte, kontrollerte fase III studien EPCORE DLBCL-1 (Tabell 5) er relevant å nevne i sammenheng med foreliggende metodevurdering. Studien sammenligner epkoritamab med kjemoterapi ved r/r DLBCL. Abbvie er forpliktet til å levere resultater fra denne studien til EMA Q4 2024.

Selv om komparatorarmen (kjemoterapi) i EPCORE DLBCL-1 sannsynligvis er en suboptimal komparator for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis og pasientpopulasjonen i studien er noe bredere enn gjeldende indikasjon, vurderer DMP at resultater fra denne studien vil gi et bedre grunnlag enn resultatene fra den enarmede studien som MT er basert på (EPCORE NHL-1) for å vurdere relativ effekt fordi studien er randomisert og kontrollert. Dette kan gi et bedre dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse.

Tabell 5 Relevant, pågående studie for epcoritamab

Study ID	Population	Design	Intervention	Comparator	Outcome (Primary)	Starting date	Expected end date
EPCORE DLBCL-1 NCT04628494	R/R DLBCL previously treated with at least 1 line of systemic therapy, who failed previous HDT-ASCT or is not eligible for HDT-ASCT	Phase 3, randomized, open-label	Epcoritamab	Investigator's Choice Chemotherapy	Overall Survival (OS) PFS, CR, DOR, TTR, and AEs as secondary outcomes	January 2021	December 2024

2.2.4 DMPs vurdering av klinisk evidensgrunnlag

EPCORE NHL-1, presentert i Tabell 3, ligger til grunn for den europeiske vurderingen av markedsføringstillatelse for epcoritamab. Studien er en enarmet fase I/II studie. Markedsføringstillatelsen for epcoritamab er betinget av at det leveres oppdaterte data for effekt og sikkerhet fra EPCORE-NHL-1 innen Q3 2026, samt at det leveres resultater fra den pågående fase III-studien EPCORE DLBCL-1 innen Q4 2024 (primæranalyse) og Q1 2029 (final CSR).

De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, oppgir at pasientpopulasjonen aktuell for behandling med epcoritamab i norsk klinisk praksis forventes å i gjennomsnitt være noe eldre (rundt 70 år) og ha dårligere gjennomsnittlig funksjonsstatus (høyere andel ECOG 2) enn pasientene inkludert i EPCORE NHL-1. Pasientpopulasjonen i EPCORE NHL-1 vurderes likevel å i hovedsak være representativ for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

Det er en svakhet at EPCORE-NHL-1 er uten kontrollgruppe. Enarmede studier har lav validitet på linje med pasientserier, med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte. Ukontrollerte studier har svært liten verdi i metodevurderingssammenheng. Dette gjør at en evidenssyntese for å estimere relativ effekt av epcoritamab sammenlignet med relevante komparatorer vil være uankret, basert på ikke-randomisert evidens.

DMP har vurdert at den mest relevante komparatoren i norsk klinisk praksis er Pola-BR, og at axi-cel er en relevant komparator for en mindre andel av pasientene, se Kapittel 1.5.

DMPs vurdering av den innleverte evidenssyntesen for å etablere relativ effekt av epcoritamab versus axi-cel, samt resultater av denne, presenteres i Kapittel 3.1.

DMP har ikke bedt Abbvie ettersende en indirekte sammenligning av epkoritamab mot Pola-BR, selv om DMP mener dette er den mest relevante komparatoren for norsk klinisk praksis. Begrunnelsen for dette, samt DMPs betraktninger rundt relativ effekt av epkoritamab mot Pola-BR presenteres i Kapittel 3.2.

3 Relativ effekt og sikkerhet

3.1 Epkoritamab sammenlignet med axi-cel

3.1.1 Metode

Det var nødvendig med en evidenssyntese da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevante komparatorer. PICO for evidenssyntesen Abbvie har levert er som følger:

- Populasjon: Pasienter med r/r DLBCL som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, som er CAR T naive og som vurderes å være aktuelle for behandling med CAR T i tredje linje eller senere
- Intervensjon: Epkoritamab
- Komparator: Axi-cel
- Utfallsmål: progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), total responsrate (ORR) og komplett respons (CR)

Abbvie har også levert en evidenssyntese av epkoritamab vs. kjemoimmunterapi (CIT) for pasienter med r/r DLBCL som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer og som er CAR T naive (inkluderer både pasienter aktuelle for CAR T i tredje linje og de som ikke er det). DMP har ikke vurdert eller presentert den innleverte evidenssyntesen mot CIT ettersom dette anses å være en lite relevant komparator for metodevurderingen. Komparatorstudien for CIT (SCHOLAR-1, en retrospektiv studie publisert i 2017 av utfall av refraktær DLBCL basert på individuelle pasientdata slått sammen fra to randomiserte fase III studier og to akademiske databaser) er derfor heller ikke presentert i foreliggende rapport.

Komparatorstudier ble identifisert gjennom litteratursøk beskrevet i Appendiks 1.

Evidenssyntesen av epkoritamab vs. axi-cel tar utgangspunkt i studiene EPCORE NHL-1 (DLBCL-populasjonen) og ZUMA-1, presentert i Tabell 3 og Tabell 4. Siden studiene er enarmede, foreligger det ikke data for effekt sammenlignet med en felles komparator/anker for de to behandlingene, og Abbvie har derfor levert en uankret analyse av relativ effekt, av typen *Matching-adjusted indirect comparison* (MAIC).

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare. Ved uankrede indirekte sammenlikninger, er evidensen ikke randomisert og det er absolutte utfall (ikke relative) som sammenliknes. Slike analyser krever derfor at alle prognostiske faktorer og alle effektmodifiserende faktorer er kontrollert og justert for.

Tabell 16 og Tabell 17 i Appendiks 2 sammenligner studiedesign og pasientkarakteristikker ved baseline i EPCORE NHL-1 og ZUMA-1. På grunn av betydelige forskjeller mellom pasientene inkludert i de to studiene har Abbvie forsøkt å justere for forskjeller i kjente prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom pasientpopulasjonene. Abbvie har benyttet individuelle pasientdata fra EPCORE NHL-1 og aggregerte data fra komparatorstudien ZUMA-1. Evidenssyntesen er ytterligere beskrevet i Appendiks 2, mens resultater og DMPs vurdering følger under.

3.1.2 Resultater

3.1.2.1 Pasientpopulasjon

Pasientpopulasjonen aktuell for inklusjon i den indirekte sammenligningen av epkoritamab og axi-cel var DLBCL-pasienter fra EPCORE NHL-1 som var kandidater for behandling med CAR T, men som ikke tidligere hadde mottatt slik behandling. Disse pasientene utgjorde ■ av totalt 139 inkluderte DLBCL-pasienter i studien. Etter matching og vekting til baseline pasientkarakteristikker i ZUMA-1 var den effektive utvalgsstørrelsen fra EPCORE NHL-1 kun ■ pasienter.

Det ble identifisert totalt 11 faktorer det skulle justeres for så langt mulig (Appendiks 2). I den innsendte analysen ble det justert for følgende 7 faktorer:

- Alder ≥ 65 år
- Kjønn
- Primær refraktær status
- Refraktær til minst to etterfølgende behandlingslinjer
- Tilbakefall av sykdom innen 12 måneder av ASCT
- ECOG funksjonsstatus ≥ 1
- Sykdomsstadium III-IV

Pasientkarakteristikker for full CAR T-aktuell populasjon og justert CAR T-aktuell populasjon fra EPCORE NHL-1 og ZUMA-1 (alle infuserte pasienter) er sammenstilt i Tabell 6.

Tabell 6 Pasientkarakteristikker i pasientpopulasjoner som inngår i indirekte sammenligninger av epcoritamab vs. axi-cel (Abbvie)

	Unadjusted epcoritamab DLBCL CAR-T eligible (N [redacted])	Adjusted epcoritamab DLBCL CAR-T eligible (N _{eff} [redacted]) *	Axi-cel ZUMA-1 (N=101)
Age, median (years)	[redacted]	[redacted]	58
Age ≥ 65 years	[redacted]	[redacted]	23,8 %
Male	[redacted]	[redacted]	67,3 %
DLBCL (including TFL)	[redacted]	[redacted]	92,1 %
ECOG PS 0+1	[redacted]	[redacted]	100 %
Disease stage III-IV	[redacted]	[redacted]	85,1 %
IPI score ≥3	[redacted]	[redacted]	47,5 %
≥3 prior treatment lines	[redacted]	[redacted]	69,3 %
History of primary refractory disease	[redacted]	[redacted]	25,7 %
History of resistance to two consecutive lines	[redacted]	[redacted]	53,5 %
Refractory to second-line or subsequent therapy	[redacted]	[redacted]	77,2 %
Relapse within 12 months after ASCT	[redacted]	[redacted]	20,8 %

* Adjusted for age (≥65 years); male; ECOG performance status; disease stage; primary refractory; refractory to ≥2 consecutive lines of therapy; relapse within 12 months of ASCT.

3.1.2.2 Hovedresultater fra studiene som inngår i MAIC

EPCORE NHL-1

Resultater ved datakutt januar 2022 (som ligger til grunn for MT-vurderingen) er oppsummert i tabellen under. Median oppfølgingstid var da 10,7 måneder (intervall 0,3-18).

Tabell 7 Hovedresultater for DLBCL-populasjon fra EPCORE NHL-1, datakutt januar 2022 (6, 7)

Endepunkt (IRC-vurdering)	Epkoritamab (n=139)
Total responsrate (ORR)*, % (95% KI)	62 (53,3 – 70), n=86
Komplett respons (CR)*, % (95% KI)	39 (30,7 – 47,5), n=54
Partiell respons (PR), % (95% KI)	23 (16,3 – 30,9), n=32
Varighet av respons (DOR)*, median måneder (95% KI)	15,6 (9,7 – NE)
Varighet av komplett respons (DOCR)*, median måneder (95% KI)	NE (12,0 – NE)
Tid til respons (TTR), median måneder (intervall)	1,4 (1 – 8,4)
Progresjonsfri overlevelse (PFS), median måneder (95% KI)	4,4 (3,0 – 8,2)
Totaloverlevelse (OS), median måneder (95% KI)	NE (11,3 – NE)
12 måneder OS, % (95% KI)	56,1 (40,6 – 61,6)

NE= Kan ikke anslås (ikke oppnådd)

*Inkludert pasienter med opprinnelig PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC som senere oppnådde PR/CR

Abbvie har på forespørsel fra DMP ettersendt resultater fra siste tilgjengelige datakutt, som var i april 2023. Median oppfølgingstid var da 25,5 måneder (0,3-32,7). Responsrater var omtrent som i det første datakuttet, med ORR på [REDACTED] og CR på [REDACTED]. Median OS var [REDACTED].

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet (datakutt april 2023) var [REDACTED] måneder og median behandlingsvarighet var [REDACTED] måneder. Spredningen var stor (intervall 0,03 – 31,74).

ZUMA-1

Ved 24-måneders analysen fra ZUMA-1 (5), etter en median oppfølgingstid på 27,1 måneder, var resultater som vist i Tabell 8. Det primære endepunktet i ZUMA-1 var ORR vurdert av utprøver. I tabellen vises resultater basert på IRC-vurdering, da det er disse resultatene som inngår i MAIC.

Tabell 8 Hovedresultater fra ZUMA-1, 2-årsdata, alle infuserte pasienter (5, 8)

Endepunkt (IRC-vurdering)	Axi-cel (n=101)
ORR, % (95% KI)	74 (65 – 82), n=75
CR, %	54, n=55
PR, %	20, n=20
DOR*, median måneder (95% KI)	NE (10,9 – NE)
DOCR*, median (område) i måneder	NE (NE – NE)
OS, median i måneder (95% KI)	NE (12,8 – NE)
12 måneder OS, % (95% KI)	60,4 (50,2 – 69,2)
24 måneder OS, % (95% KI)	50,5 (40,4 – 59,7)

NE= Kan ikke anslås (ikke oppnådd)

*Responsvarigheten ble avbrutt på SCT-tidspunktet for pasienter som fikk SCT i løpet av responstiden

Det foreligger flere analyser fra ZUMA-1 fra senere datakutt. Siste tilgjengelige data er 5-årsdata (9). Median OS var da 25,8 måneder (95% KI: 12,8 – NE). ORR (utprøvervurdert) var 83 % (95% KI: 74 – 90) og median DOR (utprøvervurdert) var 11,1 måneder (95% KI: 4,2 – 51,3).

3.1.2.3 Relativ effekt

Tabellen under oppsummerer resultater for relativ effekt fra MAIC-analysen Abbvie har levert. Ingen av resultatene viser statistisk signifikant forskjell mellom epkoritamab og axi-cel, og det er svært brede konfidensintervall.

Tabell 9 Resultater fra MAIC som sammenligner epcoritamab og axi-cel (Abbvie). Basert på datakutt juni 2022 fra EPCORE NHL-1 og datakutt august 2018 fra ZUMA-1.

	Unadjusted Epcoritamab DLBCL, CAR-T eligible vs Axi-cel (N= [REDACTED])	Adjusted Epcoritamab DLBCL, CAR-T eligible vs Axi-cel (N= [REDACTED])
Overall survival (OS), HR [95% CI]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progression-free survival (PFS), HR [95% CI]	[REDACTED]	[REDACTED]
Complete response (CR)	[REDACTED]	[REDACTED]
Difference, % [95% CI]	[REDACTED]	[REDACTED]
Overall response (OR)	[REDACTED]	[REDACTED]
Difference, % [95% CI]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.4 Sikkerhet

Utfallsmål for sikkerhet inngikk ikke i den indirekte sammenligningen.

I preparatomtalen for Tepkinly (6) er sikkerheten ved behandling med epcoritamab oppsummert, basert på evaluering av 167 pasienter med r/r LBCL. De vanligste bivirkningene var cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (51 %), fatigue, nøytropeni, reaksjoner på injeksjonsstedet, muskel-skjelettsmerter, abdominalsmerter, pyreksi, kvalme og diaré. Alvorlige bivirkninger forekom hos 52 % av pasientene. CRS grad 3 eller høyere forekom hos 3 % av pasientene. En pasient (0,6 %) opplevde immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) grad 5 (fatal). Nøytropeni grad 3-4 forekom hos 23 % av pasientene. Syv pasienter (4,2 %) opplevde en fatal bivirkning (pneumoni hos 3 pasienter, virusinfeksjon hos 3 pasienter og ICANS hos 1 pasient). Bivirkninger som førte til seponering forekom hos 6,6 % av pasientene. Utsatt dose på grunn av bivirkninger forekom hos 32 % av pasientene.

Preparatomtalen for Yescarta (8) oppsummerer sikkerhetsdata fra ZUMA-1 ved 54-måneders oppfølgingsanalyse. Alvorlige bivirkninger forekom hos 51 % av pasientene. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte encefalopati (31 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (19 %), CRS (11 %), bakterieinfeksjoner (9 %), delirium (6 %), hypertensjon (6 %), hypotensjon (6 %), økte transaminaser (6 %) og virusinfeksjon (6 %). De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte lymfopeni (99 %), leukopeni (96 %), nøytropeni (94 %), anemi (65 %) og trombocytopeni (56 %).

3.1.3 DMPs vurdering av evidenssyntesen

Basert på tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter, anser DMP at axi-cel er relevant komparator for en mindre andel av den totale pasientpopulasjonen aktuell for behandling med epkoritamab i norsk klinisk praksis. For denne pasientgruppen vurderer DMP at pasientpopulasjonen Abbvie har valgt å inkludere i evidenssyntesen er relevant (pasienter med r/r DLBCL som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, som er CAR T naive og som vurderes å være aktuelle for behandling med CAR T i tredje linje eller senere).

DMP vurderer at det er forskjeller mellom studiedesignet for EPCORE NHL-1 og ZUMA-1 som kan tilføre skjevheter i analysen (Tabell 16 i Appendiks 2). Blant annet var det ulike kriterier for respons mellom de to studiene, samt at effektdata fra ZUMA-1 er for populasjonen som har mottatt full behandling (en infusjon). Dette er faktorer som kan ha medført skjevhet i favør axi-cel. Slike forskjeller mellom studiene som handler om studiedesign er det ikke mulig å justere for. Slike forskjeller har større betydning i uankrede analyser enn i ankrede (via en felles komparator) fordi det er de absolutte verdiene av utfallsmålene som sammenliknes i uankrede analyser. DMP mener disse ulikhetene derfor er av stor betydning og kan gjøre slik at resultatene fra MAIC-analysen ikke er valide.

Abbvie har forsøkt å justere for forskjeller i kjente prognostiske faktorer mellom pasientpopulasjonene. Ettersom Abbvie kun har tilgang til individuelle pasientdata fra EPCORE NHL-1, og aggregerte data fra ZUMA-1, er det inklusjonskriteriene i ZUMA-1 som definerer pasientpopulasjonen i MAIC-analysen. DMP mener det er betydelige forskjeller i forekomst av prognostiske faktorer mellom aktuelle pasientkohorter fra EPCORE NHL-1 og ZUMA-1 (Tabell 6). Mens pasientkohorten fra EPCORE NHL-1 kun besto av pasienter med DLBCL, besto populasjonen fra ZUMA-1 både av pasienter med DLBCL og PMBCL, som er en sjelden undergruppe av aggressiv B-celle lymfom. Sammenlignet med pasientene i axi-cel armen fra ZUMA-1 var CAR T-aktuelle DLBCL-pasienter fra EPCORE NHL-1 eldre og hadde mer refraktær sykdom (høyere andel primær refraktær, refraktær mot to etterfølgende behandlingslinjer og refraktær mot andre eller senere behandlingslinje). Dette kan indikere at aktuell pasientkohort fra EPCORE NHL-1 hadde sykdom med dårligere prognose enn pasientene i ZUMA-1. Samtidig var det andre prognostiske faktorer som trakk i andre retning; en lavere andel pasienter i pasientkohorten fra EPCORE NHL-1 hadde Ann Arbor sykdomsstadie III-IV, en noe lavere andel pasienter hadde relapsert innen 12 måneder etter ASCT, og en lavere andel pasienter hadde mottatt 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. Andelen med IPI score ≥ 3 var omtrent lik i de to populasjonene før justering. IPI score er en internasjonal prognostisk indeks som hensyntar flere faktorer (alder, sykdomsstadium, forhøyet serum LDH, ECOG, ekstranodal involvering). Selv etter justering var det forskjeller i fordeling av kjente prognostiske faktorer mellom populasjonene. Blant annet var andelen med IPI score ≥ 3 betydelig lavere i epkoritamab-armen enn i axi-cel-armen etter justering. Dette kan indikere at pasientene i den justerte epkoritamab-armen hadde bedre prognose enn axi-cel armen fra ZUMA-1, med forventet bedre overlevelse. DMP mener forskjellene er av en slik art at de kan ha ført til skjevheter i estimerer for relativ effekt mellom behandlingene.

Justering førte også til en kraftig reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse for epkoritamab-armen. DMP mener det er en stor svakhet at estimerer for relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med axi-cel kun baserer seg på ■ pasienter fra intervensjonsstudien. En så markant reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse indikerer at målpopulasjonen i MAIC-analysen er betydelig forskjellig fra den omsøkte populasjonen. Dette svekker relevansen til MAIC-analysen fordi det er populasjonen i epkoritamab-studien som er relevant for metodevurderingen. Resultatene fra analyser med så lav effektiv utvalgsstørrelse er ustabile, og DMP mener de ikke er egnet til å kvantifisere relativ effekt.

Utfallsmål for sikkerhet inngikk ikke i den indirekte sammenligningen. Andelen som opplevde alvorlige bivirkninger var relativt lik i EPCORE NHL-1 og ZUMA-1. De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, er av den oppfatning at bivirkningsprofilen for epkoritamab er snillere enn for axi-cel. Av preparatomtalen fremkommer det at CRS grad 3 eller høyere, samt alvorlige nevrologiske bivirkninger forekom hos en lavere andel pasienter behandlet med epkoritamab sammenlignet med axi-cel. EMA (ved *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) påpeker at ulike definisjoner av grad 3-4 bivirkninger, CRS og ICANS i EPCORE NHL-1 og ZUMA-1, samt forskjeller mellom pasientpopulasjonene, gjør tolkning av relativ bivirkningsprofil vanskelig. COMP mente at tilgjengelige data på vurderingstidspunktet ikke var tilstrekkelig til å kunne konkludere med at sikkerhetsprofilen til epkoritamab er bedre enn for axi-cel (10).

Totalt sett mener DMP at man *ikke* kan konkludere med at epkoritamab har en mereffekt over axi-cel basert på foreliggende data. Dette støttes også av EMA (ved COMP) sin vurdering (10). Medisinske fageksperter DMP har snakket med gir også tilbakemelding om at de ikke forventer at epkoritamab har bedre effekt enn axi-cel.

DMP mener, basert på vurderingene over, at MAIC-analysen som foreligger heller ikke kan konkludere med om epkoritamab er like bra som, eller dårligere enn, axi-cel for relevant pasientpopulasjon fordi analysen gir en sammenlikning av epkoritamab vs. axi-cel som er utsatt for skjevheter. Resultatene fra MAIC-analysen er dermed heller ikke egnet for ekstrapolering i en kostnad-per-QALY analyse. De medisinske fagekspertene DMP har konferert med mener at det kan forventes responsrater på sammenlignbart nivå som for axi-cel ved behandling med epkoritamab, men så langt tilsier deres erfaring med bispesifikke antistoffer at varigheten av respons er kortere, og de tror ikke det er sannsynlig at man vil se bedre overlevelse med epkoritamab enn med axi-cel. De understreker likevel at epkoritamab har demonstrert god effekt og tåles godt av pasientene, og at dette er noe de svært gjerne ønsker seg i klinikken.

DMPs konklusjon om relativ effekt mot axi-cel

DMP mener den innleverte MAIC-analysen ikke kan benyttes til å kvantifisere relativ effekt av epkoritamab vs. axi-cel, og estimatene kan derfor heller ikke benyttes i en kostnad-per-QALY analyse. På bakgrunn av dette har ikke DMP vurdert eller presentert Abbvies innsendte helseøkonomiske analyse. Medisinske fageksperter mener det kan forventes sammenlignbare responsrater for epkoritamab som for axi-cel, men sannsynligvis kortere varighet av responser.

Som tidligere beskrevet, mener DMP at Pola-BR er det mest relevante sammenligningsalternativet for epkoritamab i norsk klinisk praksis. Axi-cel vurderes å være relevant komparator kun for en mindre andel pasienter som er kandidater for slik behandling, men likevel ikke har mottatt CAR T-behandling i andre behandlingslinje. Ifølge innspill fra medisinske fageksperter er det i dag kun 6-7 pasienter årlig med r/r DLBCL som mottar behandling med axi-cel i tredje behandlingslinje, og det antas at axi-cel fremdeles vil være foretrukket behandling for majoriteten av disse pasientene selv om bispesifikke antistoffer også skulle være tilgjengelige. DMP påpeker derfor at pasientpopulasjonen og komparatoren i MAIC-analysen er mindre relevant for norske forhold.

3.2 Epkoritamab sammenlignet med Pola-BR

DMP har ikke bedt Abbvie ettersende en indirekte sammenligning av epkoritamab mot Pola-BR, selv om dette er den mest relevante komparatoren for norsk klinisk praksis. Dette fordi DMP vurderer at en uankret, indirekte sammenligning av epkoritamab mot Pola-BR, basert på aggregerte pasientdata fra komparatorstudien, vil være beheftet med de samme svakhetene som analysen beskrevet i kap. 3.1.

DMP anfører at foreliggende metodevurdering bør ses i sammenheng med den pågående metodevurderingen av glofitamab (ID2022_147). Glofitamab og epkoritamab er begge bispesifikke antistoffer med tilsvarende indikasjon, og er i forbindelse med onkologianbud 2407 vurdert å kunne inngå i sammenligningsgruppe med hverandre. I metodevurderingen av glofitamab er relativ effekt mellom glofitamab og Pola-BR estimert med en propensity score-analyse basert på individuelle pasientdata for både intervensjon og komparator. Analyser av ikke-randomisert evidens med individuelle pasientdata for både intervensjon og komparator anses å gi bedre kontroll på prognostiske faktorer uten lavere effektiv utvalgsstørrelse og dermed noe mer robuste analyseresultater.

I registreringsstudien for Pola-BR ved r/r DLBCL (GO29365) var kvalifiserte pasienter ikke kandidater for HSCT og hadde residivert eller refraktær sykdom etter å ha fått minst ett tidligere kjemoterapiregime (11). Etter en median oppfølgingstid på 22 måneder var total responsrate (utprøvervurdert) ved slutten av behandlingen (6-8 uker etter dag 1 av syklus 6 eller siste studiebehandling) 47,5 %, men en komplett responsrate på 42,5 %. Median OS (eksplorativt endepunkt ikke kontrollert for Type I feil) var 12,4 måneder (95 % KI: 9,0 – NE).

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 41,7 % av Pola-BR behandlede pasienter. De vanligste alvorlige bivirkningene som ble rapportert hos ≥ 5 % av pasientene var febril nøyttropeni (10,6 %), sepsis (9,9 %), pneumoni (8,6 %) og pyreksi (7,9 %) (11).

Studiepopulasjonene i GO29365 og EPCORE NHL-1 er ulike, og en naiv sammenligning av studieresultatene bør gjøres med varsomhet. DMP har likevel inkludert hovedresultatene fra GO29365 for kontekstualisering. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har nylig publisert en metodevurdering av epkoritamab for samme indikasjon som foreliggende metodevurdering gjelder (12). NICE har vurdert en MAIC-analyse av epkoritamab mot Pola-BR og konkludert med at analysen ikke viser signifikante forskjeller i OS eller PFS. NICE anfører at analysen er beheftet med betydelig grad av usikkerhet, og at det likevel kan være plausibelt at epkoritamab er mer effektiv enn Pola-BR, basert på innspill NICE har fått fra fagekspertene. De medisinske fagekspertene DMP har konferert med angir at deres kliniske erfaring med bispesifikke antistoffer så langt tilsier at det er bedre effekt av epkoritamab enn Pola-BR.

3.3 Oppsummering og DMPs totalvurdering

Det er en generell svakhet av mange av de kliniske studiene av nye legemidler til aktuell pasientgruppe er ikke-randomiserte, enarmede studier. Dette gjør det vanskelig å kontekstualisere effekten av ny behandling opp mot dagens standardbehandling. DMP mener tilgjengelige data ikke kan benyttes til å kvantifisere relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med relevante komparatorer på en tilfredsstillende måte. Sett bort fra utfordringene knyttet til uankrede, indirekte sammenligninger som allerede er diskutert, vil ingen indirekte sammenligninger av epkoritamab mot aktuelle komparatorer på nåværende tidspunkt kunne belyse relativ effekt hos pasienter som relapserer etter behandling med axi-

cel. Denne pasientgruppen utgjør en betydelig andel av norske pasienter aktuell for behandling med bispesifikke antistoffer i norsk klinisk praksis.

EMA (ved COMP) har vurdert at eporitamab har vist klinisk meningsfull nytte hos pasienter som opplever tilbakefall av sykdom etter tidligere behandling med axi-cel, men bemerker at effekten observert hos denne pasientgruppen generelt var dårligere enn effekten for DLBCL-populasjonen i EPCORE NHL-1 totalt sett (10). Total responsrate (ORR) for pasienter i EPCORE NHL-1 tidligere behandlet med axi-cel (n=21) var 38,1 % (95 % KI: 18,1 – 61,6) (datakutt november 2022), mens median responsvarighet var 7,6 måneder (95% KI: 0,8 – NE). Det er stor usikkerhet i punkttestimatene, som indikert ved brede konfidensintervaller.

De medisinske fagekspertene DMP har konferert i arbeidet med metodevurderingen angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom bl.a. *Compassionate use*-programmer (før MT), og opplever behandlingen som godt tolerert hos de fleste pasienter. De gir tilbakemelding om at de ikke forventer at eporitamab har bedre effekt enn axi-cel, men at de har høyere forventninger til effekt enn ved behandling med Pola-BR, og anser bispesifikke antistoffer som et stort fremskritt innen sykdomsområdet.

4 Økonomisk analyse

Som presentert i avsnitt 1.5 vurderes Pola-BR som den mest aktuelle behandlingen for pasienter med r/r DLBCL. I tillegg kan axi-cel være et aktuelt behandlingsalternativ for et lite antall pasienter (<5).

I dette kapittelet presenteres kostnadsestimat for de relevante behandlingsalternativene (legemiddelkostnader), samt budsjettvirkninger av å innføre epkoritamab til den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen.

4.1 Ressursbruk og kostnader

4.1.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Abbvie har i tråd med deres innleverte helseøkonomiske analyse, levert en budsjettanalyse der axi-cel blir benyttet som det primære kostnadsestimatet for dagens behandling. I tråd med at DMP vurderer at Pola-BR er det mest relevante behandlingsalternativet for den aktuelle pasientgruppen i Norge i dag, har DMP gjort egne kostnadsestimat og budsjettberegninger der Pola-BR legges til grunn som det primære sammenligningsgrunnlaget. Det vil også presenteres kostnadsestimat for axi-cel, selv om det er forventet at dette vil være det relevante sammenligningsgrunnlaget for svært få av de aktuelle pasientene.

DMP har lagt til grunn følgende legemiddelpriser for å estimere legemiddelkostnadene til de ulike behandlingsalternativene:

Tabell 10 Legemiddelpriser (maksimal AUP) benyttet til å estimere legemiddelkostnader for de ulike behandlingsalternativene

Virkestoff	Varenummer (pkn.størrelse)	Maksimal AUP med mva. (NOK)	Maksimal AUP uten mva. (NOK)
Polivy (polatuzumabvedotin)	382647 (140 mg)	141 207	112 966
	386940 (30 mg)	30 287	24 230
Rixathon (rituksimab)	537151 (100 mg)	5 262	4 210
	137019 (500 mg)	13 137	10 510
Bendamustine Fresenius Kabi (bendamustin)	412454 (312,5 mg)	3 944	3 155
	515182 (1250 mg)	15 666	12 532
Tepkinly (epkoritamab)	49629 (4 mg)	8 377	6 702
	473690 (48 mg)	100 119	80 095
Yescarta (aksikabtagencicel)	402302 (1 pkn injeksjonsvæske)	3 984 724	3 187 779

Basert på disse legemiddelprisene har DMP beregnet følgende kostnader for de ulike behandlingsalternativene (basert på hele hetteglass, dvs. inkludert svinn):

Tabell 11 Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene (angitt i NOK, basert på maksimal AUP med og uten mva.)

Behandlingsregime	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP med mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)	Kommentar
Epkoritamab (Tepkinly)	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	222 708	178 166	Beregnet som gjennomsnittlig kostnad for de 10 første behandlingssykluser
	Kostnad for ■■■■■ behandlingssykluser	2 226 521	1 781 217	Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien EPCORE NHL-1
Pola-BR (polatuzumab, bendamistin og rituximab)	Kostnad per behandlingssyklus a 21 dager	162 762	130 210	
	Kostnad for 3,46 behandlingssykluser	563 158	450 527	Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien GO29365
	Kostnad for 6 behandlingssykluser	976 575	781 260	Basert på antall behandlingssykluser angitt i preparatomtale
Axi-cel (Yesarta)	1 infusjonspose	3 984 724	3 187 779	Gis som engangsbehandling

DMP gjør oppmerksom på at enkelte av legemidlene i kostnadsestimatene over har rabattert pris, og at legemiddelkostnadene for de ulike behandlingsalternativene i praksis kan avvike fra de overnevnte estimatene. Basert på maksimal AUP vil de direkte legemiddelkostnadene for et gjennomsnittlig antall behandlingssykluser som er sett i relevante kliniske studier være høyere for epkoritamab enn for Pola-BR, men lavere enn kostnaden for en engangsbehandling med axi-cel.

Det gjøres oppmerksom på kostnadssammenstillingen er en «naiv» sammenligning av gjennomsnittlig behandlingsvarighet sett i ulike studier som ikke nødvendigvis er direkte sammenlignbare. En av de medisinske fagekspertene DMP har snakket med mener at behandlingsslengden lagt til grunn for epkoritamab synes noe høy sammenlignet med hva som kan forventes i norsk klinisk praksis. Gjennomsnittlig behandlingsslengde med Pola-BR i norsk klinisk praksis er også usikker, men vil i henhold til preparatomtalen ikke overstige 6 sykluser. For pasienter som totalt sett ble behandlet med Pola-BR i forbindelse med studie GO29365 (safety run-in, randomisert fase og extension cohort) var median antall behandlingssykluser 5 (13). Ifølge preparatomtalen skal epkoritamab administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Fra behandlingssyklus 10 og videre gis epkoritamab en gang hver fjerde uke, slik at legemiddelkostnadene per syklus er lavere enn i syklus 1-9.

4.1.2 Administrasjonskostnader

Abbvie har lagt til grunn følgende administrasjonskostnader for de ulike behandlingsalternativene i sine kostnadsestimat:

Epkoritamab: 234 NOK per administrasjon basert på kostnaden til en subkutan injeksjon (DMPs enhetskostnadsdatabase)

Axi-cel: 56 588 NOK som engangs administrasjonskostnad

DMP har i tillegg inkludert administrasjonskostnader for Pola-BR basert på kostnaden for en intravenøs infusjon. Denne kostnaden er estimert til 3 368 NOK per administrasjon (DMPs enhetskostnadsdatabase).

DMP sin vurdering av administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene forbundet med hver enkelt dose av epkoritamab er lavere enn administrasjonskostnadene forbundet med Pola-BR. Siden det er forventet at behandling med epkoritamab i norsk klinisk praksis vil gis lengre (flere administreringer) enn Pola-BR, vil imidlertid ikke dette utgjøre store kostnadsforskjeller per pasient, sett opp mot legemiddelkostnadene. DMP har derfor ikke inkludert administrasjonskostnader i sine beregninger.

4.1.3 Øvrige kostnader

De medisinske fagekspertene DMP har snakket med, oppgir at ved bruk av epkoritamab før MT (*compassionate use*) har praksis vært at pasientene legges inn på sykehus i et døgn i forbindelse med injeksjonene i syklus 1 (totalt fire injeksjoner). Dette for observasjon og behandling av CRS dersom aktuelt. Ved senere injeksjoner har pasienter ikke vært innlagt, med mindre de hadde opplevd CRS grad 2-3 forrige syklus. Tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene er at erfaringen så langt har vært at innleggelsene har vært korte og ukompliserte, og de har opplevd få komplikasjoner senere i behandlingsforløpet.

Ved behandling med Pola-BR er det ikke nødvendig med sykehusinnleggelse ved administrasjon, men de medisinske fagekspertene angir at det vil være aktuelt med innleggelse ved nøytropen feber og andre bivirkninger i nadir fase.

Ved behandling med axi-cel tilkommer det vesentlige kostnader knyttet til forbehandling, leukaferese, sykehusopphold og overvåkning i etterkant av infusjonen.

DMP har ikke inkludert andre kostnader enn legemiddelkostnader i kostnadssammenstillingen. De medisinske fagekspertene anfører at behandling med epkoritamab er betydelig mindre ressurskrevende enn behandling med axi-cel, og en av ekspertene trekker også frem at behandlingen sannsynligvis vil anses som mindre ressurskrevende enn behandling med Pola-BR.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med epkoritamab ved r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje i Norge

Abbvie har i sin dokumentasjonspakke lagt til grunn at 53 pasienter vil være aktuelle for behandling med epkoritamab årlig i Norge. De medisinske fagekspertene DMP har konferert med, anslår noe ulike pasientestimat. En av ekspertene anslår at om lag 50 pasienter årlig vil motta behandling med epkoritamab dersom behandlingen innføres, mens en annen anslår at det kan være snakk om 70 pasienter årlig. Estimaten fra fagekspertene gjelder antall pasienter de tror faktisk vil motta behandling med bispesifikke antistoffer (epkoritamab, glofitamab) dersom slik behandling er tilgjengelig. Noen pasienter med r/r DLBCL vil fortsatt motta annen behandling selv om dette ikke er synliggjort i beregningene under. DMP baserer budsjettberegningene på et intervall fra 50 til 70 pasienter.

DMP legger til grunn Pola-BR som komparator i budsjettberegningene.

Tabell 12 Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med epkoritamab, dersom epkoritamab blir innført	50 - 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Pola+BR, dersom epkoritamab blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Pola+BR, dersom epkoritamab IKKE blir innført	50 - 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70	50 – 70

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene som legges til grunn per pasient er basert på beregningene i Tabell 11.

Tabell 13 Legemiddelutgifter per pasient for epkoritamab og Pola+BR. Maksimal AUP. Inkl. mva. Angitt i NOK. Basert på gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studiene EPCORE NHI-1 og GO29365

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epkoritamab	2 226 521	0	0	0	0
Pola+BR	563 158	0	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

I denne saken presenteres budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten for de direkte legemiddelkostnadene. Siden den helseøkonomiske modellen ikke er relevant, vurdert og validert, har ikke DMP tilgang på kostnadsestimat for den samlede spesialisthelsetjenesten, eller samlet for helse- og omsorgstjenesten, og disse analysene er derfor utelatt. DMP har heller ikke identifisert forhold som skulle tilsi at de ulike behandlingsalternativene i budsjettanalysen skulle ha store, ulike effekter på budsjettforhold utover legemiddelkostnadene i spesialisthelsetjenesten eller andre steder i helse- og omsorgstjenesten. Epkoritamab er forbundet med noe lavere administrasjonskostnader enn Pola-BR, men dette vurderes å være av marginal økonomisk betydning sett opp mot legemiddelkostnadene.

Alle budsjettanalyser i dette kapittelet er basert på maks. AUP priser inkl. mva.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 14.

Tabell 14 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av epkoritamab til behandling av r/r DLBCL fra 3. behandlingslinje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Tallene er avrundet til nærmeste hele million

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epkoritamab blir innført	111 000 000– 156 000 000	111 000 000– 156 000 000	111 000 000– 156 000 000	111 000 000– 156 000 000	111 000 000– 156 000 000
Epkoritamab blir ikke innført	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000	28 000 000– 39 000 000
Budsjettvirkning av anbefaling	83 000 000 – 116 000 000	83 000 000 – 116 000 000	83 000 000 – 116 000 000	83 000 000 – 116 000 000	83 000 000 – 116 000 000

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til mellom 83 og 116 millioner NOK i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen, samt behandlingsvarighet av epkoritamab og Pola-BR.

Det er i denne beregningen ikke tatt høyde for at en eventuell innføring av epkoritamab kan erstatte behandling med axi-cel for et fåtall pasienter. Dersom kostnadene til axi-cel inkluderes i budsjettanalysen for disse pasientene vil budsjettvirkningen reduseres marginalt.

Referanser

1. Sykehusinnkjøp HF. Konkurransbestemmelser, Åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi 2024 [Available from: [file:///C:/Users/inalb/Downloads/2407%20Konkurransbestemmelser%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/inalb/Downloads/2407%20Konkurransbestemmelser%20(2).pdf)].
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2022: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2022 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>].
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 06. mars 2023, lest 28. februar 2024). 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram#referere>].
4. 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. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-47.
5. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
6. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Tepkinly [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/tepinkly-epar-product-information_no.pdf].
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA. Assessment Report Tepkinly. Procedure no. EMEA/H/C/005985/0000 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinkly-epar-public-assessment-report_en.pdf].
8. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Yescarta [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_no.pdf].
9. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-15.
10. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report. Tepkinly (epcoritamab), treatment of diffuse large B-cell lymphoma. EU/3/22/2581 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tepinkly-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf].
11. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Polivy [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/polivy-epar-product-information_no.pdf].
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance, TA954. Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments 2024 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA954>].
13. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-43.

14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA. Assessment Report Yescarta. Procedure No. EMEA/H/C/004480/0000 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf].

Appendiks 1: Litteratursøk

Formål

Abbvie har gjennomført systematiske litteratursøk (SLR) med formål å identifisere, ekstrahere og analysere relevant evidens for behandling av r/r LBCL, for å karakterisere effekt og sikkerhet ved dagens tilgjengelige behandlinger av r/r DLBCL ≥ tredje behandlingslinje. Videre var formålet at resultater fra SLR skulle brukes for å estimere relativ effekt av eporitamab for behandling av r/r DLBCL ≥ tredje behandlingslinje sammenlignet med relevante komparatorer.

Kilder

Databaser (søk fra 11-10-2022, sist oppdatert 8-12-2022):

- Embase
- Medline
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Konferanser fra de siste 3 årene (2020-2022):

- European Hematology Association (EHA)
- International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)
- American Society of Hematology (ASH)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

Register over kliniske studier:

- US NIH registry & results database
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP registry)
- EU Clinical Trial Registry

Søkestreng og søkestrategi er godt dokumentert.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriterier anvendt på identifiserte publikasjoner.

Tabell 15 Eligibility criteria (Abbvie)

PICOs	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Patient population*	Adult patients with R/R LBCL (including HGBCL, DLBCL, FL3B, PMBCL) previously treated with at least 2 lines of systemic antineoplastic therapy (i.e., most recent treatment is ≥3 line*) including anti-CD20 mAb-containing combination chemotherapy	• Studies with patients that only had ≤1 previous treatment (i.e., 1st or 2nd line only) • Paediatric patients (<18 years) • Animal studies • In vitro studies
Interventions [#]	Any therapy recommended by NCCN and ESMO treatment guidelines in the management of R/R (D)LBCL in the ≥3 line, including:	Interventions not listed in the inclusion criteria

	•Rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide (R±ICE) •Rituximab, dexamethasone, cisplatin, and cytarabine (R±DHAP) •Rituximab, cisplatin, gemcitabine, dexamethasone (R-GDP) •Platinum/gemcitabine-based therapy •Bendamustine and rituximab •Lenalidomide and rituximab •Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin (R-GemOx) •Rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) •Ifosfamide, methotrexate, etoposide and prednisone (IMPV16) •Rituximab, dexamethasone, cytarabine and oxaliplatin (R-DHAOx) •Rituximab, prednisolone, etoposide, chlorambucil and lomustine (R-PECC) •Rituximab, mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (R-MINE) •Salvage chemotherapy •CD19 CAR-T therapy - o Axicabtagene ciloleucel - o Tisagenlecleucel - o Lisocabtagene maraleucel •Novel therapies: - o Polatuzumab vedotin-pliq plus bendamustine and rituximab - o Selinexor - o Ublituximab and umbralisib, - o Tafasitamab plus lenalidomide - o Loncastuximab tesirine - o Glofitamab - o Odronextamab - o Epcoritamab Any relevant therapy currently studied in the management of R/R (D)LBCL in the ≥3L but not yet included in the NCCN/ESMO guidelines	
Comparators	• Any of the above interventions of interest • Placebo	• Comparators not listed in the inclusion criteria
Outcomes	Efficacy estimates: •Overall survival (OS) •Objective response rate (ORR), including underlying responses (e.g., CR, PR) •Progression Free Survival (PFS) •Duration of Response (DoR) •Minimal residual disease (MRD) •Time to Response (TTR) •Time on therapy •Time to next anti-lymphoma therapy	• None of the outcomes listed as inclusion criteria

	(TTNT) •Remission rate –2 years and 5 years •Cure rate Safety estimates: •Treatment discontinuation •Discontinuation due to grade 3/4 TEAEs/AEs •Serious adverse events (SAE) •Treatment-emergent AEs or SAEs including grades and grading criteria; particularly: o Neutropenia o Cytokine release syndrome (CRS), o Infections, o neurological events,	
Study design	• Clinical trials (randomized and non-randomized) • Observational studies (prospective and retrospective)	•Commentaries and letters •Consensus reports •Systematic reviews# and meta-analysis
Time frame	•Peer reviewed publications: no restrictions •Conference abstracts: ≥2020	•Peer reviewed publications: no restrictions •Conference abstracts: ≤2020
Countries	•No limit	•No restrictions
Language	•English	•No restrictions##

*Publications presenting only data for ≥2nd line R/R LBCL patients (i.e., no data available for ≥3 line patient population) were included in the SLR, but not included for data extraction; #Previous SLRs used for cross-referencing and to validate inclusion criteria, listed separately; ##Non-English articles were screened but not extracted

Seleksjon av studier

Fagfellevurderte publikasjoner

Inklusjon og eksklusjon av publikasjoner ble gjort i henhold til PICOS i tabellen over. Gjennomgang av titler og sammendrag av alle identifiserte referanser ble gjennomført av to uavhengige personer. Eventuelle uoverensstemmelser ble avgjort av en tredje person. Samme metode ble brukt for gjennomgang av fulltekstartikler. Årsaker for eksklusjon ble dokumentert.

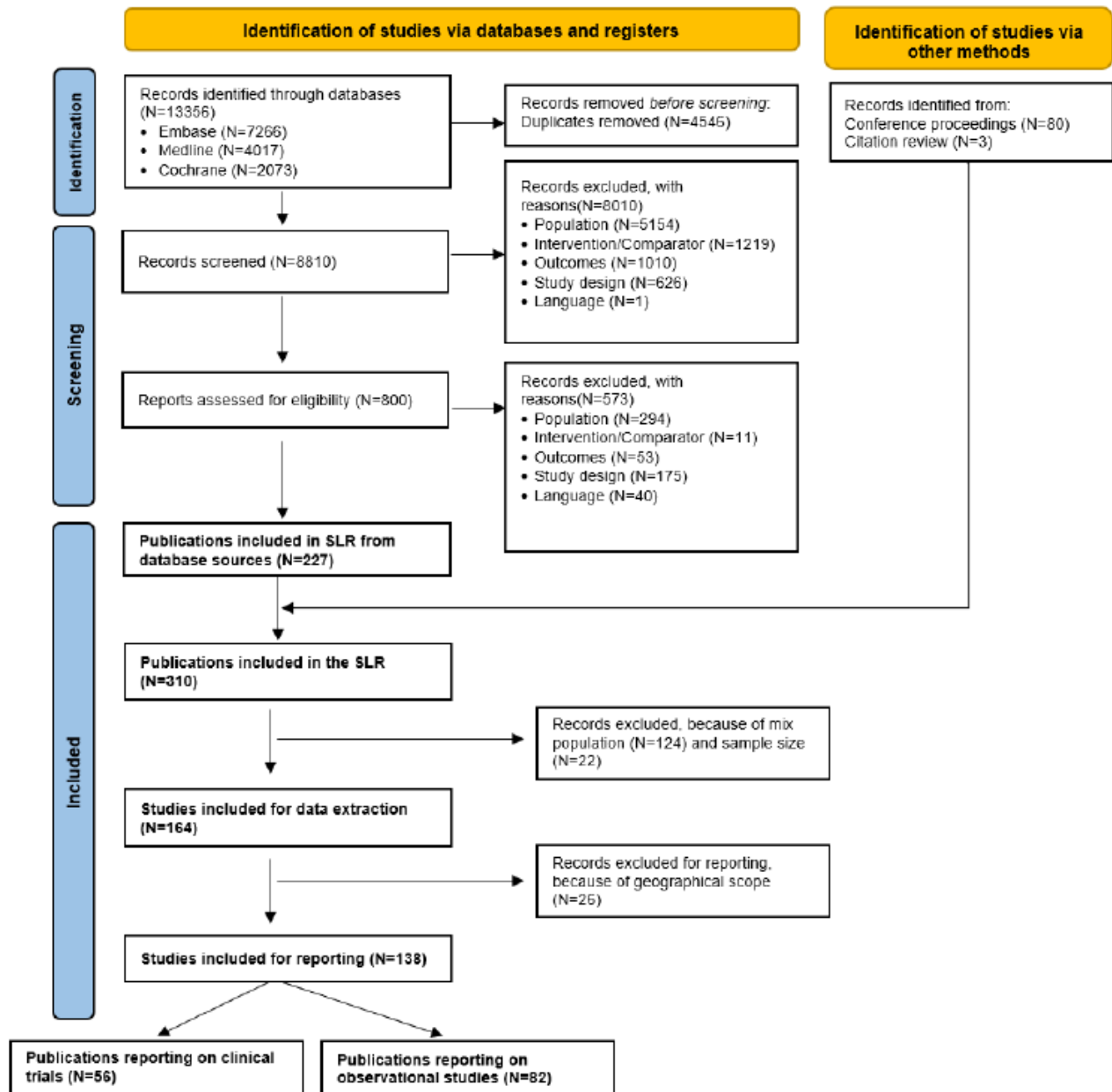
Konferanser

En person gjennomførte søkene, og en annen person kvalitetssjekket. Konferansesammendrag som møtte inklusjonskriteriene (PICOS) ble samlet i en database og matchet mot inkluderte fagfellevurderte publikasjoner for å fastslå om ytterligere informasjon ble framsatt.

Register over kliniske studier

En person gjennomførte søkene, og en annen person kvalitetssjekket. Resultater fra søkene ble eksportert til en liste som oppsummerer de kliniske studiene (tittel, inklusjon/eksklusjon, intervensjon, fase etc.). Det ble ikke gjort noe ytterligere datauttrekk fra disse registrene.

Figuren under viser PRISMA flytskjema over seleksjonsprosessen fra litteratursøket.



Figur 1 PRISMA flytskjema (Abbvie)

Datauttrekk

En person gjennomførte datauttrekket, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person. Dersom data presentert i et konferansesammendrag var tilgjengelig i en fagfellevurdert publisasjon, ble det ikke gjennomført datauttrekk fra konferansesammendraget.

Kvalitetsvurdering

Kvalitetsvurdering ble gjennomført for alle publikasjoner av RCT'er og ikke-randomiserte kliniske studier, foruten for sammendrag fra konferanser. Kvalitetsvurderingen ble utført av en person, og kvalitetssjekket av en annen. Kvalitetsvurdering for RCT'er ble gjort i henhold til *Appraisal of RCT checklist* fra Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Kvalitetsvurdering for ikke-randomiserte studier ble gjort i henhold til *Quality Assessment checklist for non-randomized clinical trials* fra CRD Guidance for Undertaking Reviews in Health Care (2009).

Resultater

Totalt ble 13 356 publikasjoner identifisert gjennom søk i elektroniske databaser. Etter å ha fjernet duplikater, ble 8 810 publikasjoner screenet. 8 010 publikasjoner ble ekskludert basert på gjennomgang av titler og sammendrag. Fulltekstartikler ble gjennomgått for de resterende 800 publikasjonene, hvorav 227 ble vurdert å kunne være egnet for inklusjon. Årsaker for eksklusjon av publikasjoner var populasjon (n=294), intervensjon/komparator (n=11), utfallsmål (n=53), studiedesign (n=175) og språk (n=40). Basert på søk i konferanser, ble 80 relevante sammendrag identifisert, og 3 ytterligere publikasjoner ble inkludert fra bibliografiske søk. Totalt ga dette 310 publikasjoner av klinisk evidens for r/r (D)LBCL som kunne være egnet for videre inklusjon.

Av disse 310 publikasjonene, var det 188 publikasjoner som rapporterte resultater for (D)LBCL fra tredje behandlingslinje eller senere. Det ble lagt til en ytterligere restriksjon som tilsa at kun publikasjoner med ≥ 20 pasienter i $\geq$ tredje behandlingslinje R/R (D)LBCL var relevant for datauttrekk, noe som førte til eksklusjon av 22 publikasjoner. Videre ble studier gjennomført i et enkeltland utenfor Europa og Nord Amerika ekskludert (n=26). Totalt 138 publikasjoner ble vurdert å være relevant for datarapportering. Av disse var det 56 publikasjoner som presenterte evidens fra 31 kliniske studier, og 82 publikasjoner som presenterte evidens fra observasjonsstudier.

Totalt ble altså 31 kliniske studier (56 publikasjoner) som presenterte klinisk evidens for $\geq$ tredje behandlingslinje R/R (D)LBCL inkludert for rapportering av studieresultater. Tabellen under gir en oversikt over inkluderte publikasjoner per kliniske studie og intervensjonene undersøkt for alle potensielle komparatorer. Majoriteten av de inkluderte studiene var uten kontrollgruppe.

No	Trial acronym/ NCT code	Associated publications	Intervention	Comparator
1	CORAL	Van den Neste, 2016 ^[32]	Salvage chemotherapy	
2	CHECKMATE-436	Zinzani, 2021 ^[33]	Nivolumab + brentuximab vedotin	
3	DLC-001	Czuczman, 2017 ^[34]	Lenalidomide	Investigator's choice (gemcitabine, rituximab, etoposide, or oxaliplatin)
4	EPCORE NHL-1	Philips, 2022 ^[35]	Epcoritamab	
5	GO29365	EUnetHTA, 2020 ^[36] Sehn, 2020^[37] Sehn, 2022^[38]	Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	Bendamustine + rituximab
6	JULIET	Schuster, 2019^[39] Schuster, 2021 ^[40] Maziarsz, 2020 ^[41]	Tisa-cel	
7	KEYNOTE-013	Armand, 2019 ^[42]	Pembrolizumab	
8	KEYNOTE-170	Armand, 2019 ^[42]	Pembrolizumab	
9	L-MIND	Dull, 2021^[43] Duell, 2021^[44] Salles 2020^[45]	Tafasitamab + lenalidomide	
10	LOTIS-2	Caimi, 2021^[46] Zinzani, 2021 ^[47] Caimi, 2021 ^[48] Caimi, 2021 ^[49] Caimi 2020 ^[50]	Loncastuximab tesirine	
11	NHL-002	Vose, 2013 ^[52]	Lenalidomide	
12	NHL-003	Vose, 2013 ^[52]	Lenalidomide	
13	OUTREACH*	Godwin, 2021 ^[53] Godwin, 2021 ^[54] Godwin, 2021 ^[55] Godwin, 2020 ^[56] Linhares, 2022 ^[57]	Liso-cel	
14	PLRG8	Paszkiwicz-Kozik, 2022^[88]	Ofatumumab with iphosphamide, etoposide + cytarabine	
15	ROMULUS**	Morschhauser, 2019^[58]	Polatuzumab vedotin + rituximab	Pinatuzumab vedotin + rituximab
16	R2-GDP-GOTEL	Palazon-Carrion, 2022^[59]	Lenalidomide with rituximab, cisplatin, gemcitabine + dexamethasone	
17	SADAL	Kalakonda, 2020^[60] Maerevoet, 2020 ^[61] Schuster, 2022 ^[62] Zijlstra, 2020 ^[63] Casasnovas, 2022 ^[64]	Selinexor	
18	SCHOLAR-1	Neelapu, 2021 ^[65] Crump, 2017^[8]	Salvage chemotherapy	
19	TRANSCEND	Abramson, 2020^[66] Abramson, 2020 ^[67]	Liso-cel	
20	ZUMA-1	Neelapu, 2017^[68]	Axi-cel	

		Topp, 2021 ^[69]	
		Neelapu, 2021 ^[65]	
		Oluwole, 2021 ^[70]	
		Jacobson, 2020 ^[71]	
		Locke, 2019 ^[72]	
21	ZUMA-9	Jacobson, 2020 ^[73]	Axi-cel
22	ZUMA-14	Strati, 2022 ^[74]	Axi-cel + rituximab
23	NCT01660451	Dreyling, 2017 ^[75]	Copanlisib
24	NCT03075696	Dickinson, 2022 ^[76]	Glofitamab
		Dickinson, 2022 ^[77]	
		Dickinson, 2022 ^[78]	
25	NCT00088530	Pettengell, 2016 ^[79]	Pixantrone
			Vinorelbine/ oxaliplatin/ ifosfamide/ etoposide/ mitoxantrone/ gemcitabine
26	NCT04432506	Strati, 2022 ^[80]	Axi-cel + anakinra
27	NCT03103971	Gazeau, 2022 ^[81]	Fully human CD19-targeted scFv (JCAR021)
28	NCT00968331	Zinzani, 2011 ^[82]	Lenalidomide + rituximab
29	NCT02910063	Coyle, 2020 ^[83]	Blinatumomab
30	NR	Michot, 2020 ^[84]	High-dose cyclophosphamide ± rituximab
31	NR	Wiernik, 2008 ^[85]	Lenalidomide

In case multiple publications have been identified per study, the primary study publication is highlighted in pink. Publications that presented data for a ≥3rdline patient population by means of a subgroup or multivariate analysis (i.e. no baseline characteristics available for the population of interest), are highlighted in light blue.

*No full-text paper was identified for the OUTREACH trial, therefore none of the publications are highlighted in pink. **Only the Pola-R arm was considered relevant for this report as for this arm 3rd line data was available. Trial characteristics are presented in full, but outcomes are only reported for the Pola-R-arm.

For epkoritamab ble det kun identifisert en klinisk studie; EPCORE NHL-1 (4) som lå til grunn ved vurdering av MT.

For axi-cel ble det identifisert fire kliniske studier. Alle studiene var uten kontrollgruppe. To av studiene gjaldt axi-cel i kombinasjon med andre legemidler (ZUMA-14; axi-cel + rituximab og NCT04432506; axi-cel + anakinra). Studiene ZUMA-1 og ZUMA-9 omhandlet axi-cel i monoterapi. ZUMA-1 er den pivotale studien som lå til grunn ved vurdering av markedsføringstillatelse for behandling av r/r DLBCL og PMBCL etter 2 eller flere linjer med systemisk behandling.

DMPs vurdering

Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante. Fullstendig gjengivelse av studiedesign og resultater for alle inkluderte studier er ikke hensiktsmessig for denne metodevurderingen. DMP bemerker at søket ikke er oppdatert siden desember 2022, og dermed er eldre enn DMP foretrekker. DMP godtar litteratursøket i denne saken.

Appendiks 2: Evidenssyntese epkoritamab vs. Axi-cel

Formål

Formålet med MAIC-analysen var å estimere relativ effekt av epkoritamab sammenlignet med axi-cel for behandling av r/r DLBCL hos pasienter som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer. Utfallsmål av interesse var progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), total responsrate (ORR) og komplett respons (CR).

Kilder

Individuelle pasientdata fra EPCORE NHL-1 danner datagrunnlaget for intervensjonen. Aggregerte kliniske data for komparator ble identifisert gjennom systematiske litteratursøk, beskrevet i Appendiks 1. Studier identifisert i litteratursøket kunne inkluderes i MAIC dersom følgende tilleggskriterier ble møtt:

- Inkluderte pasienter behandlet med minst to tidligere behandlingslinjer
- Pasientkarakteristikker ved baseline var rapportert
- Kaplan-Meier plots for PFS og OS som tydelig viste aktuelle hendelser var tilgjengelig
- Definisjon av relevante utfallsmål var lignende som i EPCORE NHL-1

Randomisert, kontrollert evidens var prioritert for inklusjon.

Evidenssyntesen av epkoritamab vs. axi-cel tar utgangspunkt i studiene EPCORE NHL-1 (DLBCL-populasjonen) og ZUMA-1.

Sammenligning av inkluderte studier

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare. Ved uankrede indirekte sammenlikninger, er evidensen ikke randomisert og det er absolutte utfall (ikke relative) som sammenliknes. Slike analyser krever derfor at alle prognostiske faktorer i tillegg til alle effektmodifiserende faktorer er kontrollert og justert for. DMP har oppsummert studiedesign i de inkluderte studiene og vurdert hvilken betydning forskjeller kan ha for en indirekte sammenligning, se Tabell 16. Tabell 17 oppsummerer pasientkarakteristikker ved baseline i de inkluderte studiene. DMPs totale vurdering av MAIC-analysen og resultater av denne er beskrevet i Kapittel 3.1.3.

Tabell 16 Sammenligning av studiedesign for studier inkludert i MAIC (4, 5, 7, 14)

	Epkoritamab, EPCORE NHL-1	Axi-cel, ZUMA-1	Betydning for indirekte sammenligning
Studiedesign	Enarmet, åpen, fase I/II	Enarmet, åpen, fase II	Sammenlignbart
Analysepopulasjon, antall pasienter	DLBCL-population, FAS (all subjects who received at least 1 dose of epcoritamab) N=139	All patients infused with axi-cel N=101	Axi-cel er en engangsbehandling; kun pasienter som mottok (full) behandling inngår i analysepopulasjonen. Kan ha medført flere pasienter med rask progresjon (og dårligere prognose) i EPCORE NHL-1 enn i ZUMA-1.
Inklusjonskriterier	- Documented CD20+ mature B-cell neoplasm according to WHO classification 2016 or 2008 - DLBCL cohort: Diffuse large B-cell lymphoma (de novo or transformed from all indolent subtypes), including patients with “double-hit” or “triple-hit” DLBCL (technically classified in WHO 2016 as HGBCL, with MYC and BCL2 and/or BCL6 translocations). - Relapsed or refractory disease and previously treated with at least 2 lines of systemic antineoplastic therapy including at least 1 anti-CD20 monoclonal antibody containing therapy. - Either failed prior autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), or ineligible for autologous HSCT due to age, ECOG performance status, comorbidities, and/or insufficient response to prior treatment.	- Histologically confirmed aggressive B cell NHL, including the following types defined by WHO 2008: DLBCL not otherwise specified, primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma, transformation of follicular lymphoma to DLBCL - Primary refractory disease OR - No response to second or greater lines of therapy OR - Refractory post-ASCT Disease progression or relapsed ≤12 months of ASCT - Subjects must have received adequate prior therapy including at a minimum: anti-CD20 monoclonal antibody unless CD20 negative, and an anthracycline containing chemotherapy regimen. - At least 1 measurable lesion according to the revised IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma	Pasienter i EPCORE NHL-1 kunne være sykere og mer forbehandlet enn pasienter i ZUMA-1, som kan medføre dårligere prognose for pasienter i EPCORE NHL-1.

	- Subjects must have had measurable disease (defined as a CT/MRI scan with involvement of 2 or more clearly demarcated lesions/nodes with a long axis >1.5 cm and short axis >1.0 cm or 1 clearly demarcated lesion/node with a long axis >2.0 cm and short axis ≥1.0 cm) and an FDG-PET scan that demonstrated positive lesion(s) (for FDG avid lymphomas only). - ECOG performance status 0, 1, or 2, adequate blood values, to be at least 4 weeks/ 5 half-lives from last dose of non-investigational systemic chemotherapy or antineoplastic agents, except for prior CAR-T therapy from which 30 days must pass prior to first GEN3013 administration. Patients also had to have lymphocyte counts <5×10⁹/L (for MCL: <50×10⁹/L).	- No evidence of CNS lymphoma - Age 18 or over - ECOG performance status 0 or 1 - ANC ≥1000/uL - Platelet count ≥75,000/uL - Absolute lymphocyte count ≥100/uL - Adequate renal, hepatic, pulmonary and cardiac function. - Females of childbearing potential must have a negative serum or urine pregnancy test	
Viktige eksklusjonskriterier	- Tidligere allogene SCT eller transplantasjon av solide organer - Primær CNS-lymfom eller CNS-involvering ved screening - Kandidater for HMAS - Mottatt CAR T innen 30 dager eller ASCT innen 100 dager av studiestart - Klinisk signifikant hjertesykdom, pågående kroniske infeksjoner, sykdommer eller behandlinger som fører til immunsuppresjon, behandlingstrengende anfallssykdommer	- Tidligere gjennomgått allogene SCT - Autolog SCT innen 6 uker før planlagt axi-cel infusjon - Hjernemetastaser eller tidligere CNS-involvering - Tidligere hjertesykdom, dyp venetrombose, lungeemboli - Pågående, ukontrollert infeksjon - Tidligere eller nåværende CNS-sykdom - Behov for umiddelbar behandling av kreftsykdom - Pasienter som etter utprøvers vurdering sannsynligvis ikke ville fullføre alle protokollkrevde visitter eller prosedyrer, inkl.	Pasienter i EPCORE NHL-1 kunne være sykere enn pasienter i ZUMA-1. Dette kan medføre dårligere prognose for pasienter i EPCORE NHL-1.

		oppfølgingsvisitter, eller følge studiereglement	
Kriterier for vurdering av respons (relevant for primære og sekundære endepunkter)	Lugano kriterier, vurdert av uavhengig vurderingskomite (IRC)	International Working Group (IWG) Response Criteria for Malignant Lymphoma (2007), utprøvervurdert (primært) og IRC-vurdert	Ulike kriterier for vurdering av respons. Vurdering gjort av uavhengig komite vs. Utprøver for primært endepunkt. Kan gi skjevhet i favør axi-cel.
Tidspunkt for målinger	Scheduled imaging assessments during Weeks 6, 12, 18, 24, 36, 48, and then every 24 weeks thereafter, physical examination (including constitutional symptoms), ECOG performance status, MRD status, and other procedures as necessary.	PET-CT tumour assessment 4 weeks following infusion, every 3 months during the post treatment until 24 months, with no further imaging in long term follow-up.	Hyppigere malinger i EPCORE NHL-1

Tabell 17 Sammenligning av pasientkarakteristikker ved baseline for studier inkludert i MAIC

	Epkoritamab, EPCORE NHL-1, DLBCL population (7)	Axi-cel, ZUMA-1 (5, 14)
Median alder, år (intervall)	66 (22-83)	58 (23-76)
Alder ≥65 år	53 %	24 %
Menn	61 %	67 %
DLBCL (including TFL)	100 %	92 %
ECOG ≤1	96 %	100 %
Median antall tidligere behandlingslinjer (intervall)	3 (2-11)	3 (1-10)
Mottatt ≥3 tidligere behandlingslinjer	71 %	69 %
Primær refraktær	59 %	26 %
Refraktær mot ≥2 etterfølgende tidligere behandlingslinjer	75 %	53 %
Tidligere ASCT	19 %	25 %
Tilbakefall innen 12 måneder av ASCT	11 %	21 %
Tidligere CAR-T	38 %	0

Sykdomsstadium III-IV	75 %	85 %
IPI ≥ 3 ved studiestart	59 %	46 %

Justeringsfaktorer

Abbvie oppgir at valg av hvilke pasientkarakteristikker det var relevant å justere for i MAIC ble bestemt basert på tilgjengelig litteratur, empirisk testing av prognostisk status i EPCORE NHL-1, samt innspill fra medisinske fageksperter. Følgende 11 faktorer skulle justeres for, så langt mulig:

- Alder ≥ 65 år
- Kjønn
- DLBCL-histologi (inkludert transformert folikulært lymfom) vs. Ikke DLBCL
- Primær refraktær status
- Refraktær til minst to etterfølgende behandlingslinjer
- Refraktær til siste anti-CD20 agens; refraktær til siste behandling dersom slik informasjon ikke var tilgjengelig
- Tidligere behandling med CAR T
- Tidligere autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)
- Tilbakefall av sykdom innen 12 måneder av ASCT
- ECOG funksjonsstatus ≥ 1
- Sykdomsstadium III-IV

Metodologi

Abbvie beskriver analysen de har gjort på følgende måte:

Patient-level data from the EPCORE NHL-1 trial (data cut June 2022) was used to derive hazard ratios of PFS and OS as well as mean differences in best response of epcoritamab, compared to axi-cel.

Unanchored comparisons were conducted following the recommendations of the NICE guidance on population-adjusted indirect comparisons based on propensity score reweighting methods. The patient-level EPCORE NHL-1 data was reweighted to match the comparator trial data based on the availability of common patient characteristics across the trials.

The EPCORE NHL-1 data and the simulated patient-level outcomes data for comparators were analyzed using weighted Cox model with robust standard errors within the “survival” package in the statistical software R. For response comparisons, the mean difference in tumor response on the absolute scale was estimated using weighted regression models with Gaussian distribution, implemented in the “survey” package in R.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

AbbVie thank DMP for evaluating Tepkinly and for allowing AbbVie the opportunity to provide comments.

Excluded analyses not in accordance with decision theory

Decision analysis is a framework which enables a systematic approach to decision making under uncertainty and is what should be the basis for decision making in Norway. A fundamental and uncontroversial aspect of decision analysis is the expected outcome given available information. Additionally, another aspect is the relevance of uncertainty for decision making. AbbVie is of the opinion that all the data submitted for epcoritamab, and additionally the expert statements should be more than sufficient for DMP to make the necessary assumptions and establish an expectation.

DMP has evaluated previous assets in the same disease area (CAR-T and Pola) based on uncertain data from an open phase II trial (GO29365) and a single-arm phase I/II trial. By acknowledging the presence of uncertain data and opting not to evaluate new data within the same disease area, valuable information regarding the likelihood of clinical practice outcomes in this disease area is subjectively excluded.

Comparing epcoritamab to chemotherapy (which is commonly used in 3d line) results in an ICER of 470,000 NOK/QALY and considering epcoritamab's dominance over CAR-T, AbbVie observes limitations in DMP's evaluation when deciding to exclude those evaluations. Excluding cost-effectiveness analyses also complicates the assessment of the absolute shortfall of epcoritamab and hinders the decision makers ability to gauge its impact on the willingness to pay. Previous evaluations have determined an absolute shortfall of 12 QALYs for Pola-BR (ID2022_021) and 15-16 QALYs for axi-cel (ID2019_143), which could serve as benchmarks in this scenario. The absolute shortfall of epcoritamab compared to CIT in our scenario is estimated to be around 18 QALYs in the submitted dossier.

AbbVie has submitted data on the full population, but for the comparison between CAR-T and CIT, AbbVie used an adjusted population for the comparison between CAR-T and CIT treatments, as the comparator trials for both treatments did not include CAR-T recipients. This adjustment was made to ensure a fair comparison with matching patient populations between the treatment arms, which has been deemed acceptable by NICE in previous appraisals. The NICE committee has concluded that the "no prior CAR-T" population is appropriate for decision making. Despite the prior CAR-T subgroup being a more difficult-to-treat cohort, our data demonstrates that epcoritamab is an effective therapy also for this population. The same uncertainties in the MAIC performances were recognized in the NICE appraisal of epcoritamab and the NICE committee was still able to conduct the assessment.

AbbVie is of the opinion that all the data submitted for epcoritamab, and additionally the expert statements should be more than sufficient for DMP to make the necessary assumptions and establish an expectation. Not establishing this estimate is not a "neutral" evaluation, it merely makes the decision and the underlying assumptions opaque. This makes it challenging for the decision maker to have real insight into whether the decision adheres to the criteria for prioritization in Norway making the decision somewhat arbitrary. It is also strongly counterproductive for the possibility of establishing a reasonable risk-sharing agreement price, and for a reasonable risk-sharing managed entry agreement (MEA). Uncertainties experienced by DMP should be further described in the report and discussed in the price negotiation or in the process of developing managed entry agreements.

Conclusion to only focus on Pola-BR and the exclusion of CIT as relevant comparator

AbbVie understands that Pola-BR could be seen as a potential comparator to epcoritamab, despite its increasing use at earlier stages of treatment. However, to not include R-based chemotherapy as a comparator in Norway is puzzling. Especially since chemotherapy has been considered a valid and used comparator not only by our Norwegian clinical expert for the Norwegian market, but also from clinical expert input in all other Scandinavian countries and in the UK. As with CAR-T, AbbVie can see that Pola-BR can be used in a smaller population in 3L.

Inclusion of another ongoing evaluation in DMP decision-making

The DMP report includes a commentary on the ongoing assessment of Roche's bispecific antibody, glofitamab. However, the report fails to clearly explain the significance of this information. It is possible that mentioning glofitamab is related to its perceived comparable efficacy to Abbvie's product, which could be relevant to the assessment's evaluation of efficacy or important for future tenders. Both of these aspects are important for decision making but neither of them is stated clearly in the current report.

Valuable Norwegian clinical inputs not taken into account in the evaluation

AbbVie wants to highlight the clinical expert inputs indicating a trust in the comparable efficacy of epcoritamab against CAR-T therapy, as well as its potential superiority over Pola-BR, which is the chosen comparator to epcoritamab by DMP.

The Norwegian clinicians also comment on their observation of a higher number of treatment cycles in clinical practice for Pola-BR and a lower number of treatment cycles for epcoritamab than in DMP's evaluation, which would result in a lower incremental cost between the two treatments than estimated by DMP. Furthermore, potential for lower resource utilization in hospitals compared to both CAR-T therapy and Pola-BR.

There are also however some concerns with the estimations from DMP's clinical experts. The start age for 3L DLBCL patients is significantly higher than AbbVie's estimations (61.7 years vs. 70 years), despite real-world data showing a lower mean age. Furthermore, in the evaluation of axi-cel for 3L patients, the mean age was estimated to 60 years. The wide range of patient number estimates used in the budget impact analysis is also concerning, with one expert estimating 50 patients and the other estimating 70. This uncertainty is close to 50% higher than AbbVie's and one of DMP's clinical expert estimate of 50 eligible patients for epcoritamab treatment.

Finally, one important aspect that has been overlooked in the discussion with DMP's clinicians is the topic of long-term remission. The dossier submitted initially projected, based on clinical insights from both Scandinavia and UK, that patients who achieve long-term remission after three years would likely be cured or have a significantly reduced risk of relapse. However, this crucial aspect has not been further explored or addressed by clinicians in the evaluation of the DMP, despite its significant impact on the value of epcoritamab.

Conclusive remarks

AbbVie does not see that the existing uncertainties in the performed ITC analyses of their phase II data differ remarkably from other similar treatment options within this therapy field and is having a hard time

understanding why DMP has not evaluated epcoritamab within the formal decision analytic framework. The report presents ample evidence and opportunity to do this.

Nevertheless, our understanding of the evaluation is that despite of the lack of a formal analysis, the conclusions that can be drawn are the following:

- Epcor is on par with Car-T.
- Epcor is superior to Polivy.
- Epcor is equivalent to glofitamab.

These three established insights should enable a reasonable price-discussion based on the two reimbursed treatments. If glofitamab is reimbursed the two treatments are expected to be included in a tender which reduces the decision uncertainty considerably.