

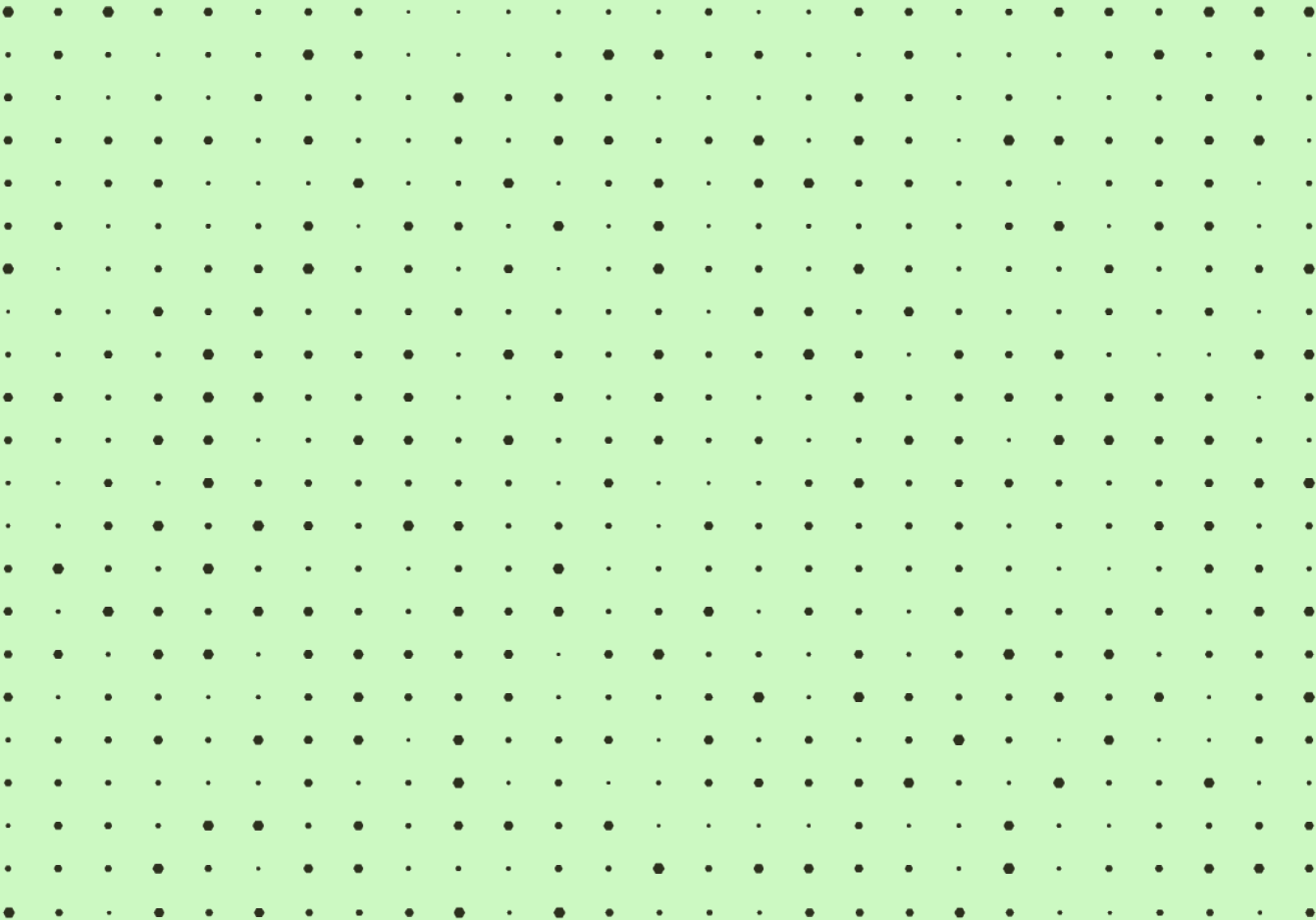
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Epkoritamab (Tepkinly)

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

ID2024_084

13.12.2025



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.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

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

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

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

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

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Forkortelser	5
Metodevurdering av ID2024_084	6
Metode	6
Sykdom	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	10
1. Klinisk evidensgrunnlag	15
1.1 Oversikt over relevant studie	15
1.2 Resultater	17
1.2.1 Effekt	17
1.2.2 Sikkerhet	23
1.3 Indirekte sammenlikninger (ITC)	26
2. Økonomi	30
2.1 Legemiddelkostnader	30
2.2 Budsjettkonsekvenser	33
Referanser	35
Vedlegg 1: Innspill fra medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget	36
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	37

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	16-08-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	17-03-2025 og 26-05-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-07-2025
Medisinsk fagekspert rekruttert til saken	09-10-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	13-08-2024
Medisinske fagekspert(er) involvert i saken fra og med	25-09-2025
Rapport ferdigstilt	13-12-2025
Total tid hos DMP ¹	163 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	156 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinsk fagekspert	98 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder	42 dager

Medisinske fagekspert(er) rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Turid Løkeland	Helse Vest HF
Medisinsk fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. dagens behandling for pasientgruppen inkl. sammenliknende behandling og pasientgrunnlag). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinsk fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

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 fagekspert(er) og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
CHOP	Syklofosamid + doksorubicin + vinkristin + prednison
CR	Komplett respons
CRS	Cytokinfrigjøringssyndrom
CVP	Syklofosamid + vinkristin + prednison
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report (utredningsrapport fra EMA)
FL	Follikulært lymfom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (prognostisk faktor ved follikulært lymfom)
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
ICANS	Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom
iNHL	indolent non-Hodgkin lymfom
KI	Konfidensintervall
KIT	Kjemoimmunterapi
MAIC	Matching adjusted indirect comparisons
MT	Markedsføringstillatelse
NHL	<u>Non-Hodgkin lymfom</u>
ORR	Total responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
POD24	Progresjon av sykdom innen 24 måneder
QALY	Kvalitetsjustert leveår
r/r FL	Residivert eller refraktært follikulært lymfom
TEAE	Behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (<i>treatment-emergent adverse events</i>)

Metodevurdering av ID2024_084

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Tepkinly (epkoritamab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av epkoritamab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at epkoritamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie, utredningsrapporten fra EMA, samt konsultasjon med medisinsk fagekspert. De regionale helseforetakene har oppnevnt én medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Hun har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av epkoritamab i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_084: Oppdrag om metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse, ble opprinnelig gitt av Bestillerforum for nye metoder 17.03.2025. Saken ble revurdert av Bestillerforum 26.05.2025, og med bakgrunn i innspill fra AbbVie, ble oppdraget endret til: <i>En metodevurdering (uten en helseøkonomisk analyse), hvor effekt og sikkerhet oppsummeres basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i>
Legemiddelfirma	AbbVie
Preparat	Tepkinly
Virkestoff	Epkoritamab
ATC-kode	L01FX27
Aktuell indikasjon	Tepkinly som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Det er utstedt betinget MT som forutsetter at AbbVie leverer endelige resultater fra EPCORE NHL-1-studien (også omtalt som GCT3013-01), som er studien som i all hovedsak ligger til grunn for den aktuelle indikasjonsutvidelsen. Frist for innsendelse er tredje kvartal 2029. AbbVie må også levere resultater (effekt- og sikkerhetsdata) fra studie M20-638 (EPCORE FL-1), som er en åpen, randomisert, fase III-studie som sammenlikner effekt og sikkerhet av epkoritamab i kombinasjon med rituksimab og lenalidomid versus kombinasjonen rituksimab og lenalidomid, hos pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (r/r FL) etter minst én tidligere behandlingslinje (anti-CD20-antistoff + immunterapi). Frist for innsendelse er fjerde kvartal 2030.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Tepkinly som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Besluttet innført i Norge (17.03.2025) av Beslutningsforum for nye metoder (ID2023_015).

Virkningsmekanisme	Epkoritamab er et humanisert IgG1 bispesifikt antistoff som binder seg til en spesifikk ekstracellulær epitop av CD20 på B-celler (kreftceller) og til CD3-reseptor på T-celler. Aktiviteten er avhengig av at epkoritamab samtidig binder både 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	Til subkutan injeksjon. Epkoritamab administreres i henhold til en doseopptitreringsplan i 28-dagers sykluser: Syklus 1: - Dag 1: 0,16 mg (opptrappingsdose 1) - Dag 8: 0,8 mg (opptrappingsdose 2) - Dag 15: 3 mg (opptrappingsdose 3) - Dag 22: 48 mg (første fulle dose) Syklus 2-3: - Dag 1, 8, 15 og 22: 48 mg Syklus 4-9: - Dag 1 og 15: 48 mg Syklus 10 og senere: - Dag 1: 48 mg Behandling gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒ Forenklet budsjettanalyse
Rabatterte legemiddelpriiser	Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriiser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadsberegningene. Kostnader basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Follikulært lymfom (FL)	
Om sykdommen (1-5)	Lymfom (lymfekreft) oppstår i lymfeceller og er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Lymfom inndeles i to hovedgrupper, Hodgkin lymfom og non-Hodgkin lymfom (NHL), som igjen inndeles i en rekke undergrupper med betydning for behandling og prognose. Follikulært lymfom (FL) er en undergruppe av NHL. Sykdommen utgår fra B-cellene, en type hvite blodceller i immunsystemet. Sykdommen affiserer typisk både perifere og sentrale lymfeknuter, og hos 40 % av pasientene også beinmarg. Median debutalder for FL er rundt 60 år, mens median alder ved diagnose 69,5 år, ifølge den medisinske fageksperten som er rekruttert til oppdraget. Det er flere kvinner enn menn som rammes. FL kan være både saktevoksende (indolent/lavgradig) (grad 1, 2 og 3A) og aggressiv/hurtigvoksende (grad 3B). Den medisinske fageksperten som er rekruttert til oppdraget, anfører at pasienter med FL grad 3B behandles på tilsvarende måte som pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), som også er et hurtigvoksende lymfom. Pasienter med FL grad 3B inngikk ikke i den kliniske studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. FL grad 3B omtales derfor ikke videre i denne rapporten. FL er vanskelig å oppdage tidlig ettersom sykdommen sjelden gir symptomer fra starten av. Etter hvert kan blant annet B-symptomer (nattesvette, feber og vekttap) tilkomme hos et mindretall av pasientene. Andre symptomer kan være hudkløe, gjentatte infeksjoner, blødningstendens og forstørrede lymfeknuter. Prognosen er generelt god, med en median levetid på om lag 20 år fra diagnosetidspunktet. For å kategorisere pasientene med tanke på prognose benyttes såkalt FLIPI-skår. De negative prognostiske faktorene ved FLIPI er: 1. Alder >60 år

	2. LDH (laktatdehydrogenase) forhøyet 3. Ann Arbour stadium III-IV 4. Hemoglobinnivå <12,0 g/dl 5. Antall nodale stasjoner >4 FLIPI-skår grupperer pasientene med FL i tre kategorier, med forskjellig prognose; lav risiko (0-1 faktorer), middels risiko (2 faktorer) eller høy risiko (3-5 faktorer). Femårs overlevelse for FL etter diagnose ligger over 80 %; pasienter med lav risiko har en relativ overlevelse på 99,7 %, mens tilsvarende for pasienter med intermediær risiko er 95,8 % og for pasienter med høy risiko 82,0 %. Til tross for dette er det ikke ensbetydende med kurasjon. FL har et kronisk forløp med vedvarende risiko for residiv, i motsetning til aggressive lymfomer hvor komplett respons ofte gir langvarig sykdomsfrihet. Overlevelseskurven for FL flater ikke ut, og etter 10–15 år krysser overlevelseskurvene for indolente og aggressive lymfomer, med høyere langtidsoverlevelse blant pasienter med aggressive lymfomer (1-5). Pasienter som er aktuelle for denne metodevurderingen har fått tilbakefall etter, eller er behandlingsresistente overfor minst to tidligere behandlingslinjer, og har en vesentlig dårligere prognose. Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) blir kortere for hvert tilbakefall og behandlingslinje. For disse pasientene er det rapportert en median PFS på om lag 1 år for pasienter i 3. linje (fallende til 0,9 år for pasienter i 4. linje, og til 0,5 år for pasienter i 6. linje). Tilsvarende er det rapportert en median OS på 4,8-8,8 år for pasienter i 3.linje (fallende til 5,3 år i 4. linje, og til 1,9 år i 6. linje) (6, 7).
Pasientgrunnlag i Norge	FL er en av de vanligste undergruppene av NHL og årlig får omlag 230 personer denne diagnosen i Norge (5). Ikke alle vil trenge systemisk behandling, men av de som mottar behandling, vil en relativt stor andel etter hvert oppleve tilbakefall eller behandlingsresistens. Den medisinske fageksperten som er rekruttert til denne metodevurderingen, har anslått at om lag 70-75 pasienter årlig vil falle inn under indikasjonen for eporitamab i Norge, og av disse vurderes det at om lag 60-65 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for behandling med eporitamab. Antall pasienter aktuelle for metoden er noe usikkert, men på bakgrunn av ovennevnte forhold, antar DMP at opptil 65 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for denne metodevurderingen. Dette er på nivå med AbbVie sitt anslag på 64 pasienter årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Praksis og retningslinjer for behandling av FL er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram for lymfekreft, sist oppdatert i mai 2025 (2). Pasientgruppen er heterogen, og det er ingen entydig definert sekvens av behandlinger som benyttes når pasientene blir behandlingstrengende. Behandlingsrekkefølgen vil kunne variere avhengig av flere faktorer som alder, komorbiditet, sykdomsstadium og risikoskår (FLIPI-skår). Rituksimab monoterapi gis ofte i førstelinje, der det ikke foreligger krav til rask respons, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi ved utbredt og mer aggressiv sykdom. Ved residiv eksisterer det mange behandlingsmuligheter, men det foreligger ikke én veletablert standardbehandling. Behandlingsvalg vil avhenge av blant annet effekt og responsvarighet på tidligere behandling og symptombyrde. Dersom pasienten fortsatt er følsom for rituksimab vil re-behandling med samme opplegg som i førstelinje kunne forsøkes, eventuelt med tillegg av kjemoterapi hvis rituksimab ble gitt som monoterapi i førstelinje (R-CHOP⁴, R-CVP⁵, BR⁶, klorambucil med/uten rituksimab). Eventuelt bytte av kombinasjonskjemoterapi-regime kan også forsøkes. Ved rituksimab-refraktær sykdom (dårlig eller kortvarig respons <6 måneder på siste behandling) gis ofte obinutuzumab (Gazyvaro) i kombinasjon med bendamustin eller med kombinasjonskjemoterapi (O-CHOP).

⁴ R-CHOP: rituksimab + syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison

⁵ R-CVP: rituksimab + syklofosfamid, vinkristin og prednison (=CHOP uten doksorubicin)

⁶ BR: bendamustin + rituksimab

	Rituximab i kombinasjon med lenalidomid er et godt alternativ til kjemoterapi, og kombinasjonen er godkjent av Beslutningsforum (17.01.2022) ved tidligere behandlet FL (ID2019_054) (10). Idelalisib (Zydelig) er en PI3K-hemmer som er innført til behandling av FL som er refraktært mot dagens standardbehandling (ID2014_020) (11). Godkjent indikasjon (MT) er som monoterapi til behandling av voksne pasienter med FL som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer (12). Mosunetuzumab (Lunsumio), et bispesifikt antistoff mot CD3 og CD20, er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært FL som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger. Behandlingen er besluttet <u>ikke</u> innført av Beslutningsforum (28.04.2025) for denne indikasjonen (ID2022_040) (9). Avslutningsvis kan nevnes at høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) er en etablert behandling ved residiv av FL, og pasienter under 65–70 år i god allmenntilstand kan være aktuelle kandidater for denne behandlingen, fortrinnsvis ved senere residiv. Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos utvalgte pasienter (kurativt potensial).
Plassering av epkoritamab i behandlingsalgoritmen	Epkoritamab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært FL etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Som beskrevet over, eksisterer det ikke én veletablert standardbehandling ved r/r FL, men det er mange ulike behandlingsmuligheter. I forbindelse med den tidligere metodevurderingen av mosunetuzumab fra 2023 (ID2022_040), gav en medisinsk fagekspert innspill på at en stor andel av norske pasienter med r/r FL som hadde mottatt to tidligere behandlinger, ville få behandling med idelalisib. DMP antok dermed at ved en eventuell innføring av mosunetuzumab, ville behandling med idelalisib kunne forskyves til senere behandlingslinje. Per i dag er imidlertid mosunetuzumab besluttet <u>ikke</u> innført i norsk klinisk praksis (9). Medisinsk fagekspert som er rekruttert til denne metodevurderingen, har gitt innspill om at det vil være to hovedgrupper pasienter hvor bispesifikke antistoffer (som epkoritamab) vil være spesielt viktige bidrag i behandlingen. Den ene gruppen gjelder pasienter som har dårlig eller kortvarig respons på behandling med kjemoimmunterapi og som raskt progredierer (dvs. residiv innen 24 måneder etter behandlingsstart; POD24). POD24 er en robust markør for dårlig prognose. I denne settingen vil epkoritamab i tredje linje f.eks. kunne erstatte HMAS hos de yngste pasientene. Den andre gruppen gjelder pasienter som får diagnosen FL i ung alder (om lag 25 % av pasientene er <60 år ved diagnose, ifølge medisinsk fagekspert). Disse pasientene kan ha god og langvarig effekt med dagens standardbehandling, men pga. diagnose i ung alder vil de hyppigere oppleve å bli refraktære for («bruke opp») dagens standardbehandling. For pasienter som har langvarig respons og god toleranse for kjemoimmunterapi, vil nok mange fortsatt benytte anti-CD20-antistoff + kjemoterapi eller anti-CD20-antistoff + lenalidomid i 3. linje, men dette kan endre seg når man får mer langtidsdata og erfaring med bispesifikke antistoffer. Et annet moment som har fått mer aktualitet ettersom nye behandlingsformer som krever god T-celle-funksjon blir aktuelle behandlinger, er om bendamustin (som er kjent for å gi lave T-celler) vil bli mindre brukt i tidligere behandlingslinjer hos pasienter som anses som egnet for behandling med f.eks. bispesifikke antistoffer og CAR-T-celleterapi. Aksikabtagenciclucecel (axi-cel; Yescarta) ble imidlertid besluttet ikke innført i Beslutningsforum 17.11.2025 (ID2021_114). I fremtiden kan eventuelt flere pasienter bli aktuelle for epkoritamab i 3. linje, og bendamustin vil kunne forskyves til senere behandlingslinjer. Medisinsk fagekspert er av den oppfatning at idelalisib benyttes lite i behandlingen per i dag, men vil også kunne forskyves til senere behandlingslinje. Avslutningsvis har medisinsk fagekspert gitt innspill om at dersom epkoritamab blir besluttet innført i norsk klinisk praksis, vil epkoritamab kunne vurderes opp

	mot CAR-T-celleterapi i 4. linje, dersom begge behandlinger blir innført i norsk klinisk praksis. I så tilfelle vil bl.a. forskjeller i bivirkningsprofil kunne ha stor betydning for hvilken behandling som blir foretrukket, særlig hos eldre pasienter.
--	--

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Betinget markedsføringstillatelse for eporitamab 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 FL grad 1-3A etter ≥ 2 tidligere linjer systemisk antineoplastisk behandling (pivotal kohort), som utgjorde 128 av totalt 155 pasienter inkludert i indolent NHL (iNHL)-kohort.

Det foreligger ikke endelige effektresultater fra denne pivotale studien, som også danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Resultater fra primært analysetidspunkt (21.04.2023) i den pivotale kohorten viste høye responsrater; med en total responsrate (ORR) for eporitamab på 82 %, der 62,5 % hadde komplett respons og 19,5 % hadde partiell respons. Respons ble observert i en rekke prespesifiserte subgrupper, inkludert pasienter med høyrisiko sykdom. En lavere ORR ble imidlertid observert blant pasienter som hadde mottatt ≥ 4 tidligere behandlingslinjer (68 %), pasienter som var refraktære overfor siste tidligere systemiske behandling (74 %) eller som var dobbeltrefraktære (76 %).

Ved median oppfølgingstid for PFS på 16,1 måneder, var median PFS på 15,4 måneder. Det ble estimert at 18 måneder etter påbegynt behandling, ville 49 % av pasientene med respons og 74 % av pasientene med komplett respons, være progresjonsfrie.

Ved median oppfølgingstid for OS på 17,4 måneder, var median OS ikke nådd. Det ble estimert at om lag 70 % av alle pasientene ville være i live etter 18 måneder, og at 63 % av alle pasientene ikke hadde igangsatt noen ny anti-lymfom behandlingslinje ved 18 måneder.

AbbVie har i den innsendte dokumentasjonen beskrevet oppdaterte effektresultater fra EPCORE NHL-1-studien, som omhandler pasienter i pivotal kohort ved et senere (upublisert) datakutt (23.04.2024). De oppdaterte dataene viser en ORR på [REDACTED] %, der [REDACTED] % hadde komplett respons. Ved median oppfølgingstid for PFS på 23,0 måneder, var median PFS [REDACTED] måneder, og ved median oppfølgings-tid for OS på 28,8 måneder, var median OS [REDACTED]. Det ble estimert at [REDACTED] % av alle pasientene ville være i live etter 18 måneder.

Generelt er det små forskjeller fra det primære analysetidspunktet (datakutt 21.04.2023) og til dette nyere analysetidspunktet (datakutt 23.04.2024), og effektdataene ved dette nye analysetidspunktet synes i all hovedsak å underbygge resultatene som ble observert ved det primære analysetidspunktet.

Hvor stor den kliniske fordel er for eporitamab sammenliknet med annen relevant behandling er imidlertid usikker. Dokumentasjonsgrunnlaget som MT, og også denne metodevurderingen bygger på, er en énarmet, tidlig fase (I/II) studie uten komparator (EPCORE NHL-1-studien).

En kontekstualisering av effektresultatene sett i sammenheng med idelalisib (Zydelig), som anses å være en mulig relevant komparator i norsk klinisk praksis, kan gi et inntrykk av de oppnådde resultatene med eporitamab. Den kliniske studien 101-09/DELTA (NCT01282424⁷) dannet grunnlaget for markedsføringstillatelsen til Zydelig, som monoterapi til behandling av voksne pasienter med FL som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer. DELTA-studien var en énarmet, multisenter-studie av pasienter med indolent B-celle NHL (n=125), hvorav 72 pasienter med FL.

⁷ [NCT01282424](#): Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Participants With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas (DELTA)

Pasientene i studien var dobbeltrefraktære (for rituksimab og minst ett alkyliserende stoff), og 90 % av pasientene var refraktære overfor siste behandlingsregime før de startet i studien. Median alder var 64 år (intervall: 33-87). I undergruppen av pasienter med FL i studien (n=72) var ORR på 55,6 %, hvorav CR-raten var 16,7 % og PR-raten var 38,9 %. Median PFS var 11,0 måneder, og median OS var 61,2 måneder (12).

Naive sammenlikninger av effektresultater mellom to ulike studier har åpenbare svakheter og kan ikke brukes til å antyde relativ effekt av behandlingene. Dette er spesielt relevant i studier av r/r FL, som er en særlig heterogen pasientpopulasjon når det gjelder sykdomsutvikling, historisk behandling og prognose.

Videre er det, som en del av MT-utredningen, gjennomført indirekte sammenlikninger (ITC) mellom eporitamab og andre potensielle behandlingsalternativer ved den aktuelle indikasjonen (r/r FL). Det er blant annet gjort ITC av eporitamab mot ulike kjemoimmunoterapi-regimer (KIT) som benyttes i klinisk praksis, og mot aksikabtagencicel (axi-cel) (en CAR-T-celleterapi). Det ble vist statistisk signifikante forskjeller i responsrater (justerte) til fordel for eporitamab sammenliknet med KIT, både for total responsrate (ORR) og for komplett respons (CR). For sammenlikningen av eporitamab versus axi-cel var det derimot noe større (numeriske) forskjeller i responsrater (justerte) til fordel for axi-cel, både for ORR og for CR, men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Det er viktig å merke seg at også ITC baserer seg på énarmede studier uten komparator-arm. Metoden som ligger til grunn for ITC (MAIC) kan ikke fullt ut sikre at alle vesentlige forskjeller mellom pasientpopulasjonene/studiene er tatt hensyn til i analysene og dermed vil kunne påvirke analyseresultatene i ukjent retning. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet og det kan ikke trekkes noen robuste konklusjoner fra disse ITC/MAIC-analysene.

Eporitamab er allerede innført i norsk klinisk praksis som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling (ID2023_015) (13). DLBCL er en aggressiv form for lymfekreft med utspring fra modne B-celler (plasmaceller), og er den vanligste undergruppen av NHL. Det er den samme kliniske studien (GCT3013-01/EPCORE NHL-1) som også danner dokumentasjonsgrunnlaget i den saken (inkludert samme dosering), men det er studiekohorten med aggressiv NHL (aNHL) som ligger til grunn. Den pivotale aNHL-kohorten bestod av pasienter med storcellet B-celle lymfom (LBCL) (n=157), inkludert pasienter med DLBCL (n=139), og effektdata er basert på sistnevnte populasjon. I DLBCL-kohorten var DLBCL transformert fra indolent lymfom hos 29 % (40/139) av pasientene, mens de øvrige pasientene hadde *de novo* DLBCL. Median alder var 66 år (intervall: 22-83). I undergruppen av pasienter med DLBCL var ORR (primært effektendepunkt) på 62 % (95 % KI: 53,3-70), hvorav CR-raten var 39 % (95 % KI: 30,7-47,5) og PR-raten var 23 % (95 % KI: 16,3-30,9). Median varighet av respons var 15,6 måneder (95 % KI: 9,7-ikke nådd).

Naive sammenlikninger av effektresultater mellom to ulike pasientpopulasjoner, i dette tilfellet mellom r/r FL og r/r DLBCL, har også åpenbare svakheter og kan ikke brukes til annet enn i beste fall å antyde effektnivå av behandlingen som blir gitt. Den pivotale studien viste høye responsrater for det primære effektendepunktet (ORR), særlig med tanke på andelen pasienter som oppnådde komplett respons, som var betydelig høyere hos pasienter med r/r FL enn hos pasienter med r/r DLBCL. Dette trekker i positiv retning og kan muligens antyde at behandlingen med eporitamab har en nytte hos pasienter med r/r FL som overstiger den som er observert hos pasienter med r/r DLBCL, eller i det minste at nytten ikke er dårligere hos pasienter med r/r FL enn hva tilfellet er hos pasienter med r/r DLBCL.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av epkoritamab (Tepkinly) til behandling av aktuell pasientpopulasjon under kapittelet «Legemiddelkostnader». DMP har også belyst legemiddelkostnader forbundet med bruk av lenalidomid i kombinasjon med rituksimab samt idelalisib (Zydelig), som vurderes som mulige behandlingsalternativer i 3. linje.

Det bemerkes at DMP har gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnader per pasient, med utgangspunkt i doseringsanbefalingene i preparatomtalen til de respektive legemidlene.

Legemiddelkostnaden for epkoritamab per pasient er betydelig høyere det første behandlingsåret (i tråd med doseringsanbefalingene), og er beregnet til om lag 2 528 100 NOK. For de påfølgende årene er legemiddelkostnaden per pasient beregnet til om lag 1 301 600 NOK årlig. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkludert mva.).

Legemiddelkostnaden per pasient per år ved behandling med idelalisib (Zydelig) er beregnet til om lag 491 500 NOK. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkludert mva.).

Legemiddelkostnaden for epkoritamab (Tepkinly) er dermed om lag 2 036 700 NOK høyere per pasient enn legemiddelkostnaden for idelalisib (Zydelig) det første behandlingsåret, mens den er om lag 810 100 NOK høyere per pasient for de påfølgende behandlingsårene.

Den samlede legemiddelkostnaden per pasient for kombinasjonsbehandlingen lenalidomid/rituksimab er beregnet til om lag 869 600 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Det er verdt å merke seg at kombinasjonen lenalidomid/rituksimab er en tidsbegrenset behandling (opptil 12 behandlingssykluser). Dette til forskjell fra behandling med både epkoritamab og idelalisib, som begge skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For pasienter med r/r FL vil behandlingsslengde variere fra pasient til pasient, og vil for noen pasienter kunne innebære behandling over noe lengre tid (år). Ut fra tilgjengelige/innsendte data i EPCORE NHL-1-studien, og stor spredning i behandlingsvarighet mellom pasientene, vurderer DMP at det er hensiktsmessig å legge til grunn en behandlingsslengde på ett år for den aktuelle pasientgruppen.

Basert på innspill fra medisinsk fagekspert, antar DMP at opptil 65 pasienter årlig vil kunne få behandling med epkoritamab under den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen. Det er imidlertid ikke kjent hvordan fordelingen mellom de mange ulike behandlingsalternativene som er tilgjengelige fra 3. linje rent faktisk vil være.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode til å estimere alvorlighetsgraden av r/r FL for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Follikulære lymfomer grad 1-3A regnes som lite aggressive lymfomer og prognosen er generelt meget god, med median levetid over 20 år fra diagnosetidspunktet (2). Pasienter som er aktuelle for denne metodevurderingen har imidlertid fått tilbakefall etter, eller er refraktære overfor minst to tidligere behandlinger, og disse pasientene har en vesentlig dårligere prognose og forkortede levetidsutsikter. Sykdommen for denne pasientpopulasjonen karakteriseres som meget alvorlig.

I metodevurderingen av idelalisib (Zydelig) fra 2015 (ID2014_020), til behandling av refraktært follikulært lymfom, ble absolutt prognosetap (APT) beregnet til 13 QALY for aktuelle pasienter med datidens behandling (8).

I metodevurderingen av obinutuzumab (Gazyvaro) fra 2017 (ID2016_013), til behandling av follikulært lymfom som er refraktært til rituksimab eller rituksimab-holdig regime, ble APT beregnet til omtrent 12 QALY for pasienter med rituksimab-refraktær FL behandlet med bendamustin monoterapi. Disse pasientene hadde tidligere fått behandling med rituksimab, de fleste i kombinasjon med kjemoterapi, og hadde i hovedsak mottatt 1-2 behandlinger før behandling med bendamustin. De var dermed noe tidligere i behandlingsforløpet enn pasienter som ble inkludert i eporitamab-studien (EPCORE NHL-1) (14).

Som tidligere nevnt, er behandling med eporitamab allerede innført i norsk klinisk praksis (r/r DLBCL etter to eller flere linjer med systemisk behandling) (ID2023_015). Det ble heller ikke i den metodevurderingen utført beregninger av alvorlighet, men det henvises til at DMP i tidligere og liknende metodevurderinger av DLBCL har estimert APT, som varierer fra 12 til 16 QALY. DLBCL er en aggressiv form for lymfekreft (NHL), til forskjell fra r/r FL, og estimerte prognosetap kan ikke nødvendigvis overføres direkte mellom disse to NHL-undergruppene, både fordi pasientpopulasjon, komparator og behandlingslinje har variert mellom metodevurderingene. DMP vurderer imidlertid at det likevel kan være av en viss interesse å se disse sakene opp mot hverandre.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen, men presenterer årlig kostnad for behandling med Tepkinly (eporitamab) og annen relevant behandling. Reelle budsjettkonsekvenser vil avhenge av hvilke behandlinger som i størst grad foretrekkes, og som dermed kan trekkes fra.

Legemiddelkostnaden samlet for maksimalt antall pasienter, og med en behandlingstid på ett år ved behandling med Tepkinly (eporitamab), blir om lag 164 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Tilsvarende blir legemiddelkonstanden samlet for maksimalt antall pasienter, og med en behandlingstid på ett år ved behandling med Zydelig (idelalisib), på om lag 32 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkonstanden samlet for maksimalt antall pasienter ved behandling med kombinasjonen lenalidomid + Rixathon (rituksimab) (fullt behandlingsløp), blir på om lag 57 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkostnader for aktuelle legemidler basert på forhandlede, rabatterte (konfidensielle) legemiddelpriser vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Usikkerhet

Det er en svakhet at EPCORE NHL-1-studien er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av eporitamab opp mot dagens behandling. Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS. Et slikt studiedesign 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.

Det er utstedt betinget MT som forutsetter at AbbVie leverer endelige resultater fra EPCORE NHL-1-studien. Frist for innsendelse er tredje kvartal 2029. AbbVie må også levere resultater (effekt- og sikkerhetsdata) fra en pågående fase III-studie (EPCORE FL-1/M20-638-studien); en åpen, randomisert studie som sammenlikner effekt og sikkerhet av trippelkombinasjonen epkoritamab/rituksimab/lenalidomid versus kombinasjonen rituksimab/lenalidomid, hos pasienter med r/r FL etter minst én tidligere behandlingslinje (anti-CD20-antistoff + immunterapi). Frist for innsendelse er fjerde kvartal 2030. Relative effektdata herfra vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av epkoritamab ved r/r FL, men DMP bemerker at intervensjonen som gis i fase III-studien (trippelkombinasjonen epkoritamab/rituksimab/lenalidomid) er forskjellig fra foreliggende metode (epkoritamab som monoterapi), samt at studien inkluderer pasienter som er i en tidligere behandlingslinje.

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at epkoritamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (r/r FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Betinget MT kan innvilges når det er et udekket medisinsk behov for ny behandling, men hvor det ikke foreligger fullstendig dokumentasjon for effekt og sikkerhet på MT-tidspunktet, og det forventes at slik dokumentasjon vil kunne frambringes innen rimelig tid. AbbVie er forpliktet til å levere endelige resultater (effekt og sikkerhet) fra den pivotale studien som MT baserer seg på, og i tillegg å levere resultater fra en pågående fase III-studie som sammenlikner effekt og sikkerhet av trippel-kombinasjonen epkoritamab + rituksimab + lenalidomid versus kombinasjonen rituksimab + lenalidomid, hos pasienter med r/r FL etter minst én tidligere behandlingslinje (anti-CD20-antistoff + immunterapi) (EPCORE FL-1/M20-638-studien).

Studien som i all hovedsak ligger til grunn for EMAs vurdering er EPCORE NHL-1 (GCT3013-01). Studien er en åpen, multikohort, multisenter, enarmet fase I/II-studie av epkoritamab som monoterapi hos pasienter med r/r FL etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Studien omfatter en doseeskaleringsdel⁸ (dosefinnende), en doseutvidelsesdel og en 3-trinns doseopptrappings optimaliseringsdel for syklus 1. Doseutvidelsesdelen av studien inkluderte tre ulike kohorter: én med aggressiv non-Hodgkins lymfom (aNHL), én med indolent NHL (iNHL) og én med mantelcellelymfom (MCL). Den pivotale iNHL-kohorten inkluderte bl.a. pasienter med FL, som er relevant for denne metodevurderingen. Studien pågår fortsatt, men er lukket for videre inklusjon. Studien er oppsummert i Tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (15-17)

EPCORE NHL-1	
Studie ID	NCT03625037 GCT3013-01
Design	Fase I/II, åpen, enarmet (uten komparator), dose-eskalerende, dose-ekspanderende og doseoptimaliserende, multikohort studie
Studielokasjon	Global, multisenter
Populasjon	Voksne pasienter (≥18 år) med dokumentert CD20-positiv moden B-celle-neoplası (WHO klassifisering), med histologisk bekreftet follikulært lymfom grad 1-3A ved første diagnose, uten kliniske eller patologiske tegn på transformasjon. Alle pasienter hadde residivert eller refraktær sykdom etter den forrige behandlingslinjen, og var tidligere behandlet med minst to linjer systemisk antineoplastisk behandling, inkludert minst én behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer og et alkylerende legemiddel eller lenalidomid. ECOG funksjonsstatus 0-2. Studien ekskluderte pasienter med CNS-involvering av lymfom, allogene HSCT eller transplantasjon av fast organ, aktive pågående infeksjonssykdommer, og alle pasienter med kjent svekket T-celleimmunitet m.m. n=128 (doseutvidelsesdel, pivotal kohort) n=86 (doseopptrappings optimaliseringsdel syklus 1) (optimaliseringskohort)

⁸ Data fra denne del av studien er vurdert av EMA i forbindelse med den tidligere MT-søknaden for epkoritamab til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffus storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling (EMA/H/C/005985/0000).

Intervensjon	Epkoritamab administrert subkutan (s.c.) i sykluser på 4 uker (å 28 dager) som monoterapi: <u>Doseutvidelsesdel (pivotal kohort):</u> Syklus 1: - Dag 1: 0,16 mg (opptrappingsdose 1) - Dag 8: 0,8 mg (opptrappingsdose 2) - Dag 15 og 22: 48 mg (full dose) Syklus 2-3: - Dag 1, 8, 15 og 22: 48 mg Syklus 4-9: - Dag 1 og 15: 48 mg Syklus 10 og senere: - Dag 1: 48 mg <u>Doseopptrappings optimaliseringsdel (optimaliseringskohort):</u> Syklus 1: - Dag 1: 0,16 mg (opptrappingsdose 1) - Dag 8: 0,8 mg (opptrappingsdose 2) - Dag 15: 3 mg (opptrappingsdose 3) - Dag 22: 48 mg (første fulle dose) Syklus 2-3: - Dag 1, 8, 15 og 22: 48 mg Syklus 4-9: - Dag 1 og 15: 48 mg Syklus 10 og senere: - Dag 1: 48 mg Behandling gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	<u>Pivotal kohort:</u> Total responsrate (ORR), definert som andel pasienter med partiell eller komplett respons som beste respons, vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC) i hht. Lugano-kriterier. <u>Optimaliseringskohort:</u> Andel pasienter med cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), inkludert andel med alvorlighetsgrad ≥ 2 (fra første dose epkoritamab til 7 dager etter administrasjon av andre 48 mg dose epkoritamab).
Viktige sekundære endepunkter	<u>Pivotal kohort:</u> Komplett respons (CR) Tid til respons/komplett respons Varighet av respons/komplett respons Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Tid til neste behandling (TTNT) MRD-negativitet (målbar restsykdom) Bivirkninger <u>Optimaliseringskohort:</u> Andel pasienter med CRS, inkludert andel med alvorlighetsgrad ≥ 2 (etter første 48 mg dose epkoritamab og samlet). Total responsrate (ORR) og komplett respons (CR), vurdert av utprøver MRD-negativitet Farmakokinetikk Bivirkninger

Observasjonstid	<u>Pivotal kohort:</u> Median oppfølging: 17,4 måneder (IQR: 9,1-20,9) (primæranalyse) <u>Optimaliseringskohort:</u> Median oppfølging: 5,7 måneder (IQR: 2,9-7,2) (primæranalyse)
Datakutt	21.04.2023 (primæranalyse pivotal kohort) 16.10.2023 (supplerende analyse, pivotal kohort) 08.01.2024 (optimaliseringskohort) 23.04.2024 (supplerende analyse, pivotal kohort) (innsendt dossier)

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

Den primære populasjonen for å dokumentere effekt av epkoritamab utgår fra doseutvidelsesdelen i fase II av EPCORE NHL-1-studien og kohorten med indolent NHL (iNHL), som bl.a. omfattet pasienter med FL grad 1-3A (omtales videre som «*pivotal kohort*»). I denne delen av studien ble det benyttet en 2-trinns doseopptrapping av epkoritamab (0,16 mg dag 1 og 0,8 mg dag 8 i syklus 1) forut for stabil dosering med full dose epkoritamab (48 mg) (se Tabell 1). I tillegg foreligger det data fra en 3-trinns doseopptrappings optimaliseringsdel for syklus 1 (inkluderer i tillegg 3 mg epkoritamab på dag 15 i syklus 1, forut for stabil dosering med full dose epkoritamab, se Tabell 1) (omtales videre som «*optimaliseringskohort*»). Hensikten med doseopptrappingen var å redusere risiko for og alvorlighetsgrad av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS).

Pivotal kohort

Ved primært analysetidspunkt (datakutt 21.04.2023) var 128 pasienter med FL grad 1-3A inkludert i denne del av studien. Median alder var 65 år (IQR: 55-72), og median oppfølgingstid var 17,4 måneder (IQR: 9,1-20,9). Ved dette analysetidspunktet fikk 37 % (47/128 pasienter) fortsatt behandling med epkoritamab. Vanligste årsaker til at pasienter avsluttet studiebehandling var sykdomsprogresjon (44 pasienter; 34 %) og bivirkninger (24 pasienter; 19 %). Median antall oppstartede sykluser var 8 (IQR: 4-16) (16). Baseline pasientkarakteristika er presentert i Tabell 2.

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristika for «pivotal kohort» og «optimaliseringskohort» i EPCORE NHL-1-studien (16)

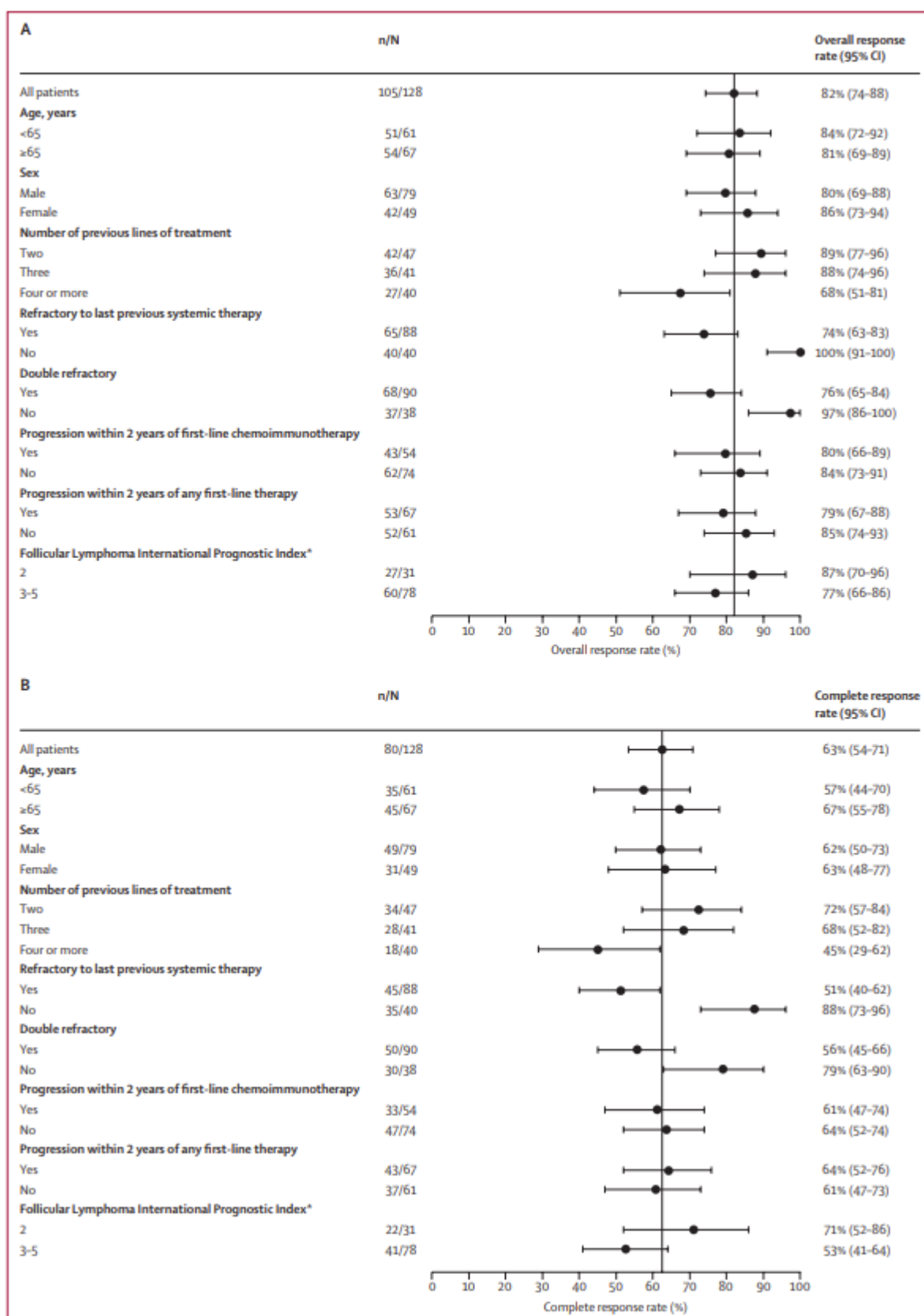
	Pivotal cohort (n=128)	Cycle 1 optimisation cohort (n=86)
Age, years	65 (55–72)	64 (55–71)
Sex		
Female	49 (38%)	37 (43%)
Male	79 (62%)	49 (57%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	70 (55%)	52 (60%)
1	51 (40%)	34 (40%)
2	7 (5%)	0
Creatinine clearance by Cockcroft–Gault method, mL/min		
≥90	52 (41%)	35 (41%)
≥60 to <90	54 (42%)	37 (43%)
≥45 to <60	22 (17%)	14 (16%)
Ann Arbor stage		
I	5 (4%)	0
II	14 (11%)	7 (8%)
III	32 (25%)	27 (31%)
IV	77 (60%)	52 (60%)
Follicular Lymphoma International Prognostic Index at inclusion*		
0 or 1	17 (13%)	11 (13%)
2	31 (24%)	31 (36%)
3–5	78 (61%)	44 (51%)
β2 microglobulin†		
High	79 (62%)	NA
Normal	45 (35%)	NA
Bulky disease		
≤6 cm	95 (74%)	69 (80%)
>6 cm	33 (26%)	17 (20%)
Bone marrow involvement per investigator's assessment	38 (30%)	21 (24%)
Time from diagnosis to first dose of epcoritamab, years	6 (3–11)	8 (5–11)

(Table 1 continues in next column)

	Pivotal cohort (n=128)	Cycle 1 optimisation cohort (n=86)
(Continued from previous column)		
Time from end of previous line of therapy to first dose of epcoritamab, months	5 (2–17)	9 (3–28)
Time from end of last anti-CD20 therapy to first dose of epcoritamab, months	10 (3–22)	10 (4–32)
Number of previous lines of therapy	3 (2–4)	2 (2–3)
Two	47 (37%)	45 (52%)
Three	41 (32%)	24 (28%)
Four or more	40 (31%)	17 (20%)
Progression within 24 months of initiating first-line chemoimmunotherapy	54 (42%)	36 (42%)
Progression within 24 months of initiating any first-line therapy	67 (52%)	42 (49%)
Double refractory disease‡§	90 (70%)	54 (63%)
Primary refractory disease‡	69 (54%)	38 (44%)
Refractory to previous anti-CD20 therapy‡	101 (79%)	67 (78%)
Refractory to last previous systemic therapy‡	88 (69%)	49 (57%)
Previous chimeric antigen receptor T-cell therapy	6 (5%)	6 (7%)

Data are median (IQR) or n (%). NA=not available. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index was unknown for one patient and not applicable for one patient (patient found to have transformed diffuse large B-cell lymphoma after screening tumour biopsy). †β2 microglobulin was missing for four patients. ‡Refractory is defined as disease that either progressed during therapy or progressed within 6 months of completion of therapy. §Double refractory is defined as disease refractory to both an anti-CD20 monoclonal antibody and an alkylating agent.

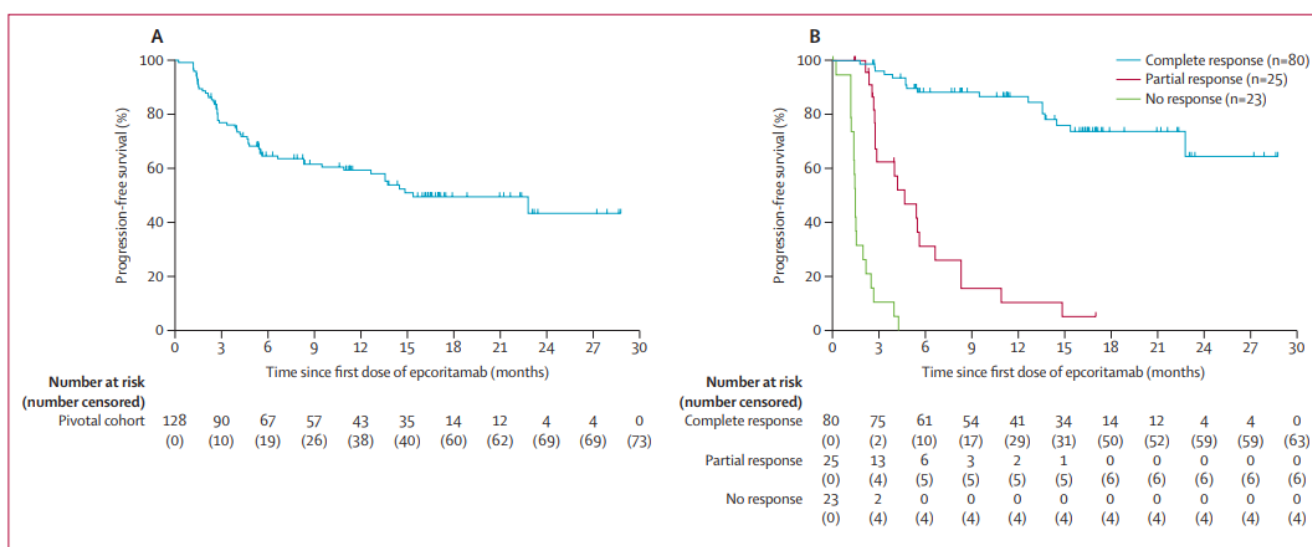
Total responsrate (ORR) var 82 % (105/128 pasienter) (95 % KI: 74,3-88,3), der 62,5 % (80/128 pasienter) (95 % KI: 53,5-70,9) hadde komplett respons og 19,5 % (25/128 pasienter) (95 % KI: 13,1-27,5) hadde partiell respons. Respons ble observert i en rekke prespesifiserte subgrupper, inkludert pasienter med høyrisiko sykdom. En lavere ORR ble imidlertid observert blant pasienter som hadde mottatt ≥4 tidligere behandlingslinjer (68 %; 27/40 pasienter [95 % KI: 51-81]), pasienter som var refraktære overfor siste tidligere systemiske behandling (74 %; 65/88 pasienter [95 % KI: 63-83]) eller som var dobbeltrefraktære (76 %; 68/90 pasienter [95 % KI: 65-84]). For utfyllende opplysninger, se Figur 1 (16).



Figur 1: Forest plot av responsrater for ulike subgrupper i pivotal kohort; total respons (ORR) i figur A og komplett respons i figur B (datakutt 21.04.2023) (16)

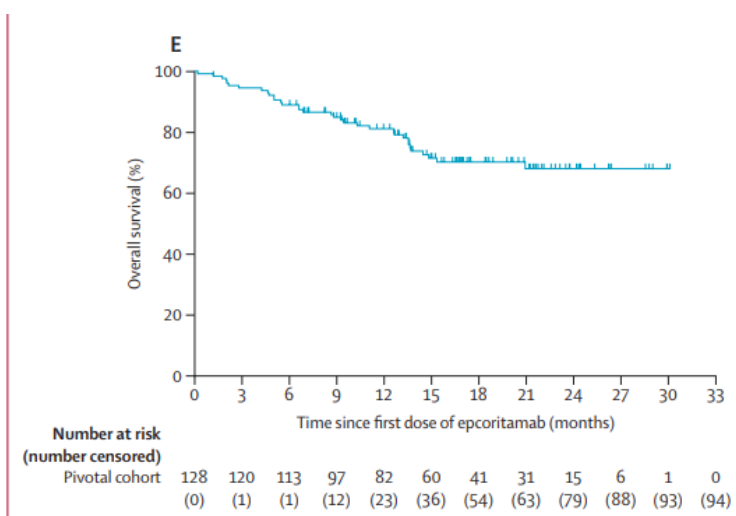
Mediantid til respons var 1,4 måneder (IQR: 1,3-1,5) og mediantid til komplett respons var 1,5 måneder (IQR: 1,4-2,8). Blant pasienter som ble behandlet i ≥ 10 sykluser, hadde 92 % (45/49 pasienter) fortsatt respons på behandlingen med epcoritamab ved det primære analysetidspunktet. Det ble estimert at 58 % (95 % KI: 46,4-68,7) av pasientene som hadde oppnådd respons fortsatt ville ha respons etter 18 måneder, og tilsvarende at 72 % (95 % KI: 57,6-82,5) av pasientene som hadde oppnådd komplett respons fortsatt ville ha komplett respons etter 18 måneder.

Med en median oppfølgingstid for PFS på 16,1 måneder, var median PFS 15,4 måneder (95 % KI: 10,9-NR). Videre ble det estimert at 18 måneder etter påbegynt behandling, ville 49 % av pasientene med respons (95 % KI: 39,0-59,1) og 74 % (95 % KI: 60,1-83,4) av pasientene med komplett respons, være progresjonsfrie. Figur 2 viser Kaplan-Meier-kurver for PFS (16, 17).



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) alle pasienter samlet (figur A) og per responstype (figur B) i pivotalkohort i EPCORE NHL-1-studien (datakutt 21.04.2023) (16)

Ved det primære analysetidspunktet var 94 pasienter fortsatt i live (73,4 %). Med en median oppfølgingstid for OS på 17,4 måneder, var median OS ikke nådd (95 % KI: NR-NR). Det ble estimert at om lag 70 % (95 % KI: 60,4-78,0) av alle pasientene ville være i live etter 18 måneder, og at 63 % (95 % KI: 53,7-71,4) av alle pasientene ikke hadde igangsatt noen ny anti-lymfom behandlingslinje ved 18 måneder. Figur 3 viser Kaplan-Meier-kurve for OS (16, 17).



Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) (figur E) i pivotalkohort i EPCORE NHL-1-studien (datakutt 21.04.2023) (16)

I EPAR, utredningsrapporten fra EMA, er det også presentert data fra et senere analysetidspunkt (datakutt 16.10.2023) (17). De oppdaterte dataene viser en ORR på 82,8 % (106/128 pasienter) (95 % KI: 75,1-88,9), der 63,3 % (81/128 pasienter) (95 % KI: 54,3-71,6) hadde komplett respons og 19,5 % (25/128 pasienter) (95 % KI: 13,1-27,5) hadde partiell respons.

Median PFS var på 15,4 måneder (95 % KI: 10,9-NR), og det ble estimert at 47,9 % av pasientene som hadde oppnådd respons fortsatt ville være progresjonsfrie 18 måneder etter påbegynt behandling.

Ved dette analysetidspunktet var 89 pasienter fortsatt i live (69,5 %). Med en median oppfølgingstid for OS på 22,9 måneder, var median OS fortsatt ikke nådd (95% KI: NR-NR). Det ble estimert at om lag 71 % av alle pasientene ville være i live etter 18 måneder, mens om lag 70 % av pasientene ville være i live etter 21 måneder. Det ble videre estimert at om lag 62 % av pasientene ikke hadde igangsatt noen ny anti-lymfom behandlingslinje ved 18 måneder (tilsvarende om lag 61 % ved 21 måneder).

Generelt var det små forskjeller fra det primære analysetidspunktet (datakutt 21.04.2023) og til det nye analysetidspunktet (datakutt 16.10.2023). Effektdataene ved dette nye analysetidspunktet synes i all hovedsak å underbygge resultatene som ble observert ved det primære analysetidspunktet.

Det har senere, etter at betinget markedsføringstillatelse ble gitt, tilkommet ytterligere oppdaterte effektdata fra EPCORE NHL-1-studien. AbbVie har i den innsendte dokumentasjonen beskrevet resultater fra et datakutt i april 2024, som omhandler pasienter i pivotal kohort. Disse resultatene er så langt ikke publisert.

Ved dette foreløpig siste analysetidspunktet (23.04.2024) var 21 % (27/128 pasienter) fortsatt aktivt med i studien. Median behandlingsvarighet var på 9,6 måneder (spredning: 0,03-41,0), mens gjennomsnittlig behandlingsslengde var 12,7 måneder (standardavvik 10,52). De oppdaterte dataene viser en ORR på [REDACTED] % ([REDACTED] pasienter) (95 % KI: [REDACTED]), der [REDACTED] % ([REDACTED] pasienter) (95 % KI: [REDACTED]) hadde komplett respons. Mediantid til ORR var [REDACTED] måneder (spredning: [REDACTED]) og mediantid til komplett respons var [REDACTED] måneder (spredning: [REDACTED]).

Med en median oppfølgingstid for PFS på 23,0 måneder, var median PFS [REDACTED] måneder (95 % KI: [REDACTED]). Med en median oppfølgingstid for OS på 28,8 måneder, var median OS [REDACTED] (95 % KI: [REDACTED]). Det ble estimert at [REDACTED] % (95 % KI: [REDACTED]) av alle pasientene ville være i live etter 18 måneder.

Ytterligere opplysninger om effektdata fra dette siste analysetidspunktet (23.04.2024) framkommer i Tabell 3.

Tabell 3: Effektdata for «pivotal kohort» i EPCORE NHL-1-studien (datakutt 23.04.2024) (Kilde: AbbVie)

Outcome	FL cohort (N=128)
Overall response rate, % (95 % CI)	
Complete response rate, % (95 % CI) [†]	
Best overall response, n (%)	
Complete response	
Partial response	
Stable disease	
Progressive disease	
Not evaluable	
Median time to response, months (range)	
Objective response	
Complete response	
Median DOR, months (95 % CI)	
Median follow-up (95 % CI)	
Objective response	
Complete response	
PFS [‡]	
Median follow-up (95 % CI)	
Median PFS, months (95 % CI)	
12-month, % (95 % CI)	
OS [‡]	
Median follow-up (95 % CI)	
Median OS, months (95 % CI)	
12-month OS, % (95 % CI)	
18-month OS, % (95 % CI)	
TTNT [‡]	
Median follow-up (95 % CI)	
Median TTNT, months (95 % CI)	
12-month TTNT, % (95 % CI)	

[†]Based on the Clopper and Pearson method; [‡]based on Kaplan-Meier estimate

Abbreviations: CR, complete response; CI, confidence interval; DOR, duration of response; NR, not reached; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; TTNT, time to next anti-lymphoma therapy.

Optimaliseringskohort

Det kan være verdt å merke seg at sikkerhet er det primære endepunktet for denne del av studien/kohorten, mens effekt utgjør sekundære endepunkt. Doseringsregimet (3-trinns doseopptrapping) som ble benyttet for denne kohorten er i samsvar med den MT-godkjente doseopptrappingsplanen.

Ved analysetidspunktet for denne kohorten (datakutt 08.01.2024) var 86 pasienter med FL grad 1-3A inkludert. Median alder var 64 år (IQR: 55-71) og median oppfølgingstid var 5,7 måneder (IQR: 2,9-7,2) (16). Ytterligere opplysninger om baseline pasientkarakteristika for denne kohorten er presentert i Tabell 2 (16).

ORR var 86 % (74/86 pasienter) (95 % KI: 76,9-92,6), og 64 % (55/86 pasienter) (95 % KI: 52,9-74,0) hadde komplett respons. Mediantid til respons var 1,4 måneder (IQR: 1,4-1,5) og mediantid til komplett respons var 1,5 måneder (IQR: 1,4-2,8).

1.2.2 Sikkerhet

Pivotal kohort

Forekomst av behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (TEAE; *treatment-emergent adverse event*), som forekom hos minst 10 % av pasientene i pivotal kohort i EPCORE NHL-1-studien, er vist i Tabell 4 (datakutt 21.04.2023).

De mest vanlig forekommende TEAE var cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (85/128 pasienter; 66 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (73/128 pasienter; 57 %), COVID-19, inkl. COVID-19 pneumoni (51/128 pasienter; 40 %) og fatigue (39/128 pasienter; 30 %). TEAE resulterte i seponering av behandling hos 24/128 pasienter (19 %), og var forårsaket av infeksjoner hos 17/128 pasienter (13 %). Blant pasientene som opplevde CRS, var det 76/126 pasienter (60 %) som fikk dette etter første fulle dose eporitamab (48 mg), med en mediantid til reaksjon på 15,3 timer (IQR: 9,5-22,1). Ingen av disse tilfellene medførte behov for seponering av behandling med eporitamab.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) oppstod hos 8/128 pasienter (6 %), men heller ikke i disse tilfellene var det behov for seponering av behandling med eporitamab.

Det ble ikke rapportert noen tilfeller av tumorlysesyndrom (TLS). Febril nøytropeni ble observert hos 4/128 pasienter (3 %), der alle var av alvorlighetsgrad 3 og krevde behandling med granulocyt koloni-stimulerende faktor (G-CSF). Fatale TEAE forekom hos 13 pasienter, men ingen av dødsfallene ble vurdert av utprøver til å være direkte relatert til selve behandlingen med eporitamab.

Tabell 4: Behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (TEAE) rapportert hos minst 10 % av pasientene i pivotal kohort i EPCORE NHL-1-studien (datakutt 21.04.2023) (16)

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pivotal cohort (n=128)				
Cytokine release syndrome	83 (65%)	2 (2%)	0	0
Injection-site reaction*	73 (57%)	0	0	0
COVID-19*	27 (21%)	18 (14%)	0	6 (5%)
Fatigue	36 (28%)	3 (2%)	0	0
Neutropenia*	4 (3%)	16 (13%)	16 (13%)	0
Diarrhoea	32 (25%)	2 (2%)	0	0
Pyrexia	29 (23%)	3 (2%)	0	0
Headache	25 (20%)	0	0	0
Cough	22 (17%)	0	0	0
Nausea	22 (17%)	0	0	0
Constipation	20 (16%)	0	0	0
Anaemia*	11 (9%)	8 (6%)	0	0
Arthralgia	17 (13%)	1 (1%)	0	0
Peripheral oedema	18 (14%)	0	0	0
Dyspnoea†	17 (13%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	17 (13%)	0	0	0
Insomnia	16 (13%)	0	0	0
Lymphopenia*	2 (2%)	5 (4%)	9 (7%)	0
Thrombocytopenia*	9 (7%)	2 (2%)	5 (4%)	0
Back pain	14 (11%)	1 (1%)	0	0
Dizziness	14 (11%)	0	0	0
Urinary tract infection	8 (6%)	5 (4%)	0	0

Data are n (%). Median follow-up was 17.4 months in the pivotal cohort and 5.7 months in the cycle 1 optimisation cohort. Events in at least 10% of patients by worst grade are shown. All grade 3 and worse events are shown in the appendix (pp 10–11). *Based on combined terms: injection-site reaction includes injection-site reaction, erythema, rash, pruritus, inflammation, pain, oedema, nodule, and bruising; COVID-19 includes COVID-19, COVID-19 pneumonia, post-acute COVID-19 syndrome, and positive SARS-CoV-2 test; neutropenia includes neutropenia and decreased neutrophil count; anaemia includes anaemia and decreased serum ferritin; lymphopenia includes lymphopenia and decreased lymphocyte count; thrombocytopenia includes thrombocytopenia and decreased platelet count.
†One additional patient had a dyspnoea adverse event of unknown grade.

Optimaliseringskohort

Ifølge Linton et al. (16) ble det observert en klinisk betydningsfull reduksjon i forekomst og alvorlighetsgrad av CRS i denne kohorten sammenliknet med det som ble observert i pivotal kohort, med CRS rapportert hos 42/86 pasienter (49 %). Alle CRS-hendelsene var av alvorlighetsgrad 1 (34/86 pasienter; 40 %) eller grad 2 (8/86 pasienter; 9 %), og det ble ikke rapportert CRS av alvorlighetsgrad 3 eller høyere. CRS forekom i de fleste tilfeller etter første fulle dose (48 mg) eporitamab (30/82 pasienter; 37 %), og med en mediantid til CRS-hendelse blant disse på 60,7 timer (IQR: 36,6–84,3). Ingen av disse tilfellene medførte behov for seponering av behandling med eporitamab. Det ble ikke observert ICANS i denne kohorten.

Forekomst av TEAE som forekom hos minst 10 % av pasientene i optimaliseringskohort i EPCORE NHL-1-studien (datakutt 08.01.2024), er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Behandlingsassosierte uønskede medisinske hendelser (TEAE) rapportert hos minst 10 % av pasientene i optimaliseringskohort i EPCORE NHL-1-studien (datakutt 08.01.2024) (16)

Cycle 1 optimisation cohort (n=86)				
Cytokine release syndrome	42 (49%)	0	0	0
Injection-site reaction*	28 (33%)	0	0	0
Constipation	18 (21%)	0	0	0
COVID-19*	13 (15%)	5 (6%)	0	0
Neutropenia*	1 (1%)	9 (10%)	8 (9%)	0
Fatigue	17 (20%)	0	0	0
Cough	14 (16%)	0	0	0
Headache	11 (13%)	1 (1%)	0	0
Peripheral oedema	12 (14%)	0	0	0
Pyrexia	12 (14%)	0	0	0
Anaemia*	9 (10%)	2 (2%)	0	0
Arthralgia	11 (13%)	0	0	0
Lymphopenia*	1 (1%)	7 (8%)	3 (3%)	0
Nausea	10 (12%)	1 (1%)	0	0
Diarrhoea	10 (12%)	0	0	0
Abdominal pain	9 (10%)	0	0	0
Insomnia	9 (10%)	0	0	0

Data are n (%). Median follow-up was 17.4 months in the pivotal cohort and 5.7 months in the cycle 1 optimisation cohort. Events in at least 10% of patients by worst grade are shown. All grade 3 and worse events are shown in the appendix (pp 10–11). *Based on combined terms: injection-site reaction includes injection-site reaction, erythema, rash, pruritus, inflammation, pain, oedema, nodule, and bruising; COVID-19 includes COVID-19, COVID-19 pneumonia, post-acute COVID-19 syndrome, and positive SARS-CoV-2 test; neutropenia includes neutropenia and decreased neutrophil count; anaemia includes anaemia and decreased serum ferritin; lymphopenia includes lymphopenia and decreased lymphocyte count; thrombocytopenia includes thrombocytopenia and decreased platelet count. †One additional patient had a dyspnoea adverse event of unknown grade.

Informasjon i gjeldende preparatomtale for epkoritamab (Tepkinly) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til epkoritamab, og baserer seg på innsamlede sikkerhetsdata fra EPCORE NHL-1-studien samlet (inkl. andre pasientpopulasjoner enn den som er omhandlet i denne metodevurderingen), og omhandler alle pasienter som ble rekruttert til 48 mg-dosen og fikk minst én dose med epkoritamab (15).

Median varighet av eksponering for epkoritamab var 4,9 måneder (intervall: <1 til 30 måneder).

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var CRS, reaksjoner på injeksjonsstedet, fatigue, virusinfeksjon, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, pyreksi og diaré.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 50 % av pasientene. Den vanligste alvorlige bivirkningen (≥ 10 %) var cytokinfrigjøringsyndrom (34 %). Fjorten pasienter (3,7 %) opplevde en fatal bivirkning (pneumoni hos 9 pasienter [2,4 %], virusinfeksjon hos 4 pasienter [1,0 %] og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom [ICANS] hos 1 pasient [0,3 %]). Bivirkninger som førte til seponering, forekom hos 6,8 % av pasientene. Seponering av epkoritamab på grunn av pneumoni forekom hos 14 pasienter (3,7 %), virusinfeksjon hos 8 pasienter (2,1 %), fatigue hos 2 pasienter (0,5 %) og CRS, ICANS eller diaré hos 1 pasient hver (0,3 %). Utsatt dose på grunn av bivirkninger forekom hos 42 % av pasientene. Bivirkninger som førte til utsatt dose (≥ 3 %) var virusinfeksjoner (17 %), CRS (11 %), nøytropeni (5,2 %), pneumoni (4,7 %), øvre luftveisinfeksjon (4,2 %) og pyreksi (3,7 %) (15).

1.3 Indirekte sammenlikninger (ITC)

Som en del av MT-utredningen, er det i EPAR også presentert data fra indirekte sammenlikninger som er gjort mellom eporitamab og andre potensielle behandlingsalternativer for den aktuelle indikasjonen (r/r FL etter ≥ 2 behandlingslinjer) (17). Det er blant annet gjort indirekte sammenlikninger av eporitamab mot ulike kjemoimmunterapi-regimer (KIT) som benyttes i klinisk praksis.

I ITC ble data fra EPCORE NHL-1-studien (eporitamab) sammenliknet med data fra SCHOLAR-5-studien (KIT); en internasjonal, multisenter, retrospektiv, kohort-studie som undersøkte behandlingsmønstre⁹ og -utfall med utgangspunkt i data fra pasientjournaler fra voksne pasienter (≥ 18 år) med r/r FL grad 1-3A som igangsatte behandling fra 3. linje eller senere, etter juni 2014 ved flere behandlingssentre i Europa og USA (18). Ettersom begge disse studiene var ukontrollerte studier, og det ble identifisert viktige forskjeller i inklusjons- og eksklusjonskriterier mellom studiene, ble ITC utført gjennom tilpassede justeringer (MAIC; *matching adjusted indirect comparisons*). Individuelle pasientdata fra pasienter med FL (grad 1-3A) i iNHL-kohorten til EPCORE NHL-1-studien ble tilpasset publiserte, aggregerte data fra komparator-studien (SCHOLAR-5), med den hensikt å få en best mulig balansert fordeling av selekterte baseline pasientkarakteristika og kliniske variabler (forventede/antatte effektmodifiserende og prognostiske faktorer) mellom studiene. Effektdata for den overlappende pasientpopulasjonen fra de to studiene ble så sammenliknet med hverandre.

Etter tilpasning av pasientpopulasjonen fra EPCORE NHL-1-studien (n=128) med populasjonen fra SCHOLAR-5-studien, var det 44 pasienter som dannet grunnlaget for MAIC-analysene. Pasientene ble balansert med hensyn til alder ≥ 65 år, kjønn, ECOG funksjonsstatus, andel med sykdomsstadium III-IV, andel med FLIPI-skår 3, tidligere CAR-T-behandling, tidligere stamcelletransplantasjon, POD24, andel som var refraktære overfor siste behandling, andel med 3 tidligere behandlingslinjer, og andel pasienter med stor tumormasse («bulky disease»).

Baseline pasientkarakteristika for de to studiene er presentert i Tabell 6, mens resultater (effektdata) fra MAIC, med justerte responsrater gjeldende for 3. linjebehandling, er presentert i Tabell 7 (17).

⁹ En rekke ulike behandlingsregimer inngikk i datagrunnlaget; f.eks. autolog/allogen stamcelletransplantasjon, anti-CD20-antistoffer (monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin, lenalidomid, CHOP, CVP, fludarabin eller annen kjemoterapi), kjemoterapi, eksperimentelle behandlinger, EZH2-hemmere (tazemetostat), PI3K-hemmere (idelalisib), og radioimmunterapi.

Tabell 6: Baseline pasientkarakteristika for studiene EPCORE NHL-1 (GCT3013-01) og SCHOLAR-5 (17)

	GCT3013-01 trial	SCHOLAR-5 Ghione et al.(2023) ^a
Therapy	epcoritamab	CIT
Total N	128	205 ^a
Trial design	Open label, ph.1/2	Observational, RWE
Comparator in trial	No comparator	No comparator
Median age, years	65.0	
Age ≥65 years, %	67 (52.3%)	53.5% ^a
Male, %	79 (61.7%)	58.4% ^a
ECOG 0-1, %	121 (94.5%)	-
Median N of prior LOTs (range)	3 (2 to 9)	-
Double refractory, %	90 (70.3%)	-
FLIPI ≥3	78 (60.9%)	35.4% ^a
Ann Arbor Stage III/IV	109 (85.2%)	85.4% ^a
≥3 prior LOT, %	81 (63.3%)	57.6% ^a
Prior ASCT, %	24 (18.8%)	20.0% ^a
Prior CAR T, %	6 (4.7%)	0% ^a
Response rates reported from the respective trials ^b		
ORR	82.0%	56.8% ^a
CR	62.5%	32% ^a

^aSCHOLAR-5 reported outcomes by mutually exclusive lines of therapy (LOT). From an N of 128, there were 205 eligible LOTs. Double refractory = refractory disease to an anti-CD20 containing regimen and an alkylating agent. The % for SCHOLAR-5 are reported without the patients with missing values (i.e., prior SCT had 1 missing; disease stage had 28 missing, ECOG had 27 missing), FLIPI had 40 missing. SCHOLAR-5 response rates are based on investigator assessment and the distribution of baseline characteristics and pooled ORR/CR are derived/ estimated based on a weighted aggregation of ORR/CR by individual LOTs as reported in Ghione et al. 2023.

^bORR and CRs reported in the various trials were based on evaluable patients and that number was different than the total N at the top of the table in some cases

Tabell 7: Ujusterte og justerte effektdata fra ITC for epkoritamab versus kjemoimmunterapi (KIT) (17)

	epcoritamab (GCT3013-01) (N = 128) ^h	CIT (SCHOLAR-5) (n=205) ⁱ	Odds ratios [95%CI], p-value
Unadjusted response rates			
ORR (%)	82.0	56.8	3.473 [2.041, 5.909], p<0.001
CR (%)	62.5	32.0	3.535 [2.221, 5.626], p<0.001
Adjusted response rates			
ORR (%)	90.9	56.8	7.583 [3.341, 17.212], p<0.001
CR (%)	73.7	32.0	5.951 [3.069, 11.542], p<0.001

ORR = overall response rates; CR = complete response rates; CI = confidence interval

^hThe adjusted response rates are based on an effective sample size of 44

ⁱN of ~205 is from all eligible LOTs from 128 subjects in SCHOLAR-5

Det er også gjort indirekte sammenlikninger av epkoritamab versus aksikabtagenciloleucel (axi-cel; Yescarta), som er en CAR-T-celleterapi. Framgangsmåten er tilsvarende som den som er beskrevet over for sammenlikningen av epkoritamab versus ulike kjemoimmunterapi-regimer (KIT).

Axi-cel har nylig blitt metodevurdert av DMP, til behandling av voksne med r/r FL etter tre eller flere linjer med systemisk behandling (ID2021_114). Axi-cel ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum 17.11.2025 (19). Medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, antyder at epkoritamab vil kunne vurderes opp mot CAR-T-celleterapi i 4. linje

dersom begge behandlinger blir innført i norsk klinisk praksis. Med dette som bakgrunn, presenteres også data fra ITC av sammenlikningen epkoritamab versus axi-cel.

I ITC ble data fra EPCORE NHL-1-studien (epkoritamab) sammenliknet med data fra ZUMA-5-studien (NCT03105336); en åpen, énarmet, internasjonal, multisenter, fase II-studie av axi-cel hos pasienter med r/r INHL (20). Etter tilpasning av pasientpopulasjonen fra EPCORE NHL-1-studien (n=128) med populasjonen fra ZUMA-5-studien, var det 91 pasienter som dannet grunnlaget for MAIC-analysene. Pasientene ble balansert med hensyn til alder, kjønn, ECOG funksjonsstatus, sykdomsstadium (III-IV), FLIPI-skår 3, tidligere stamcelletransplantasjon, POD24, andel som var refraktære overfor siste behandling, og andel med 3 tidligere behandlingslinjer. Kohortene ble imidlertid ikke balansert for andel pasienter med stor tumormasse («bulky disease») pga. ulik definisjon mellom studiene.

Baseline pasientkarakteristika for de to studiene er presentert i Tabell 8, mens resultater (effektdata) fra MAIC er presentert i Tabell 9 (17).

Tabell 8: Baseline pasientkarakteristika for studiene EPCORE NHL-1 (GCT3013-01) og ZUMA-5 (17)

	GCT3013-01 trial	ZUMA-5 Jacobson et al. 2022
Therapy	epcoritamab	axi-cel
Total N	128	124
Trial design	Open label, ph.1/2	Open label, ph. 2
Comparator in trial	No comparator	No comparator
Median age, years	65.0	60
Age ≥65 years, %	67 (52.3%)	38 (31%)
Male, %	79 (61.7%)	73 (59%)
ECOG 0-1, %	121 (94.5%)	100%
Median N of prior LOTs (range)	3 (2 to 9)	3 (IQR 2 to 4)
Double refractory, %	90 (70.3%)	74 (58.3%)
FLIPI ≥3	78 (60.9%)	54 (44%)
Ann Arbor Stage III/IV	109 (85.2%)	106 (85%)
≥3 prior LOT, %	81 (63.3%)	78 (63%)
Prior ASCT, %	24 (18.8%)	30 (24%)
Prior CAR T, %	6 (4.7%)	0 (0%)
Response rates reported from the respective trials ^b		
ORR	82.0%	94%
CR	62.5%	79%

Tabell 9: Ujusterte og justerte effektdata fra ITC for epkoritamab versus aksikabtagenciloleucel (axi-cel) (17)

	Epcoritamab (GCT3013-01) (N = 91) ^w	Axi-cel (ZUMA-5, N = 124)	Odds ratios [95%CI], p-value
Unadjusted response rates			
ORR (%)	83.5	93.7	0.341 [0.137, 0.848], p=0.021
CR (%)	63.7	78.7	0.475 [0.258, 0.871], p=0.016
Adjusted response rates			
ORR (%)	86.2	93.7	0.419 [0.159, 1.105], p=0.078
CR (%)	65.5	78.7	0.513 [0.271, 0.972], p=0.041

ORR = overall response rates; CR = complete response rates; CI = confidence interval
^wThe adjusted response rates are based on an effective sample size of 76

Oppsummert ble det vist statistisk signifikante forskjeller i responsrater (justerte) til fordel for epkoritamab sammenliknet med KIT, både for ORR (hhv. 90,9 % vs. 56,8 %) og for CR (73,7 % vs. 32,0 %). For sammenlikningen av epkoritamab versus axi-cel var det derimot noe større (numeriske) forskjeller i responsrater (justerte) til fordel for axi-cel, både for ORR (hhv. 86,2 % vs. 93,7 %) og for CR (65,5 % vs. 78,7 %), men forskjellene var ikke statistisk signifikante.

I EPAR konkluderes det med at selv om de sammenliknende analysene ble gjennomført med overlappende og matchede pasientpopulasjoner, bør resultatene fra ITC likevel tolkes med forsiktighet. Det kan fortsatt være viktige forskjeller mellom pasientpopulasjonene/studiene som det ikke er tatt hensyn til i analysene og som vil kunne påvirke analyseresultatene, og det kan ikke trekkes noen robuste konklusjoner fra disse ITC-analysene (17).

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

Tabell 10: Prisinformasjon

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall/mengde	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK)
Tepkinly (epkoritamab)	Injeksjonsvæske, oppløsning	4 mg/0,8 ml	Hetteglass 0,8 ml	8 376,50
		48 mg	Hetteglass 0,8 ml	100 119,40
Lenalidomid	Kapsel, hard	20 mg	21 stk	63 090,00
Rixathon (rituksimab)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	100 mg	Hetteglass 2x10 ml	4 035,70
		500 mg	Hetteglass 1x50 ml	10 034,80
Zydelig (idelalisib)	Tabletter	100 mg	60 stk	40 393,80
		150 mg	60 stk	40 393,80

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser på flere av legemidlene. Kostnader basert på disse vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF.

DMP har gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnader per pasient.

Beregning av legemiddelkostnader ved bruk av epkoritamab (Tepkinly) er basert på dosering som angitt i preparatomtalen til Tepkinly (uten avvik i doseringen). Tepkinly er til subkutan bruk, og skal administreres i henhold til en 3-trinns doseopptrappingsplan i 28-dagers sykluser, som beskrevet i Tabell 11. Det er i preparatomtalen angitt at behandlingen skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tabell 11: Tepkinly 3-trinns doseopptrappingsplan for pasienter med follikulært lymfom (FL)

Doseringsplan	Behandlingssyklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg) ^a
Hver uke	Syklus 1 (opptitrering)	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	3 mg (opptrappingsdose 3)
		22	48 mg (første fulle dose)
Hver uke	Syklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver andre uke	Syklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 10 +	1	48 mg

^a 0,16 mg er en startdose, 0,8 mg er en mellomdose, 3 mg er en andre mellomdose og 48 mg er en full dose.

Det legges til grunn at ett hetteglass Tepkinly 4 mg/0,8 ml vil bli benyttet per administrasjon på dag 1, 8 og 15 i syklus 1, mens det for de resterende administrasjonene (dag 22/syklus 1 og for alle senere sykluser fra og med syklus 2) vil bli benyttet ett hetteglass Tepkinly 48 mg per administrasjon. Med utgangspunkt i ovennevnte forhold, har DMP gjort følgende beregninger av legemiddelkostnadene, som vist i Tabell 12. Beregningene inkluderer svinn (ingen deling eller gjenbruk av hetteglass).

Tabell 12: Legemiddelkostnader per pasient (maksimal AUP inkludert mva.)

Kostnad syklus 1 (NOK)	Kostnad syklus 2-3 (NOK)	Kostnad syklus 4-9 (NOK)	Kostnad syklus 10 + (NOK)	Årskostnad første år (NOK)	Årskostnad påfølgende år (NOK)
125 248,90	400 477,60	200 238,80	100 119,40	2 528 114,50	1 301 552,20

På grunn av 3-trinns opptrappingsplan og endringer i frekvensen av doseringen (fra hver uke til hver fjerde uke), vil legemiddelkostnadene for de enkelte behandlingssyklusene variere betydelig det første året. Legemiddelkostnaden per pasient for første året med behandling med Tepkinly (epkoritamab) er beregnet til om lag 2 528 100 NOK, og for de påfølgende årene til om lag 1 301 600 NOK årlig, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Som beskrevet tidligere, er behandling med lenalidomid i kombinasjon med rituksimab (anti-CD20-antistoff) et aktuelt behandlingsalternativ i 3. linje, og kombinasjonen er allerede innført i norsk klinisk praksis (siden 2022) ved tidligere behandlet FL (ID2019_054). Det foreligger et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF i forbindelse med den saken (10).

Anbefalt dosering i henhold til preparatomtaler og handlingsprogram er 20 mg lenalidomid daglig på dag 1-21, og deretter én ukes pause (28-dagers syklus), som gjentas i opptil 12 sykluser. Lenalidomid gis i kombinasjon med rituksimab 375 mg/m² intravenøst hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22), og deretter dag 1 i hver 28-dagers syklus for syklus 2-5 (totalt 8 doser). Det legges til grunn at ett hetteglass Rixathon 500 mg og to hetteglass (én pakke) Rixathon 100 mg vil bli benyttet hver gang rituksimab administreres. Beregningene inkluderer svinn (ingen deling eller gjenbruk av hetteglass). For lenalidomid vil det forbrukes én legemiddelpakke (å 21 kapsler) per syklus. Beregningene for lenalidomid inkluderer ikke svinn, ettersom det forventes at den enkelte pasient vil forbruke hele pakninger.

Med utgangspunkt i ovennevnte forhold, har DMP gjort følgende beregninger av legemiddelkostnadene ved bruk av kombinasjonen lenalidomid/rituksimab, som vist i Tabell 13.

Tabell 13: Legemiddelkostnader per pasient (maksimal AUP inkl. mva.)

	Kostnad syklus 1 (NOK)	Kostnad syklus 2 og senere (NOK)	Totalkostnad* (NOK)	Samlet totalkostnad (NOK)
Lenalidomid	63 090,00	63 090,00	757 080,00	869 644,00
Rituksimab	56 282,00	14 070,50	112 564,00	

* For lenalidomid omfatter totalkostnad 12 sykluser, mens for rituksimab omfatter totalkostnad 5 sykluser.

Den samlede legemiddelkostnaden per pasient for kombinasjonsbehandlingen lenalidomid/rituksimab er beregnet til om lag 869 600 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Det er verdt å merke seg at kombinasjonen lenalidomid/rituksimab er en tidsbegrenset behandling. Dette til forskjell fra behandling med epkoritamab, som skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For pasienter med r/r FL vil behandlingens lengde variere fra pasient til pasient, men vil for noen pasienter kunne innebære behandling over noe lengre tid (år).

Videre vil også idelalisib (Zydelig) kunne være et mulig behandlingsalternativ for enkelte pasienter. Legemiddelet har vært innført i norsk klinisk praksis siden 2015 til behandling av FL som er refraktært mot dagens standardbehandling (ID2014_020) (11). Idelalisib ble benyttet som komparator i forbindelse med metodevurderingen av mosunetuzumab (Lunsumio) fra 2023 (ID2022_040), etter innspill fra medisinske fageksperter den gang. Behandling med mosunetuzumab ble nylig (28.04.2025) besluttet ikke innført av Beslutningsforum. DMP velger derfor å presentere beregninger av legemiddelkostnader også for denne behandlingen for konsistensens skyld.

Beregning av legemiddelkostnader ved bruk av Zydelig er basert på dosering som angitt i preparatomtalen til Zydelig (uten avvik i doseringen). Den anbefalte dosen er 150 mg idelalisib to ganger daglig (dvs. to tabletter daglig). Det er i preparatomtalen angitt at behandlingen skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Med utgangspunkt i ovennevnte forhold, har DMP gjort følgende beregninger av legemiddelkostnadene ved bruk av Zydelig, som vist i Tabell 14. Beregningene inkluderer ikke svinn, ettersom det forventes at den enkelte pasient vil forbruke hele pakninger. Dersom det skulle bli aktuelt med dosejustering (lavere dose) vil dette få liten påvirkning på kostnadene, ettersom de to aktuelle tablettstyrkene har samme pris.

Tabell 14: Legemiddelkostnader (maksimal AUP inkludert mva.)

	Styrke	Pakningsstørrelse (antall)	Kostnader (NOK)	Kostnader per enhet (NOK)	Årskostnad (NOK)
Zydelig (idelalisib)	150 mg	60 tabletter	40 393,80	673,23	491 457,90

Legemiddelkostnaden per pasient per år ved behandling med Zydelig (idelalisib) er beregnet til om lag 491 500 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Med utgangspunkt i beregningene over, er behandling med Tepkinly (epkoritamab) om lag 2 036 700 NOK dyrere per pasient sammenliknet med behandling med Zydelig (idelalisib) det første behandlingsåret, mens den er om lag 810 100 NOK dyrere per pasient for de påfølgende behandlingsårene, som også vist i Tabell 15. For oversiktens skyld er det også inkludert opplysninger om den samlede behandlingskostnaden for kombinasjonen lenalidomid + Rixathon (rituksimab).

Tabell 15: Forskjeller i legemiddelkostnader (NOK) per pasient (maksimal AUP inkludert mva.)

	Tepkinly (epkoritamab)	Zydelig (idelalisib)	Differanse	Samlet kostnad lenalidomid + rituksimab (Rixathon)*
Legemiddelkostnader; første år	2 528 114,50	491 457,90	2 036 656,60	869 644,00
Legemiddelkostnader, påfølgende år	1 301 552,20	491 457,90	810 094,30	0

* Behandling er tidsbegrenset (gis inntil 12 sykluser).

2.2 Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen, men presenterer den totale/samlede årlige legemiddelkostnaden for behandling med Tepkinly (epkoritamab) og annen relevant behandling (se Tabell 16). Reelle budsjettkonsekvenser vil avhenge av hvilke behandlinger som i størst grad forentres, og som dermed kan trekkes fra.

Antall pasienter aktuelle for metoden er noe usikkert, men basert på innspill fra medisinsk fagekspert, antar DMP at opptil 65 pasienter årlig vil kunne få behandling med Tepkinly (epkoritamab) under den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen. Det er ikke kjent hvordan fordelingen mellom de mange ulike behandlingalternativene som er tilgjengelige fra 3. linje rent faktisk vil være.

De ulike behandlingene administreres noe ulikt og med ulik behandlingsslengde. Behandling med kombinasjonen lenalidomid + rituksimab er tidsbegrenset behandling (gis inntil 12 sykluser), mens behandling med Tepkinly (epkoritamab) og Zydelig (idelalisib) administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For pasienter med r/r FL vil behandlingsslengde variere fra pasient til pasient, og vil for noen pasienter kunne innebære behandling over noe lengre tid (år). Ut fra tilgjengelige/innsendte data i EPCORE NHL-1-studien, med en median behandlingssvarighet på 9,6 måneder (spredning: 0,03-41,0) og gjennomsnittlig behandlingsslengde på 12,7 måneder (standardavvik 10,5), vurderer DMP at det er hensiktsmessig å legge til grunn en behandlingsslengde på ett år for den aktuelle pasientgruppen i beregningene. Ved det foreløpig siste analysetidspunktet (23.04.2024) var 21 % av pasientene (27/128) fortsatt aktivt med i studien. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til den faktiske behandlingsslengden for de enkelte behandlingsregimene som vil kunne være aktuelle å benytte fra tredje linje i norsk klinisk praksis.

Årlig totalkostnad er beregnet med utgangspunkt i at antall pasienter er 65 årlig, og med en behandlingsslengde på ett år. Kostnadene er basert på maksimal AUP inkludert mva. (se Tabell 16). Det påpekes at kostandene er overestimert, ettersom kostnader ved dagens behandlingalternativer ikke er trukket fra. Kombinasjonsbehandlingen lenalidomid + rituksimab antas å være et relativt rimelig behandlingssalternativ, ettersom patentet for begge legemidlene har gått ut og det nå foreligger konkurranse. Zydelig (idelalisib) benyttes lite i behandlingen per i dag, ifølge medisinsk fagekspert, men er tatt med for konsistensens skyld ettersom det er benyttet som komparator i en beslektet metodevurdering (ID2022_040). Beregningene vurderes likevel å gi et visst inntrykk av kostnadsbildet for de aktuelle behandlingene som presenteres, gitt de skisserte forutsetningene.

Tabell 16: Legemiddelkostnader samlet (ett års behandling) (n=65) (maksimal AUP inkludert mva.)

Behandling	Kostnader per pasient (første år) (NOK)	Kostnader samlet, alle pasienter (første år) (NOK)
Tepkinly (epkoritamab)	2 528 114,50	164 327 442,50
Zydelig (idelalisib)	491 457,90	31 944 763,50
Lenalidomid + Rixathon (rituksimab)*	869 644,00	56 526 860,00

* Behandling er tidsbegrenset (gis inntil 12 sykluser)

Legemiddelkostnaden samlet for maksimalt antall pasienter, og med en behandlingsslengde på ett år ved behandling med Tepkinly (epkoritamab), blir om lag 164 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Det er viktig å være oppmerksom på at legemiddelkostnaden blir lavere fra og med andre året med behandling for de pasientene som får mer langvarig behandling med Tepkinly (epkoritamab).

Tilsvarende blir legemiddelkonstanden samlet for maksimalt antall pasienter, og med en behandlingslengde på ett år ved behandling med Zydelig (idelalisib), på om lag 32 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Legemiddelkonstanden samlet for maksimalt antall pasienter ved behandling med kombinasjonen lenalidomid + Rixathon (rituksimab), blir på om lag 57 millioner NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Behandlingen er tidsbegrenset og gis inntil 12 sykluser.

Referanser

1. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Kreftlex). Non-Hodgkin lymfom 2025 [Available from: <https://kreftlex.no/no/Lymfom-Non-Hodgkin>].
2. Helsedirektoratet. Lymfekreft – handlingsprogram - Nasjonal faglig retningslinje. 2025. 13.05.2025.
3. Folkehelseinstituttet K. Årsrapport 2024: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose. 2025.
4. Lymfekreftforeningen. Follikulært lymfom 2024 [Available from: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/follikulaert/>].
5. Folkehelseinstituttet (Kreftregisteret). Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter (Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose) 2025.
6. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(7):74.
7. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753-9.
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Idelalisib (Zydelig) til behandling av refraktært follikulært lymfom - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2015 01.10.2015.
9. Nye metoder. ID2022_040: Mosunetuzumab (Lunsumio) - Monoterapi til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger [updated 28.04.2025. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/mosunetuzumab-lunsumio/>].
10. Nye metoder. ID2019_054: Lenalidomid - Indikasjon VI - Kombinasjonsbehandling med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom [updated 17.01.2022. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/lenalidomid-indikasjon-vi/>].
11. Nye metoder. ID2014_020: Idelalisib (Zydelig) - Indikasjon I - Behandling av refraktært follikulært lymfom [updated 16.11.2015. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/idelalisib-zydelig-indikasjon-i/>].
12. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Zydelig (idelalisib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_no.pdf].
13. Nye metoder. ID2023_015: Epcoritamab (Tepkinly) - Monoterapi for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling [updated 17.03.2025. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/epcoritamab/>].
14. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: ID2016_013 - Obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av follikulært lymfom som er refraktært til rituksimab eller rituksimabholdig regime - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 30.05.2017.
15. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Tepkinly (epcoritamab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_no.pdf].
16. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2024;11:e593-605.
17. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report: Tepkinly (epcoritamab) - Procedure No. EMEA/H/C/005985/II/0001. 27.06.2024.
18. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023;108(3):822-32.
19. Nye metoder. ID2021_114: Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) - Behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling [updated 22.10.2025. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-indikasjon-ii/>].
20. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):91-103.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt én medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Hun har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av eporitamab i behandlingsalgoritmen og pasientanslag. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Den medisinske fageksperten har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra den medisinske fageksperten utover det som framgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

AbbVie takker for muligheten til å kommentere på evalueringen av Tepkinly for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL), som tidligere har mottatt minst to linjer med systemisk behandling.

Alvorlighetsgrad

Vi deler synspunktene til DMP vedrørende alvorlighetsgraden for pasientene som er aktuelle for monoterapi med epcoritamab – dvs. pasienter som har fått tilbakefall etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger. Denne pasientgruppen har forkortede levetidsutsikter og AbbVie er enig i at sykdommen i disse tilfellene bør karakteriseres som meget alvorlig.

AbbVie er også enig i vurderingene til den medisinske fageksperten i at innføring av epcoritamab vil være spesielt viktig for pasienter som enten får diagnosen i ung alder (<60 år) eller har raskt tilbakefall ved behandling (dvs. tilbakefall innen 24 måneder etter behandlingstart POD24).

Behandlingseffekt

AbbVie anerkjenner svakhetene ved enarmede studier og at det heftet større usikkerhet når man skal anslå behandlingseffekten fra slike studier sammenlignet med toarmede randomiserte studier. AbbVie vil i den anledning vise til de nylige publiserte dataene fra den pågående fase III-studie (EPCORE FL-1/M20-638-studien). (<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2825%2902360-8>).

Som nevnt i metodevurderingen er dette en åpen, randomisert studie som sammenlikner effekt og sikkerhet av epcoritamab i kombinasjon med rituksimab og lenalidomid (heretter Epcor-R2) versus kombinasjonen rituksimab og lenalidomid (heretter R2), hos pasienter med refraktært FL etter minst én tidligere behandlingslinje (anti-CD20-antistoff + immunterapi). De publiserte dataene fra denne studien viser en betydelig tilleggseffekt for R/R FL-pasientene som mottok behandling som inkluderte epcoritamab. Ved avlesningstidspunktet (median FU: 14,8 måneder (IQR 11·4–19·0)) var den anslåtte 16 måneders PFS-raten for epcor-R2 85,5% versus 40,2% for R2 alene. Dette innebærer en 79% reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død hos pasientgruppen som ble behandlet med epcor-R2 (HR: 0,21 [95% CI 0,14–0,31] $p < 0\cdot0001$). Videre var også time-to-next-antilymphoma-treatment raten for epcor-R2 92,2% versus 64,9% for R2 (HR: 0,15 (95% CI 0,09–0,27); $p < 0\cdot0001$). Sett i sammenheng med de allerede innsendte dataene i forbindelse med denne metodevurderingen, mener AbbVie at det kan legges til grunn at epcoritamab har en betydelig positiv behandlingseffekt for pasienter med R/R FL.

Behandlingslengde

I henhold til indikasjonen skal Tepkinly administreres til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. I diskusjon med kliniske eksperter i Norge, Danmark og Sverige har det imidlertid kommet frem at det er rimelig å avslutte behandlingen når god respons er oppnådd. I den svenske vurderingen var innspill fra klinikere tydelige på at behandlingen skal avsluttes etter 9 sykluser, i samsvar med det som anbefales for behandling av DLBCL.

DMP benytter en behandlingslengde på ett år, noe som stemmer godt med gjennomsnittet fra EPCORE-NHL-1-studien (gjennomsnitt 12,73 måneder med en SD på 10,52). AbbVie mener imidlertid at en tidsvariabel ofte inneholder avvikende tall som påvirker gjennomsnittet kraftig, og at disse variablene best vurderes gjennom en analyse av medianverdi. Data fra studien viser en median behandlingslengde på 9,6 måneder, noe som er i tråd med svenske kliniske eksperters innspill ovenfor. AbbVie anser derfor at det er mer rimelig å benytte en behandlingslengde basert på median.