

Brentuksimab vedotin (Adcetris)

Til behandling av voksne med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV i kombinasjon med etoposid, cyklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason (BrECADD)

ID2025_052

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

16.09.2026

Forord

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

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

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

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

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

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggssopplysninger 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) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

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

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

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Adcetris (brentuksimab vedotin). 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 brentuksimab vedotin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av brentuksimab vedotin i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_052: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for brentuksimab vedotin (Adcetris) til behandling av voksne med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV i kombinasjon med etoposid, cyklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason (BrECADD). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNBH.
Legemiddelfirma	Takeda
Preparat	Adcetris
Virkestoff	Brentuksimab vedotin
ATC-kode	L01FX05
Aktuell indikasjon	Brentuksimab vedotin (Adcetris) er indisert til voksne pasienter med tidligere ubehandlet CD30+ HL stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV i kombinasjon med etoposid, cyklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason (BrECADD).
Virkningsmekanisme	Brentuksimab vedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som binder seg til CD30, et protein som er overuttrykt på lymfomceller, særlig i Hodgkin-lymfom. Når det tas opp i cellen, frigjøres det cytotoxiske stoffet vedotin, som fører til programmert celledød (apoptose). Etoposid, doksorubicin, syklofosfamid og dakarbazin er et kjemoterapiregime som hemmer celledeling og DNA-replikasjon, og bidrar til celledød. Sammen gir disse legemidlene et bredt angrep på lymfomceller, og øker sjansen for effektiv behandling.
Dosering	BrECADD-regime: Brentuksimab vedotin 1,8 mg/kg dag 1; etoposid 150 mg/m ² dag 2–4; syklofosfamid 1 250 mg/m ² dag 2; doksorubicin 40 mg/m ² dag 2; dakarbazin 250 mg/m ² dag 3–4; deksametason 40 mg dag 2–5. Administreres intravenøst i 21-dagers sykluser i opptil 6 sykluser (initielt 2, deretter 2 eller 4 avhengig av interim PET).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Leverandøren har valgt å ikke levere dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNBH.

Sykdom

Klassisk Hodgkin lymfom utbredt sykdom (stadium IIB-IV) i første linje	
Om sykdommen	Hodgkin lymfom er en form for lymfekreft der kreftceller (Hodgkin- og Reed-Sternberg-celler) sprer seg til flere lymfeknuter eller organer. Sykdommen rammer oftest to aldersgrupper: unge voksne (20–30 år) og eldre (>55 år). Prognosen er generelt god med kombinasjonsbehandling, selv ved utbredt sykdom, og en betydelig andel av pasientene oppnår langvarig remisjon.
Pasientgrunnlag i Norge	De medisinske fagekspertene rekruttert til saken anslår at om lag 66-70 pasienter vil årlig være aktuelle for behandling med BrECADD innenfor indikasjon. Imidlertid har fagekspertene påpekt at enkelte pasienter med stadium IIA, også kan være aktuelle, men det er usikkert hvor mange pasienter dette utgjør. Samlet sett vurderer fagekspertene at 80 pasienter årlig er et realistisk estimat.
Behandling i norsk klinisk praksis	Standardbehandlingen for avansert Hodgkin lymfom i norsk klinisk praksis har i hovedsak vært eBEACOPP/eBEACOPDac. Behandlingslandskapet er imidlertid i endring. I mai 2026 fikk nivolumab i kombinasjon med AVD (N-AVD) markedsføringstillatelse fra EMA. I de oppdaterte EHA-retningslinjene fra juni 2026 er BrECADD anbefalt som foretrukket intensiv strategi hos yngre pasienter med avansert Hodgkin lymfom. N-AVD omtales som et mindre intensivt alternativ til BrECADD, og dersom BrECADD ikke er tilgjengelig, anbefales N-AVD fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac. N-AVD er også det foretrukne alternativet for pasienter over 60 år. Like før ferdigstilling av foreliggende metodevurdering, ble N-AVD besluttet innført i Beslutningsforum 24. august 2026, og dette antas å påvirke behandlingspraksis i Norge fremover. Rapportens analyser og komparatorvalg er imidlertid basert på behandlingspraksis, retningslinjer og vurderinger som forelå da metodevurderingen ble gjennomført, og som fortsatt ligger til grunn i norske retningslinjer per i dag.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV i kombinasjon med etoposid, cyklofosamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason (BrECADD).
Intervensjon	BrECADD
Komparator	eBEACOPP*
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	HD21
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, 70 år

* DMP gjør oppmerksom på at behandlingslandskapet har endret seg etter at analysen ble gjennomført. Innføring av N-AVD i norsk klinisk praksis kan påvirke hvilken komparator som fremstår som mest relevant fremover. Den helseøkonomiske analysen

i denne rapporten er imidlertid basert på eBEACOPP som proxy for eBEACOPDac. DMP har inkludert en kostnadssammenstilling mot N-AVD, se avsnittet om ressursbruk.

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

	BrECADD	eBEACOPP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	697 024	365 428	331 597
Totale QALYs	18,12	18,09	0,03
Totale leveår	21,79	21,79	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	10 931 005		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		

Det er stor usikkerhet knyttet til analysen og DMP vurderer at IKER sannsynligvis er underestimert i hovedanalysen. Dette skyldes hovedsakelig:

- Det største usikkerhetsmomentet i analysen er knyttet til kurasjonstidspunkt både for progresjonsfrie og særlig progredierte pasienter og tilhørende modellering, kostnader og nyttevekter. Valg av kurasjonstidspunkt har svært mye å si for analysen.
- I norsk klinisk praksis er eBEACOPP erstattet med eBEACOPDac, noe som medfører betydelig usikkerhet knyttet til overførbarhet av data for sikkerhet og for fertilitet. I mangel av spesifikke data for eBEACOPDac har DMP akseptert sikkerhets- og fertilitetsdata for eBEACOPP fra HD21-studien i modellen. Dette fører trolig til en overestimering av BrECADDs behandlingseffekt på sikkerhet og fertilitet i DMPs hovedanalyse. Legemiddelkostnadene for eBEACOPP og eBEACOPDac er imidlertid relativt like.
- Framskrivningen av PFS er basert på 5,9 % hendelser i BrECADD-armen og 8,7 % hendelser i eBEACOPP-armen, samt avhengig modellering av behandlingsarmene. DMP har ikke hatt mulighet til å utforske uavhengig modellering, og det er usikkerhet knyttet til den estimerte forskjellen mellom behandlingsarmene over tid (nær 4 % i modellen sammenlignet med 3 % vist i studien).
- Nyttevektene knyttet til progrediert sykdom er basert på svært begrensede data og det er ingen signifikant forskjell mellom nyttevektene for progresjonsfrie og progredierte pasienter. Dette fører sannsynligvis til en overestimering av behandlingseffekten for BrECADD i DMPs hovedanalyse sammenlignet med livskvalitetsdata fra HD21. Effekten av denne overestimeringen på IKER er imidlertid direkte avhengig av det antatte tidspunktet for kurasjon.
- Det er betydelig usikkerhet knyttet til livskvalitet over tid, spesielt med hensyn til omfanget av senskader og hvilken innvirkning dette har på pasientens livskvalitet, både for progresjonsfrie og de som blir kurert etter progresjon. Dette fører til at den relative forskjellen i livskvalitet mellom behandlingsarmene er ukjent, noe som gjør det svært utfordrende å estimere den reelle forskjellen mellom behandlingsarmene.
- Frekvensen for monitorering og oppfølging av pasienter som progredierer vurderes å være noe overestimert, noe som påvirker kostnadene over tid. DMP til grunn det samme som Takeda, men vurderer at dette trolig medfører en viss overestimering av den relative kostnadsforskjellen mellom behandlingsarmene, til fordel for BrECADD-armen.

Denne betydelige usikkerheten rundt kostnad-nytte-forholdet er særlig knyttet til den marginale effektfordelen ved BrECADD, som resulterer i en svært liten QALY-gevinst. En begrensning ved en

kostnadseffektivitetsbrøk oppstår når den inkrementelle effektgevinsten er svært liten og nærmer seg null, da blir estimatet svært sensitivt for små endringer i effekt. Dette kan gi høye og ustabile IKER-verdier som i begrenset grad reflekterer den underliggende kostnadseffektiviteten, og som derfor bør tolkes med varsomhet. DMP påpeker at det derfor er hensiktsmessig å vurdere IKER sammen med absolutte forskjeller i kostnader og effekt samt usikkerheten i estimatene.

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

DMPs vurdering av nytte:

Behandlingslandskapet ved tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom er i endring. Selv om eBEACOPP var korrekt komparator på tidspunktet da pasientene ble behandlet i HD21-studien, var eBEACOPDac standardbehandlingen i norsk klinisk praksis da analysen i metodevurderingen ble gjennomført. Etter at analysen ble ferdigstilt, er nivolumab i kombinasjon med AVD (N-AVD) besluttet innført i Beslutningsforum, og oppdaterte europeiske retningslinjer omtaler N-AVD som et behandlingsalternativ til BrECADD, foretrukket fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac. Dette er foreløpig ikke reflektert i norske retningslinjer, men medisinske fageksperter forventer at behandlingspraksis vil forskyves i retning av N-AVD fremfor eBEACOPDac. Vurderingen av nytte i denne rapporten tar utgangspunkt i BrECADD sammenlignet med eBEACOPP som proxy for eBEACOPDac, ettersom dette var det mest relevante sammenligningsgrunnlaget da metodevurderingen ble utført. Relativ effekt av BrECADD sammenlignet med N-AVD er ikke kjent.

Den relative effekten av BrECADD som inngår i den helseøkonomiske analysen er basert på data fra HD21-studien, en randomisert fase 3-studie som sammenligner BrECADD med eskalert BEACOPP (eBEACOPP). HD21-studien hadde to primære mål: å demonstrere redusert toksisitet med BrECADD sammenlignet med eBEACOPP, målt ved behandlingsrelatert morbiditet (TRMB), og å vise at BrECADD ikke hadde dårligere effekt enn eBEACOPP (non-inferiority), målt ved progresjonsfri overlevelse (PFS). EMA har, i forbindelse med vurderingen av markedsføringstillatelse, konkludert med at BrECADD har en gunstigere sikkerhetsprofil enn eBEACOPP uten redusert effekt, og at BrECADD derfor representerer et klinisk relevant alternativ i førstelinje.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med BrECADD i gjennomsnitt får 0,03 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med eBEACOPP/eBEACOPDac. BrECADD gjør at flere pasienter forblir progresjonsfrie og unngår intensiv andrelinjebehandling. HD21-studien viste at 93,6 % av pasientene i BrECADD-armen var progresjonsfrie ved år 5, sammenlignet med 90,6 % i eBEACOPP-armen, tilsvarende at omtrent 3 flere pasienter per 100 behandlet forblir progresjonsfrie. Dette gir en forlenget tid i progresjonsfritt stadie, hvor livskvaliteten er høyere sammenlignet med etter progresjon.

Det er ikke påvist noen forskjell i totaloverlevelse (OS) mellom armene ved siste datakutt, og tilgjengelige data gir ikke grunnlag for å legge til grunn en OS-gevinst. Det finnes effektiv salvage-behandling, og mange pasienter kan kureres også etter progresjon. Selv om det ikke kan utelukkes at deler av PFS-gevinsten kan omsettes i en OS-gevinst, er det per i dag svært usikkert om dette vil skje, og i så fall i hvilken grad.

BrECADD er assosiert med lavere gonadotoksitet sammenlignet med eBEACOPP, noe som er av særlig betydning for yngre pasienter i fertil alder. Data fra HD21-studien viser signifikant høyere grad av gjenoppretting av gonadefunksjonen med BrECADD etter fire år: 86 % vs. 40 % for menn og 95 % vs. 73 % for kvinner for hhv. BrECADD og eBEACOPP. Studieforfatterne peker imidlertid på prokarbazin som hovedårsaken til gonadotoksitet i eBEACOPP. Dette begrenser overførbarheten av fertilitetsdataene til eBEACOPDac, ettersom prokarbazin ikke lenger inngår i dette

behandlingsregimet. Selv om erstatning av prokarbazin med dakarbazin forventes å redusere gonadotoksisitet, er omfanget av denne effekten på kliniske fertilitetsutfall fortsatt ukjent, og DMP har derfor valgt å akseptere fertilitetsdata fra HD21-studien i hovedanalysen.

Det er imidlertid usikkert i hvilken grad disse resultatene kan overføres til behandling med eBEACOPDac, ettersom eBEACOPDac allerede har redusert toksisiteten sammenlignet med eBEACOPP. I mangel på direkte sammenlignende data mellom BrECADD og eBEACOPDac har DMP valgt å akseptere sikkerhetsdata fra HD21-studien i hovedanalysen, men understreker at dette sannsynligvis overvurderer sikkerhetsfordelene til BrECADD.

DMP vurderer at BrECADD kan ha særlig nytte for enkelte pasientgrupper, spesielt sammenlignet med eBEACOPP/eBEACOPDac, men også i et behandlingslandskap der N-AVD forventes å få en større rolle i førstelinjebehandlingen. Da særlig for pasienter med kontraindikasjoner mot immunterapi, der N-AVD ikke vil være et aktuelt alternativ. DMP har vurdert at pasienter med spesifikke fertilitetsrelaterte utfordringer, herunder barnløse kvinner med umiddelbart behandlingsbehov som ikke har tid til fertilitetsbevarende tiltak, menn der tilfredsstillende sædbanking ikke lar seg gjennomføre, samt pasienter med tidligere kjent fertilitetsproblematikk, kan ha særlig nytte av BrECADD. På bakgrunn av tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter vurderer DMP at disse undergruppene samlet vil kunne utgjøre opptil 15 pasienter per år.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds (30 dager) behandling med BrECADD er om lag 130 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Forventet gjennomsnittlig behandlingsvarighet, basert på HD21-studien, er fire 21-dagers sykluser for 65 % av pasientene og seks 21-dagers sykluser for de resterende 35 %. Dette estimerer en samlet gjennomsnittlig legemiddelkostnad på om lag 452 000 NOK per pasient for BrECADD, basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelkostnaden for et gjennomsnittlig behandlingsregime er beregnet til 32 000 NOK per pasient for eBEACOPP og 368 000 NOK for N-AVD, basert på maksimal AUP uten mva.

I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med uønskede hendelser, fertilitet, samtidig behandling, etterfølgende behandling, monitorering og oppfølging samt andre øvrige kostnader. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med BrECADD er ca. 700 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 330 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med eBEACOPP.

DMP har estimert at merkostnad for BrECADD sammenliknet med eBEACOPP basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er, om lag: 11 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV for denne populasjonen behandlet med eBEACOPP har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 4 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for totalpopulasjonen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk BrECADD ved behandling av eBEACOPP vil være om lag 41 millioner NOK i det første budsjettåret. Budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten samlet, inkludert legemiddelkostnader, er estimert til om lag 40 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 80 nye pasienter vil behandles med eBEACOPP hvert år, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

I tillegg har DMP beregnet samlede legemiddelkostnader per behandling for undergruppene der BrECADD vurderes å kunne ha særlig nytte, der det er lagt til grunn at til sammen opptil 15 nye pasienter årlig vil være aktuelle. For de relevante undergruppene er de totale samlede årlige legemiddelkostnadene (kun førstelinjebehandling), basert på maksimal AUP inkludert mva., om lag:

BrECADD	8 465 615 NOK
eBEACOPP	597 589 NOK
N-AVD	6 904 650 NOK

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det foreligger betydelig usikkerhet knyttet til analysen, og DMP vurderer at IKER sannsynligvis er underestimert i hovedanalysen. Denne usikkerheten er særlig knyttet til den marginale effektfordelen ved BrECADD, som resulterer i en svært liten QALY-gevinst. Når den estimerte effektgevinsten er så lav, er en begrensning ved en kostnadseffektivitetsbrøk at selv små endringer i modellparametere eller antakelser medfører betydelige utslag i kostnad-nytte-forholdet.

Følgende faktorer vurderes som de mest sentrale bidragsyterne til usikkerheten i analysen:

Overførbarhet til norsk klinisk praksis:

HD21-studien er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, da BrECADD er direkte sammenlignet med eBEACOPP i en randomisert klinisk studie. Imidlertid var eBEACOPDac, hvor prokarbazin i eBEACOPP er erstattet med dakarbazin, det mest relevante sammenligningsgrunnlaget i norsk klinisk praksis da metodevurderingen ble gjennomført.

Endringen fra eBEACOPP til eBEACOPDac er basert på en retrospektiv observasjonsstudie, ikke en randomisert kontrollert studie (RCT), som sammenligner effekt og sikkerhet mellom de to regimene. Observasjonsstudien antyder sammenlignbar effekt mellom eBEACOPP og eBEACOPDac, men viser en bedre sikkerhetsprofil for eBEACOPDac.

Basert på dette vurderer DMP at det er betydelig usikkerhet knyttet til overførbarheten av resultater fra eBEACOPP til eBEACOPDac, spesielt når det gjelder sikkerhet og fertilitet. Når det gjelder overførbarheten av studiedata for effekt (PFS og OS), vurderes usikkerheten som mindre alvorlig, men fortsatt til stede.

I tillegg er behandlingslandskapet i endring. N-AVD ble innført etter at analysen ble gjennomført, og er i oppdaterte europeiske retningslinjer løftet frem som et behandlingsalternativ foran eBEACOPP/eBEACOPDac. Medisinske fageksperter spiller inn at det forventes at N-AVD fremover vil foretrekkes fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac hos norske pasienter. Dette innebærer at DMPs hovedanalyse trolig har begrenset overføringsverdi til fremtidig norsk behandlingspraksis for totalpopulasjonen. Samtidig kan enkelte pasientgrupper fortsatt ha et særlig klinisk behov for BrECADD, og nytten av behandlingen kan i disse gruppene være større enn i totalpopulasjonen. Dette gjelder etter DMPs vurdering særlig pasienter med kontraindikasjoner mot immunterapi, spesielt dersom det samtidig er behov for å unngå behandling med eBEACOPP/eBEACOPDac, samt pasienter med spesifikke fertilitetsrelaterte utfordringer.

Umodne tid-til-hendelsesdata (PFS og OS)

Framskrivningen av PFS er basert på et svært begrenset antall hendelser i HD21-studien (5,9 % hendelser i BrECADD-armen og 8,7 % hendelser i eBEACOPP-armen), noe som medfører betydelig usikkerhet i estimatene. DMP vurderer at det er noe usikkerhet knyttet til størrelsen på den estimerte PFS-gevinsten i modellen. Oppdaterte data fra HD21-studien med 5-års median oppfølgingstid viser en PFS-fordel på 3,0 %, mens avhengig modellering estimerer en fordel på 3,23 %. Selv om dette kun representerer en liten overestimering, fortsetter forskjellen mellom armene i modellen å øke over tid, og når 3,8 % ved rundt 11 år. Det finnes ingen evidens som støtter en økning utover 3,0 %, og denne

antakelsen introduserer usikkerhet. Kostnadseffektiviteten er svært sensitiv for små endringer i PFS-forskjellen, noe som ytterligere forsterker usikkerheten i analysen.

I tillegg er det usikkerhet knyttet til langtidsantagelser for OS, data fra HD21-studien er svært umodne, ved siste datakutt er 98 % av pasientene fortsatt i live i begge armer. I DMPs hovedanalyse er det ikke lagt til grunn noen behandlingseffekt på OS, da tilgjengelige data ikke gir tilstrekkelig evidens for å modellere en behandlingseffekt i OS mellom behandlingsarmene. DMP anerkjenner imidlertid at det ikke kan utelukkes at en forskjell i OS kan utvikle seg ved lengre oppfølging. Den observerte forskjellen i PFS kan teoretisk sett over tid resultere i en forskjell i totaloverlevelse. Imidlertid er dette usikkert, og både sannsynligheten for at en slik gevinst oppstår og størrelsen på en eventuell gevinst er beheftet med betydelig usikkerhet. DMP gjennomførte en scenarioanalyse som tillater en liten behandlingseffekt over hele den modellerte tidsperioden, som resulterte i en IKER på 4 millioner NOK per QALY.

Kurasjonstidspunkt

Det største usikkerhetsmomentet i den helseøkonomiske modellen knytter seg til antagelser og modellering relatert til kurasjon. Dette gjelder modellens forenklede modellering av kurasjon, samt tilhørende nytteverdier, kureringstidspunkt for progresjonsfri og progredierte pasienter og kostnader, som beskrives i mer detalj under. Scenarioanalysene DMP presenterer viser betydelig variasjon i resultatene når kurasjonstidspunktene justeres, ettersom IKER er svært sensitiv for små endringer i total inkrementell QALY. DMP understreker at alle analysene inneholder en ukjent grad av usikkerhet, både med hensyn til metode og den estimerte relative effektstørrelsen. DMP vurderer at ingen av analysene/scenarioanalysene er mer plausible enn de andre, men de presenteres som en støtte for beslutningstaker.

Nyttevekter knyttet til progrediert sykdom

DMP vurderer at det er betydelig usikkerhet knyttet til nyttevektene for progrediert sykdom, som bygger på svært begrensede livskvalitetsdata fra HD21-studien. Det er ikke vist noen signifikant forskjell mellom nytteverdiene for progresjonsfri og progrediert sykdom og det vises heller ingen trend som støtter en lavere livskvalitet for pasienter med progrediert sykdom. Tvert imot ser det ikke ut til å være noen forskjell i livskvaliteten mellom progresjonsfrie og progredierte pasienter. DMP vurderer derfor at det ikke er tilstrekkelig grunnlag for å modellere med varig lavere nyttevekter knyttet til progrediert sykdom ut livstidshorisonten.

DMP anser det også som en svakhet at modellen ikke skiller mellom pasienter som er på og av behandling i progrediert sykdomsstadium, slik det gjøres i progresjonsfritt sykdomsstadium. DMP anser dette som problematisk, ettersom det finnes et klart klinisk skille mellom det å være på behandling og det å være av behandling, med direkte innvirkning på pasientens livskvalitet. Dette gir også en risiko for skjevheter mellom armene, ettersom det er flere som progredierer i eBEACOPP-armen enn i BrECADD-armen.

DMP velger derfor å implementere et kurasjonstidspunkt også for progredierte pasienter (som kan kureres etter påfølgende behandling), der nytteverdien settes tilsvarende den generelle befolkningen.

Livskvaliteten til kurrete pasienter over tid

DMP vurderer at det foreligger usikkerhet knyttet til livskvaliteten hos pasienter som oppnår kurasjon, både de som kureres etter behandling i første linje og de som kureres etter progresjon og påfølgende behandling. Det anses sannsynlig at livskvaliteten for begge disse pasientgruppene vil nærme seg nivået til den generelle befolkningen over tid. Det er imidlertid svært utfordrende å estimere tidsrammen for denne normaliseringen av livskvalitet, og det kan heller ikke utelukkes at senskader

relatert til behandling, som infertilitet, fatigue og andre langtidseffekter, kan ha en varig negativ innvirkning på livskvaliteten hos kurerte pasienter.

DMP har gjennomført to ulike plausible scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til kureringstidspunktene for pasienter i progresjonsfritt og progrediert sykdomsstadium og nytteverdier for progrediert stadium. I den første scenarioanalysen ble kureringstidspunktene satt tidligere enn i hovedanalysen (3 og 6 år for hhv. progresjonsfritt og progrediert sykdomsstadium), noe som resulterte i en økning i IKER med 7 millioner NOK per QALY. I den andre scenarioanalysen ble kureringstidspunktene satt senere enn i hovedanalysen (10 og 15 år for hhv. progresjonsfritt og progrediert sykdomsstadium), men her ble det benyttet alternative nyttevekter for progrediert stadium. Dette førte til en økning i IKER med 4 millioner NOK per QALY sammenlignet med hovedanalysen.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode.....	4
Sykdom.....	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	7
Innholdsfortegnelse	12
Liste over tabeller.....	14
Liste over figurer	17
Logg	19
Forkortelser	21
1. Bakgrunn	22
1.1 Oversikt over oppdraget.....	22
1.1.1 Intervensjon.....	22
1.1.2 Oppdragsramme	23
1.2 Tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom (stadium IIB-IV)	24
1.3 Behandling av tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom i norsk klinisk praksis .	25
1.4 Forventet plassering av BrECADD i behandlingsalgoritmen	27
2. Klinisk evidensgrunnlag	27
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	27
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	27
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	29
3. Analysemetode og PICO	30
3.1 Problemstilling	30
3.2 Helseøkonomisk modell	30
3.3 Pasientpopulasjon	33
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	33
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	34
3.3.3 Norsk klinisk praksis.....	34
3.3.4 DMPs vurdering.....	34
3.4 Intervensjon	35
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	35
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	36
3.4.3 DMPs vurdering.....	36
3.5 Komparator.....	37
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	37
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	38

3.5.3 DMPs vurdering.....	38
3.6 Kliniske utfallsmål.....	39
3.6.1 Relativ effekt.....	39
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	55
3.6.3 Livskvalitet.....	57
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell.....	64
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator.....	64
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader.....	66
3.7.3 Administrasjonskostnader	68
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	68
3.7.5 Monitorering og oppfølging	68
3.7.6 Øvrige kostnader	70
4. Analyseresultater	72
4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....	72
4.1.1 Firmaets grunnanalyse.....	72
4.1.2 DMPs hovedanalyse	72
4.1.3 Analyser av usikkerhet	74
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap.....	76
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	77
5. Budsjettberegninger	79
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med BrECADD ved tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom i Norge	79
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	80
5.3 Budsjettkonsekvenser	81
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	81
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet.....	81
Referanser	83
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	85
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	90
Appendiks 3: Kostnader	99
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	101
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent.....	102

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.....	22
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	23
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.	28
Tabell 4. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen.	31
Tabell 5 Pasientkarakteristika ved inklusjon i HD21-studien (kilde: innsendt dokumentasjon).....	33
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	34
Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (11).....	35
Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) (12).	37
Tabell 9. Resultater fra HD21 for PFS (utprøvervurdert og validert ved sentral gjennomgang), datakutt fra 2023 og 2025 (kilde: innsendt dokumentasjon og (13)).....	39
Tabell 10. Framskrivning av PFS i Takeda sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).....	40
Tabell 11. Resultater fra HD21 for OS, datakutt fra 2023 (kilde: innsendt).	43
Tabell 12. Framskrivning av OS i Takeda sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	44
Tabell 13. Gjenopprettelses-rate for gonadefunksjon for kvinner basert på HD21-studien (13).	50
Tabell 14. Gjenopprettelses-rate for gonadefunksjon for menn basert på HD21-studien (13).....	50
Tabell 15. Risiko for vedvarende nedsatt gonadefunksjon i den innsende helseøkonomiske modellen.	51
Tabell 16: Resultater for behandlingsrelatert morbiditet fra HD21-sudien, datakutt 2023 (kilde: Innsendt dokumentasjon).	55
Tabell 17. Nyttevekter basert på mappingalgoritme fra Young et al. fra den innsende helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).	59
Tabell 18. Nyttevekter basert på mappingalgoritme fra Meunier et al. fra den innsende helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).	59
Tabell 19. Totalt nyttetap per behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (kilde: innsendt dokumentasjon).	59
Tabell 20. Nyttetap per syklus knyttet til infertilitet som følge av behandling (Kilde: innsendt dokumentasjon).	60
Tabell 21. Legemiddelkostnader per pasient for intervensjon og komparator i DMP sin hovedanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.	65
Tabell 22. Samtidig behandling i den innsende helseøkonomiske modellen. Basert på HD21-studien.	66
Tabell 23. Prosentandeler som mottar etterfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	66
Tabell 24. Kostnader relatert til etterfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	67
Tabell 25. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (Kilde: innsendt dokumentasjon).	68
Tabell 26. Kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i den innsende helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).....	69
Tabell 27. Radioterapikostnader i den innsendte helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).	70
Tabell 28. Kostnader knyttet til fertilitetsbevaring og lagring før behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	70
Tabell 29. Kostnader knyttet til fertilitetsbevaring og assistert reproduksjon etter behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).	71
Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	72
Tabell 31. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	73

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	74
Tabell 33: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	75
Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	76
Tabell 35. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger, basert på totalpopulasjonen.	79
Tabell 36. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for BrECADD og eBEACOPP (Inkludert legemiddelutgifter til samtidig og påfølgende behandling). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	80
Tabell 37. Gjennomsnittlige utgifter for spesialisthelsetjenesten, inkludert legemiddelkostnadene, per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for BrECADD og eBEACOPP. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	80
Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, per år etter behandlingsoppstart, første- og andrelinje, for BrECADD og eBEACOPP, totalpopulasjonen (NOK, maksimal AUP inkludert mva. Udiskontert).	81
Tabell 39. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens samlet, inkludert legemidler, per år etter behandlingsoppstart, for BrECADD og eBEACOPP, totalpopulasjonen (NOK, maksimal AUP inkludert mva. Udiskontert).	82
Tabell 40. Dokumentasjon levert av Takeda for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.....	85
Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	90
Tabell 42. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.....	90
Tabell 43. Demografiske og baselinekarakteristika mellom pasienter i EQ-5D-datasettet og de som ikke ble inkludert i analysesettet, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	92
Tabell 44. Baselinekarakteristika mellom pasienter i EQ-5D-datasettet og de som ikke ble inkludert i analysesettet, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	93
Tabell 45. Koeffisienter til kovariatene fra LMM modellen, med behandling som interaksjon (behandlingsavhengig). Basert på EQ-5D-3L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	94
Tabell 46. Modellestimert EQ-5D-3L nytteverdier, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	95
Tabell 47 Koeffisientene til kovariatene fra MMRM modellen, uavhengig av behandling. Basert på EQ-5D-3L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	95
Tabell 48. Modellestimert EQ-5D-3L nytteverdier, uavhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	95
Tabell 49. Sammendrag av observerte gjennomsnittlige EQ-5D-5L verdier fordelt på helsetilstander (Kilde: innsendt dokumentasjon).	96
Tabell 50. Koeffisienter til kovariatene fra LMM modellen, med behandling som interaksjon (behandlingsavhengig). Basert på EQ-5D-5L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	97
Tabell 51. Modellestimert EQ-5D-5L nytteverdier, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	97
Tabell 52. Koeffisientene til kovariatene fra MMRM modellen, uavhengig av behandling. Basert på EQ-5D-5L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	97
Tabell 53. Modellestimert EQ-5D-5L nytteverdier, uavhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	98
Tabell 54. Nyttetap antatt i den innsendte helseøkonomiske modellen per uønskede hendelse. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	98
Tabell 55. Engangskostnader knyttet til uønskede medisinske hendelser (Kilde: innsendt dokumentasjon).	99

Tabell 56. Antagelser for beregning av kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i Takeda sin innsende helseøkonomiske modell (Kilde: innsendt dokumentasjon).	100
---	-----

Liste over figurer

Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen (Partitioned survival model) (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	30
Figur 2. Helsestadiediagram.	31
Figur 3. Kaplan-Meier (KM)-kurve for PFS (utprøvervurdert og validert ved sentral gjennomgang) fra HD21-studien, datakutt 31.10.2023 (kilde: innsendt dokumentasjon).	40
Figur 4. Framskrivningskurver og KM-data for PFS, avhengig modellering, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	41
Figur 5. Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Gompertz framskrivningsmodell og KM-data for PFS. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	41
Figur 6. KM-kurve for totaloverlevelse i HD21-studien, datakutt 2023.	43
Figur 7. Framskrivningskurver og KM-data for PFS, avhengig modellering, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	45
Figur 8 Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Weibull framskrivningsmodell og KM-data for OS. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	45
Figur 9: Subgruppeanalyse av PFS fra HD21, datakutt 2023 (20).	53
Figur 10. AIC og BIC verdier for avhengig modellering for PFS, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	85
Figur 11. Log-kumulativt hasardplott for PFS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	85
Figur 12 Schoenfeld residualplott for PFS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	86
Figur 13. Quantile-Quantile-plot for avhengige modeller for PFS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).	86
Figur 14. Framskrivningsmodeller og KM-data, uavhengig modellering, for PFS, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	86
Figur 15. Framskrivningsmodeller og KM-data for PFS opptil 80 måneder (korttid), avhengig og uavhengig modeller, ITT populasjonen HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	87
Figur 16. Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Gompertz framskrivningsmodell og KM-data for PFS. Tidshorisont 10 år. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	87
Figur 17. AIC og BIC verdier for avhengig modellering for OS, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	87
Figur 18. Log-kumulativt hasardplott for OS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	88
Figur 19. Schoenfeld residualplott for OS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).	88
Figur 20. Quantile-Quantile-plot for avhengige modeller for OS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).	88
Figur 21. Framskrivningsmodeller og KM-data for felles parametrisering OS opptil 80 måneder (korttid), ITT populasjonen HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).	89
Figur 22. Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Weibull framskrivningsmodell og KM-data for OS over en tidshorisont på 10 år. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	89
Figur 23. Tilgjengelige data for EQ-5D helseverdi blant ITT-analysegruppen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	90
Figur 24. Fullføringsrater for EQ-5D helseverdi blant ITT-populasjonen fra HD21. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	91
Figur 25. Fullføringsrater for EQ-5D helseverdi blant ITT-populasjonen fra HD21 som ga samtykke til spørreskjemaer. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	91
Figur 26. Observerte gjennomsnittlige nytteverdier EQ-5D-3L for de ulike måletidspunktene, progresjonsfri og progredierte pasienter. (Kilde: innsendt dokumentasjon).	94

Figur 27. Observerte gjennomsnittlige nytteverdier EQ-5D-5L for de ulike måletidspunktene, progresjonsfri og progredierte pasienter. (Kilde: innsendt dokumentasjon)..... 96

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Brentuksimab vedotin	02.06.2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20.10.2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	19.03.2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	04.11.2025
Saken tildelt saksutreder(e)	02.12.2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	09.01.2026
Rapport ferdigstilt	16.09.2026
Total tid hos DMP ¹	181 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	33 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	148 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

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

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Håvard Torvik Gotaas	Helse Sør-Øst
Øystein Fluge	Helse Vest
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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
Ida Jonson	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Celine Gilberg	Saksutreder	Rådgiver
Camilla Hjelm	Saksveileder	Seniorrådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Ania Urbaniak	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har blant annet brukt KI til å forbedre tekst, oppsummeringer og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ABVD	Adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin
AE	Adverse events (uønskede hendelser)
AFT	Accelerated failure time
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AlloSCT	Allogeneic stem cell transplantation
ASCT	Autologous stem cell transplantation
AUP	Apotekenes utsalgspris
AVD	Adriamycin, vinblastin, dakarbazin
BIC	Bayesian Information Criterion
BrECADD	Brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason
eBEACOPP	Etoposid, doksorubicin, syklofosfamid, bleomycin, vinkristin, prokarbazin, prednisolon
eBEACOPDac	Etoposid, doksorubicin, syklofosfamid, bleomycin, vinkristin, prednisolon, dakarbazin
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimension, 3 levels
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension, 5 levels
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
ITC	Indirect treatment comparison
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
LMM	Linear mixed model
LY	Life year
MVA	Merverdiavgift
N-AVD	Nivolumab doksorubicin, vinblastin og dakarbazin
OS	Totaloverlevelse

PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet

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 brentuksimab vedotin i kombinasjon med kjemoterapi (BrECADD) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Brentuksimab vedotin (Adcetris)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Brentuksimab vedotin er indisert til voksne pasienter med tidligere ubehandlet CD30+ HL stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV i kombinasjon med etoposid, syklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason (BrECADD)
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for brentuksimab vedotin	Til behandling av Hodgkins lymfom og storcellet anaplastisk non-Hodgkins lymfom, ID2014_002, besluttet innført. Behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon, ID2017_003, besluttet innført. I kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL), ID2019_114, besluttet innført. Behandling av voksne med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst én tidligere systemisk behandling, ID2022_033, besluttet ikke innført.
Virkningsmekanisme	Brentuksimab vedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som binder seg til CD30, et protein som er overuttrykt på lymfomceller, særlig i Hodgkin-lymfom. Når det tas opp i cellen, frigjøres det cytotoksiske stoffet vedotin, som fører til programmert celledød (apoptose). Etoposid, doksorubicin, syklofosfamid og dakarbazin er et kjemoterapiregime som hemmer celledeling og DNA-replikasjon, og bidrar til celledød. Sammen gir disse legemidlene et bredt angrep på lymfomceller, og øker sjansen for effektiv behandling.
Dosering ved relevant indikasjon	BrECADD-regime: Brentuksimab vedotin 1,8 mg/kg dag 1; etoposid 150 mg/m² dag 2–4; syklofosfamid 1 250 mg/m² dag 2; doksorubicin 40 mg/m² dag 2; dakarbazin 250 mg/m² dag 3–4; deksametason 40 mg dag 2–5. Administreres intravenøst i 21-dagers sykluser i opptil 6 sykluser (initielt 2, deretter 2 eller 4 avhengig av interim PET).

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 02.06.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

tabell 2.1: Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_052 Til behandling av voksne med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV i kombinasjon med etoposid, cyklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason (BrECADD).	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV	3.3
Intervensjon	BrECADD (Brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doksorubicin, dakarbazin og deksametason)	3.4
Komparator	eBEACOPP (Etoposid, doksorubicin, syklofosfamid, bleomycin, vinkristin, prokarbazin: prednisolon)*	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, QALYs, uønskede hendelser, fertilitet og ressursbruk	3.6

* DMP gjør oppmerksom på at behandlingslandskapet har endret seg etter at analysen ble gjennomført. Innføring av N-AVD i norsk klinisk praksis kan påvirke hvilken komparator som fremstår som mest relevant fremover. Den helseøkonomiske analysen i denne rapporten er imidlertid basert på eBEACOPP som proxy for eBEACOPDac. DMP har inkludert en kostnadssammenstilling mot N-AVD, se avsnittet om ressursbruk.

HD21-studien var en internasjonal, randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie ledet av German Hodgkin Study Group (GHSG) i samarbeid med flere europeiske og australsk/nyzealandske studiegrupper. Studien ble gjennomført ved 233 sentre i ni land og var designet med to primære målsettinger; å undersøke om BrECADD kunne redusere behandlingsrelatert morbiditet, og om effekten (på PFS) var minst like god som eBEACOPP (non-inferior).

1.2 Tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom (stadium IIB-IV)

Klassisk Hodgkin lymfom (cHL) er en sjelden form for lymfekreft som oppstår i lymfesystemet. Hodgkin lymfom kjennetegnes histologisk av tilstedeværelsen av Hodgkin- og Reed-Sternberg-celler (HRS-celler). Hodgkin lymfom deles inn i to hovedgrupper: klassisk Hodgkin lymfom (cHL) og nodulært lymfocyttrikt Hodgkin lymfom (NLPHL). Klassisk Hodgkin lymfom utgjør omtrent 95 % av tilfellene (1).

Hodgkins lymfom kan deles inn i stadier etter sykdomsutbredelse:

- Stadium I er det kun påvist sykdom i et enkelt område med lymfeknuter
- Stadium II finnes sykdommen i flere lymfeknuteområder på samme side av mellomgulvet
- Stadium III finnes sykdommen på begge sider av mellomgulvet, men ikke utenfor lymfeknuter eller milt
- Stadium IV finnes sykdommen også utenfor milt eller lymfeknuter
- Sykdommen klassifiseres som **A** hvis det ikke er allmennsymptomer, og som **B** hvis det er allmennsymptomer (feber, nattesvette, kløe, vekttap og tap av energi).

Man skiller mellom begrenset sykdom (stadium I – IIA) og avansert sykdom (stadium IIB – IV) ved valg av behandlingsstrategi (1).

Prognosen ved Hodgkin lymfom er generelt god, med relativ 5-årsoverlevelse på rundt 90 % i Norge (2). Pasienter med avansert sykdom har noe dårligere prognose enn pasienter med begrenset sykdom, og prognosen påvirkes blant annet av alder, sykdomsutbredelse og øvrige prognostiske faktorer inkludert International Prognostic Score (IPS). Med dagens førstelinjebehandling oppnår majoriteten av pasientene med avansert sykdom langvarig sykdomskontroll og kurasjon. Selv ved tilbakefall er prognosen ofte god. Mange pasienter kan oppnå ny remisjon med andrelinjebehandling, som vanligvis inkluderer høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). I tillegg har brentuksimab vedotin og PD-1-hemmere bedret behandlingsmulighetene for pasienter med residiv eller refraktær sykdom. Dette innebærer at en betydelig andel av pasientene kan oppnå langvarig sykdomskontroll eller kurasjon også etter tilbakefall (1).

Hodgkin lymfom har en bimodal aldersfordeling, med en første insidenstopp blant unge voksne i alderen 15–35 år og en ny topp hos personer over 50–60 år. Sykdommen forekommer derfor både hos yngre pasienter, hvor fertilitetsbevarende hensyn ofte er viktige, og hos eldre pasienter, hvor komorbiditet og behandlingstoleranse i større grad påvirker valg av behandling (1).

Fertilitet

Fertilitet er et viktig tema ved behandling av Hodgkin lymfom (HL), ettersom sykdommen ofte rammer unge voksne i fertil alder. Risikoen for nedsatt fertilitet avhenger av pasientens alder, kjønn, tidligere fertilitet og ikke minst valg av behandling. Ved avansert sykdom (stadium IIB–IV) er standardbehandling basert på kjemoterapi, og risikoen for infertilitet er særlig knyttet til mer intensive kjemoterapiregimer som doseeskalert BEACOPP, som er assosiert med økt gonadotoksisitet sammenlignet med mindre intensive regimer som A(B)VD (som er en kombinasjon av doksorubicin, bleomycin, vinblastin og dakarbazin) (1).

En stor nordisk registerstudie av 2 834 pasienter med HL i alderen 18–40 år viste at menn behandlet med 6–8 kurer BEACOPP hadde betydelig lavere sannsynlighet for å få barn etter behandling sammenlignet med menn behandlet med ABVD (1, 3). Etter 10 år hadde 19,8 % av menn behandlet med 6–8 BEACOPP fått barn, sammenlignet med 35,7 % etter ABVD. Hos kvinner var fødselsratene derimot sammenlignbare mellom BEACOPP og ABVD (34,3 % vs. 38,9 % etter 10 år). Studien viste også at 77 % av menn som fikk barn etter 6–8 BEACOPP hadde benyttet assistert befruktning, noe som understreker den betydelige gonadotoksisiteten av behandlingen. Selv om dagens behandling av avansert Hodgkin lymfom gir svært gode langtidsresultater, er risikoen for infertilitet en viktig senbivirkning som kan påvirke livskvaliteten betydelig.

Fertilitetsbevarende tiltak blir derfor diskutert med pasientene før behandlingsstart. For postpubertale menn er sædkryopreservering en etablert, enkel og rask metode som anbefales rutinemessig. For kvinner kan fertilitetsbevaring omfatte frysing av oocytter eller embryoer etter hormonstimulering, men dette vil forsinke behandlingsstart med opptil to til tre uker, noe som gjør det utfordrende for pasienter med akutt behandlingsbehov. For disse kvinnene kan kryopreservering av ovarialvev være et alternativ, men dette er en mer invasiv prosedyre som innebærer kirurgisk uttak av eggstokkvev ved laparoskopi. Dette kan medføre ytterligere belastning for pasienter som allerede har alvorlig sykdom, og er derfor forbeholdt tilfeller der hormonstimulering ikke er mulig.

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken bekrefter at alle pasienter i fertil alder får fertilitetsrådgivning før oppstart av behandling. For kvinner er fertil alder vanligvis definert som 18–40 år, mens menn kan være fertile opp til 50 år eller mer, med en øvre aldersgrense på 60 år hos reproduksjonsmedisinsk avdeling ved OUS. Videre bekrefter de medisinske fagekspertene at alle menn i fertil alder får tilbud om sædbanking, uavhengig av hvilket kjemoterapiregime de vil bli behandlet med. Kvinner som skal behandles med eBEACOPP vil rutinemessig henvises til fertilitetsbevarende behandling. For kvinner som skal behandles med ABVD, vurderer kliniske eksperter at færre får tilbud om fertilitetsbevarende behandling, selv om det tilbys til noen, spesielt de som er særlig opptatt av å bevare fertiliteten.

Pasientgrunnlag

I Norge diagnostiseres rundt 150 nye tilfeller av Hodgkin lymfom årlig (148 tilfeller i 2025). Omtrent halvparten av pasientene har avansert sykdom (stadium IIB–IV) ved diagnosetidspunktet og vil være aktuelle for behandling med BrECADD i henhold til indikasjon (2).

Ifølge innspill fra de medisinske fagekspertene anslås det at om lag 66-70 pasienter vil være aktuelle for behandling med BrECADD hvert år i norsk klinisk praksis. Av disse estimerer de at om lag 60 pasienter vil være yngre (≤ 60 år), mens 6-10 pasienter vil være over 60 år. Videre har fagekspertene påpekt at enkelte pasienter med stadium IIA, der strålebehandling bør unngås, og som i dag behandles på samme måte som pasienter med stadium IIB (eBEACOPP), også kan være aktuelle for behandling med BrECADD ved en eventuell innføring. Det er imidlertid usikkert knyttet til hvor mange pasienter dette utgjør. Samlet sett vurderer fagekspertene at 80 pasienter årlig er et realistisk estimat.

1.3 Behandling av tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom i norsk klinisk praksis

Det finnes nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer (1) sist faglig oppdatert i august 2026. Handlingsprogrammet beskriver at standardbehandling for pasienter med avansert sykdom er kjemoterapi, eventuelt supplert med stråleterapi mot risikoområder eller resttumores. ABVD-regimet har lenge vært gullstandard, mens eskalert BEACOPP (eBEACOPP) har vært reservert til pasienter med dårlig prognose, grunnet høyere toksisitet, inkludert risiko for infertilitet og mulig utvikling av myelodysplasi. Nyere data har imidlertid vist at responsadaptert (PET-CT vurdert) behandling i større grad kan sidestille toksisiteten av behandling med ABVD og eBEACOPP. Dermed har eBEACOPP kunnet erstatte ABVD som behandlingsvalg også for pasienter med lavere risiko.

De medisinske fagekspertene har spilt inn at det de siste årene har vært en gradvis glidning hvor eBEACOPP er blitt favorisert foran ABVD. Dette på tross av mer akutt toksisitet og infertilitetsproblematikk, og er grunnet en høyere risiko for tilbakefall ved ABVD sammenlignet med eBEACOPP. Videre vurderer de at glidningen mot mer eskalert behandling har økt vesentlig det siste året grunnet en britisk observasjonsstudie fra 2025 (4) der man sammenlignet effekt og toksisitet for eBEACOPP med eBEACOPDac. Til sammenligning er eBEACOPDac-regimet det samme som eBEACOPP, men prokarbazin er byttet ut med dakarbazin for å redusere toksisitet. Prokarbazin er

særlig assosiert med cytopenier (hematologisk toksisitet) og infertilitet. I analysen var 3-års progresjonsfri overlevelse lik mellom eBEACOPP og eBEACOPDac, noe som har ført til at eBEACOPDac i all hovedsak har erstattet bruk av eBEACOPP. I det oppdaterte handlingsprogrammet (oppdatert 10. august 2026) er eBEACOPDac nå beskrevet som standard for all BEACOPP-basert behandling i Norge. Dette har igjen redusert antallet pasienter som får ABVD-basert behandling grunnet forventet lavere infertilitet med eBEACOPDac.

Fagekspertene oppgir at det i dag er et begrenset antall pasienter med utbredt sykdom som får behandling med ABVD i norsk klinisk praksis. Fagekspertene understreker imidlertid at det ikke finnes randomiserte studier hos voksne pasienter som viser effekt og toksisitetsprofil for eBEACOPDac, og denne praksisendringen bygger dermed ikke på tilsvarende evidensgrad som vanligvis kreves i norske retningslinjer. De påpeker at det blant annet er stor usikkerhet knyttet til hvorvidt mannlig fertilitet er bevart etter eBEACOPDac. Denne justeringen er imidlertid også støttet i europeiske retningslinjer hvor eBEACOPDac foreslås som behandlingsalternativ om hverken brentuksimab vedotin eller PD-1-hemmer ikke er tilgjengelig i førstelinjesetting ved utbredt HL (5-8).

Tall fra kvalitetsregisteret for lymfoide maligniteter viser denne nedgangen i andelen pasienter som har fått behandling med ABVD de siste årene i Norge. Andelen som fikk 6 kurer A(B)VD gikk ned fra 46 % i perioden 2019-2021 til 30 % i perioden 2022-2024 og videre ned til 25 % i perioden fra 2022-2025 (2). For Helse Sør-Øst, regionen som behandler hovedandelen av HL-pasientene, gikk andelen ned fra 46 % til 23% og videre ned til 17 % i tilsvarende tidsperioder (2). Dette viser en markant nedgang i bruken av ABVD og indikerer at det i 2025 var svært få pasienter med avansert HL som fikk behandling med ABVD i norsk klinisk praksis.

For pasienter som starter med ABVD, gis initialt 2 kurer ABVD og deretter de-eskaleres behandlingen til AVD eller intensiveres til eBEACOPP basert på respons (PET-negativ vs. positiv).

For pasienter som starter med doseeskalert BEACOPP, gis initialt 2 kurer eBEACOPP. Pasienter som er PET-negative etter 2 kurer kan klare seg med ytterligere 2 kurer eBEACOPP, mens PET-positive skal ha ytterligere 4 kurer eBEACOPP. Fordi det vil være en intensiv behandling vil dosetilpasninger måtte påregnes og for pasienter som er PET-negative etter 2 kurer eBEACOPP kan de-eskalering til A(B)VD vurderes for pasienter der videre behandling med eBEACOPP vurderes som for toksisk (1).

Handlingsprogrammet nevner også BrECADD, og beskriver at regimet har lavere akutt toksisitet og bedre progresjonsfri overlevelse enn eBEACOPP (basert på HD21-studien).

Nivolumab i kombinasjon med doksorubicin, vinblastin og dakarbazin (N-AVD):

Etter at det nasjonale handlingsprogrammet sist ble faglig oppdatert har behandlingslandskapet endret seg. I mai 2026 fikk N-AVD markedsføringstillatelse fra EMA for behandling av voksne og ungdommer fra 12 år og eldre med tidligere ubehandlet stadium III eller IV klassisk Hodgkins lymfom. I de oppdaterte EHA-retningslinjene fra juni 2026 er BrECADD anbefalt som foretrukket intensiv strategi hos yngre pasienter med avansert Hodgkin lymfom. N-AVD omtales som et mindre intensivt alternativ til BrECADD, og dersom BrECADD ikke er tilgjengelig, anbefales N-AVD fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac. N-AVD er også det foretrukne alternativet for pasienter over 60 år. N-AVD ble besluttet innført i Beslutningsforum 24. august 2026, og medisinske fagekspertene har spilt inn at det forventes at N-AVD fremover vil foretrekkes fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac hos norske pasienter (7).

1.4 Forventet plassering av BrECADD i behandlingsalgoritmen

BrECADD er indisert til behandling av pasienter med utbredt sykdom (stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV). På tidspunktet for metodevurderingen fikk disse pasientene i hovedsak behandling med eBEACOPP/eBEACOPDac i norsk klinisk praksis, og BrECADD ble vurdert å kunne erstatte disse regimene i førstelinjebehandling.

Behandlingslandskapet er imidlertid i endring. Etter oppdaterte europeiske retningslinjer og nylig beslutning om innføring av N-AVD i Beslutningsforum, forventes N-AVD fremover å bli foretrukket fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac hos norske pasienter dersom BrECADD ikke er tilgjengelig. Det foreligger imidlertid ikke data som muliggjør en direkte sammenligning mellom N-AVD og BrECADD og denne metodevurderingen er gjennomført med utgangspunkt i den behandlingspraksisen og de komparatorvurderingene som forelå før denne endringen.

DMPs konklusjon om komparator

Basert på nasjonale og internasjonale retningslinjer og tilbakemelding fra medisinske fageksperter ble eBEACOPP/eBEACOPDac vurdert som den mest relevante komparatoren for BrECADD i norsk klinisk praksis på tidspunktet for metodevurderingen. DMP vurderer at den relative effekten av BrECADD sammenlignet med eBEACOPDac sannsynligvis vil være sammenlignbar med den som er observert mot eBEACOPP.

N-AVD ble innført like før ferdigstilling av denne metodevurderingen, og vil trolig representere et mer relevant sammenligningsalternativ for norsk klinisk praksis på sikt. DMP har inkludert en kostnadssammenstilling mot N-AVD for kontekstualisering.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

HD21	
Studie ID	NCT02661503 (9)
Design	Fase 3, randomisert, kontrollert, åpen
Studielokasjon	Global (Tyskland, Østerrike, Sveits, Nederland, Danmark, Sverige, Norge, Australia og New Zealand).
Populasjon	Studien inkluderte 1500 pasienter (hvorav 1482 pasienter er inkludert i effektanalysene) med tidligere ubehandlet avansert HL, i alderen 18 til 60 år og ECOG PS 0-2. Definisjonen av avanserte sykdom inkluderte stadium III/IV, og stadium IIB med én eller begge risikofaktorer - stor mediastinal masse eller ekstranodale lesjoner. Pasientene ble randomisert 1:1 og randomisering ble stratifisert på kjønn, alder (<45 år vs. ≥45 år), IPS (international Prognostic score, 0-2 vs. 3-7) og region (EU vs. Ikke-EU). Viktige eksklusjonskriterier inkluderte sammensatt lymfom eller nodulært lymfocyt-dominant Hodgkin lymfom, tidligere malignitet (med unntak av basaliom, carcinoma in situ i livmorhalsen eller fullstendig fjernet melanom TNM_{pT1}) og tidligere kjemoterapi eller strålebehandling.
Intervensjon	BrECADD (n=742), 4 eller 6 kurer, gitt i 21-dager sykluser: Brentuximab vedotin: 1,8 mg/kg (maks 180 mg), i.v. på dag 0 Etoposid: 150 mg/m² i.v. på dag 1–3 Syklofosamid: 1250 mg/m² i.v. på dag 1 Doksorubicin, 40 mg/m² i.v. på dag 1 Dakarbazin, 250 mg/m² i.v. på dag 2-3 Deksametason, 40 mg oralt på dag 1–4 I tillegg ble det gitt G-CSF, 6 mg på dag 5 og antibiotika profylakse ble gitt 3 ganger ukentlig så lenge kjemoterapi ble gitt. Ved negativ FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 4 kurer gitt, mens ved positiv FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 6 kurer gitt.
Komparator	eBEACOPP (n=740), 4 eller 6 kurer (PET-styrt), gis i 21-dager sykluser: Etoposid: 200 mg/m², i.v. på dag 1-3 Doksorubicin: 35 mg/m², i.v. på dag 1 Syklofosamid: 1250 mg/m² i.v. på dag 1 Bleomycin: 10000 units/ m², i.v. på dag 8 Vinkristin: 1,4 mg/m² i.v. på dag 8 Prokarbazin: 100 mg/m² oralt på dag 1-7 Prednisolon, 40 mg/m² oralt på dag 1-14 I tillegg ble det gitt G-CSF, 6 mg på dag 5 og antibiotika profylakse ble gitt 3 ganger ukentlig så lenge kjemoterapi ble gitt. Ved negativ FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 4 kurer gitt, mens ved positiv FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 6 kurer gitt.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS, utprøvert og validert ved sentral gjennomgang) og behandlingsrelatert morbiditet (TRMB)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), komplett responsrate (CR), infertilitetsrate, sekundære maligniteter, sikkerhet og livskvalitet (HRQoL).
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 48 måneder
Datakutt	31.10.2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

HD21 Kohort 2	
Studie ID	NCT02661503 (10)
Design	Enarmet
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter mellom 61 – 75 år (median 67 år), n=85 Inkluderte eldre pasienter med komorbiditeter.
Intervensjon	4 eller 6 kurer BrECADD, gitt i 21-dager sykluser: Brentuksimab vedotin: 1,8 mg/kg (maks 180 mg), i.v. på dag 0 Etoposid: 150 mg/m ² i.v. på dag 1–3 Syklofosamid: 1250 mg/m ² i.v. på dag 1 Doksorubicin, 40 mg/m ² i.v. på dag 1 Dakarbazin, 250 mg/m ² i.v. på dag 2-3 Deksametason, 40 mg oralt på dag 1–4 Ved negativ FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 4 kurer gitt, mens ved positiv FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 6 kurer gitt.
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Primærendepunktet var sentralt vurdert komplett remisjonsrate (CR rate) ved endt behandling.
Viktige sekundære endepunkter	Sekundære endepunkter inkluderte gjennomførbarhet (feasibility), sikkerhet, behandlingsrelatert morbiditet (TRMB), PFS, OS, og livskvalitet (HRQoL).
Observasjonstid	34 måneder median oppfølging for data presentert ved European Hematology Association (EHA) kongressen i juni 2026 (10)
Datakutt	Ikke rapportert
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, enarmet utvidelseskohort i HD21 for eldre pasienter.

DMPs vurdering

HD21-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av brentuksimab vedotin, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Studien hadde ko-primære endepunkter, non-inferiority av PFS og TRMB. Komparator i studien er relevant for effekt, men mindre relevant for sikkerhet. Eskalert BEACOPP var imidlertid korrekt komparator på tidspunktet da pasientene ble behandlet i studien, ettersom overgangen til eBEACOPDac skjedde fra 2025. DMP vurderer at data fra HD21 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Takeda har levert en evidenssyntese for å etablere relativ effekt mot ABVD, da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot ABVD på nåværende tidspunkt. DMP vurderer imidlertid at ABVD er en lite relevant komparator for totalpopulasjonen i norsk klinisk praksis (se Kap. 1.3 og 1.4). Selv om innspill fra medisinske fageksperter tilsier at ABVD fortsatt kan være aktuelt for enkelte få pasienter, særlig der hensyn til toksisitet eller fertilitet gjør intensiv behandling mindre aktuell, vurderer DMP at dette gjelder en begrenset undergruppe. Oppdaterte europeiske retningslinjer omtaler dessuten N-AVD som et mindre intensivt alternativ til BrECADD hos yngre pasienter, og innføringen av N-AVD i norsk klinisk praksis kan bidra til å redusere relevansen av ABVD ytterligere. DMP har derfor ikke vurdert den innsendte indirekte sammenligningen mot ABVD, og presenterer ikke resultater for BrECADD sammenlignet med ABVD.

3. Analysemetode og PICO

Takedas innsendte klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell for komparatorarmen er basert på to ulike analyser, en basert på HD21-studien for eBEACOPP og en indirekte sammenligning (ITC) med data fra HD21 og RATHL-studien for ABVD. DMP har imidlertid vurdert i kapittel 1.3 og 1.4, basert på nasjonale og internasjonale retningslinjer og tilbakemelding fra medisinske fageksperter, at eBEACOPP/eBEACOPDac er den mest relevante komparatoren for BrECADD i norsk klinisk praksis. Det vurderes at den relative effekten av BrECADD mot eBEACOPDac sannsynligvis vil være sammenlignbar med den som er observert mot eBEACOPP. Basert på dette vil DMP i den videre vurderingen kun ta utgangspunkt i eBEACOPP-analysen som er knyttet til den innsendte dokumentasjonen, der kostnader og effekt knyttet til eBEACOPP-komparatorarmen blir vurdert, ikke ABVD-analysen.

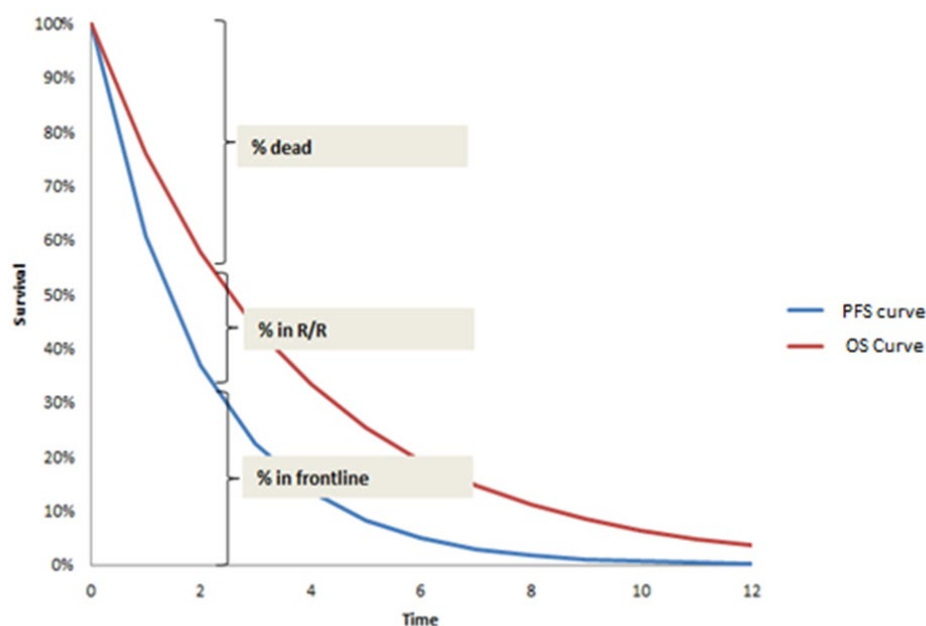
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av brentuximab vedotin (BV) har Takeda levert en kostnad-per-QALY analyse hvor BrECADD sammenlignes med eBEACOPP for behandling av pasienter med tidligere ubehandlet CD30 og Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV.

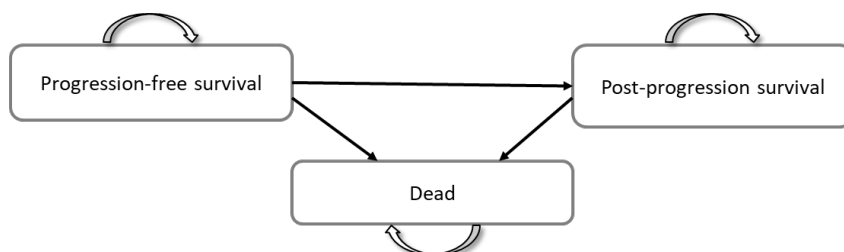
3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM). Modellen (se Figur 1 og Figur 2) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV:

- *Progression-free survival (PFS)*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten BrECADD eller eBEACOPP. Ved modellstart er alle pasientene i dette helsestadiet.
- *Post-progression survival (PD)*: I dette stadiet har pasientene progrediert sykdommen. Andelen pasienter over tid i denne tilstanden kommer fra PFS-stadiet.
- *Død*: I dette stadiet er pasienten død. Dette er en absorberende tilstand fra de to helsestadiene over.



Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen (Partitioned survival model, PSM) (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



Figur 2. Helsestadiediagram (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 4. Hovedtrekk ved den innsendte helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 Uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år og 3 % fra 40 til 74 år.
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, 70 år

Kurering

Den innsendte modellen inkluderer en endring i risikoprofil i PFS-stadiet. Takeda antar at pasienter som har vært progresjonsfrie i 5 år anses som «kurert». For PD-stadiet er det ikke lagt til grunn noe kurasjonsantagelse. Dette er videre beskrevet og vurdert i kapittel 3.6.1.3.

Effektdata

I den innsendte helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra HD21-studien for eBEACOPP. De kliniske effektdataene i HD21-studien for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver avhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PFS, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

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

Takeda sin generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra HD21, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

Langsiktige estimater for totaloverlevelse (OS) er ytterligere begrenset av dødelighetsutviklingen i den generelle norske befolkningen, basert på nasjonale livstabeller. Dødelighetsrater for den norske befolkningen justeres i tillegg med en standardisert mortalitetsrate (SMR), som er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.1.2. Modellen sikrer at den estimerte (ekstrapolerte) totaloverlevelsen (OS-kurven) ikke kan ha lavere dødelighet enn den justerte generelle norske befolkningen.

DMPs vurdering

Den innsendte modellen fra Takeda er transparent og fleksibel, og gir DMP mulighet til å utforske viktige parametere og antagelser. Modellstrukturen representerer en tilnærming som ofte benyttes og er egnet for å belyse kostnadseffektiviteten av kreftbehandling. DMP vurderer at modellstrukturen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av BrECADD sammenlignet med eBEACOPP til

behandling av pasienter med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV. Det er imidlertid flere problematiske forhold knyttet til modellering av kurering og helserelatert livskvalitet som vil bli adressert i de neste kapitlene.

Modellering av kurering og tilhørende antagelser i den innsende modellen blir videre vurdert i kapittel 3.6.1.3.

Takeda har på forespørsel fra DMP ettersendt tilstrekkelig med dokumentasjon til at DMP kan vurdere modellen videre med hensyn til nyttevekter, kurering og mortalitet.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten, tidshorisont, sykluslengde og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Modellen er basert på avhengig framskrivning av endepunkter med relevante parametriske modeller. Uavhengig modellering ble ikke levert, heller ikke etter forespørsel fra DMP, som vurderes nærmere i kapittel 3.6.1.1. Takeda har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter, med unntak av mulighet til å utforske uavhengig modellering i modellen.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen kan være egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av BrECADD, for pasienter med tidligere ubehandlet CD30+ Hodgkins lymfom (HL) stadium IIB med risikofaktorer, stadium III eller IV.

Det er imidlertid flere problematiske forhold knyttet til kurering, langtidseffekt og helserelatert livskvalitet i den innsende modellen, som vil bli diskutert i kommende kapitler.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved inklusjon i HD21-studien hadde hovedandelen av pasientene ECOG-funksjonsstatus 0 (70 %), 28 % hadde status 1, og 2 % hadde status 2. Gjennomsnittsalderen var 33 år, 80 % av pasientene var 45 år eller yngre mens 20 % av pasientene var mellom 46 og 60 år. Om lag 1 av 3 hadde stor mediastinal masse og 1 av 4 hadde ekstranodale lesjoner. IPS (International Prognostic Score) er et prognostisk skåringssystem for avansert Hodgkins lymfom som estimerer risiko, og basert på IPS deles pasientene inn i risikogrupper der 0–1 indikerer lav risiko, 2–3 intermediær risiko og 4–7 høy risiko, med gradvis økende sannsynlighet for behandlingssvikt og redusert overlevelse. I HD21-studien hadde 1 av 4 IPS score 0-1, litt over halvparten hadde IPS score 2-3 og rundt 1 av 5 hadde IPS score 4-7.

Tabell 5. Pasientkarakteristika ved inklusjon i HD21-studien (kilde: innsendt dokumentasjon).

	eBEACOPP (n=740)	BrECADD (n=742)
Median alder, år (variasjon)	31 (24-42)	31 (24-42)
Aldersgruppe, n (%)		
18-19 år	31 (4)	27 (4)
20-29 år	287 (39)	292 (39)
30-39 år	199 (27)	212 (29)
40-49 år	112 (15)	92 (12)
50-60 år	111 (15)	119 (16)
Kjønn		
Mann	419 (56)	419 (56)
Kvinne	321 (44)	323 (44)
Etnisitet		
Hvit	672 (91)	680 (92)
Asiatisk	13 (2)	11 (1)
Svart	2 (<1)	0
Annen eller ukjent	53 (7)	51 (7)
Ann Arbor stadium		
Ila	0	2 (<1)
IIb	117 (16)	115 (16)
IIIa	132 (18)	129 (17)
IIIb	156 (21)	164 (22)
IVa	112 (15)	104 (14)
IVb	222 (30)	228 (31)
ECOG funksjonsstatus, n (%)		
0	517 (70)	508 (69)
1	200 (27)	220 (30)
2	18 (2)	11 (1)
Risiko faktorer, n (%)		
Stor mediastinal masse	235 (32)	253 (35)
Ekstranodale lesjoner	175 (24)	202 (27)
3 eller flere lesjoner	655 (89)	667 (90)
Høy erytrocytt sedimenteringsrate	470 (66)	481 (68)
Internasjonal Prognostisk Score, n (%)		
0–1	175 (24)	195 (26)
2–3	395 (53)	390 (53)
4–7	170 (23)	157 (21)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT populasjonen i HD21. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	33	Gjennomsnitt i klinisk studie HD21
Andel kvinner (%)	44 %	Fordeling i klinisk studie HD21
Kroppsvekt (kg)	76 kg	Gjennomsnitt i klinisk studie HD21
Kroppsareal (m ²)	1,91 m ²	Gjennomsnitt i klinisk studie HD21

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget vurderer at pasientpopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter. Norge var også et av utprøverlandene og norske pasienter er inkludert i studien.

Hodgkins lymfom har en bimodal aldersfordeling, med én topp mellom 20-35 år og én mellom 50-75 år. De medisinske fagekspertene har spilt inn at om lag 20 % av pasientene i norsk klinisk praksis tilhører den eldre pasientgruppen. HD21-studien ekskluderte pasienter eldre enn 60 år og disse pasientene er dermed ikke representert i studien, men det har blitt kjørt en tilleggskohort til HD21-studien som inkluderte pasienter fra 60 år og eldre. Denne kohorten er imidlertid enarmet og ikke kontrollert.

3.3.4 DMPs vurdering

De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer pasientpopulasjonen fra HD21-studien som overførbart til den aktuelle norske pasientpopulasjonen.

Ifølge fagekspertene er også pasienter over 60 år og pasienter med stadium IIA der strålebehandling bør unngås, aktuelle for behandling med BrECADD i norsk klinisk praksis. Disse pasientene er imidlertid ikke representert i HD21-studien og datagrunnlaget for disse pasientene vurderes derfor som vesentlig svakere. Det er imidlertid usikkert hvor mange av disse pasientene som vil være aktuelle for behandling med BrECADD. Det er mulig at gjennomsnittsalderen til aktuelle norske pasienter kan være noe høyere enn i studien gitt at eldre pasienter også vil kunne være aktuelle, men dette er vanskelig å tallfeste.

I samsvar med tilbakemeldinger fra de rekrutterte medisinske fagekspertene legger DMP til grunn like pasientkarakteristika som Takeda i hovedanalysen, basert på ITT-populasjonen i HD21-studien.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (11).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	På dag 1 av hver 21-dagers syklus Brentuksimab vedotin: 1,8 mg/kg Syklofosamid: 1250 mg/m ² Doksorubicin: 40 mg/m ² Etoposid: 150 mg/m ² Dakarbazin: 250 mg/m ² Deksametason: 40 mg	Brentuksimab Vedotin: 1,8 mg/kg (dag 1 av en 21-dagers syklus) Syklofosamid: 1250 mg/m ² (dag 1) Doksorubicin: 40 mg/m ² (dag 1-3) Etoposid: 150 mg/m ² (dag 1) Dakarbazin: 250 mg/m ² (dag 2-3) Deksametason: 40 mg (dag 1-4)	Det antas at BrECADD vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering av brentuksimab vedotin i kombinasjon med kjemoterapi er 1,8 mg/kg hver. 3 uke i opptil 6 sykluser.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon, med unntak av deksametason som gis oralt	Intravenøs infusjon, med unntak av deksametason som gis oralt	Intravenøs infusjon, med unntak av deksametason som gis oralt
Behandlingsvarighet	Median 4 sykluser; 4 sykluser ved negativ PET2 (64,9 % av pasientene) og 6 sykluser ved positiv PET2 (35,1 % av pasientene).	Fire sykluser hvis interim PET2 er negativ (64,9 %). Seks sykluser hvis interim PET2 er positiv (35,1 %).	Responsstyrt behandlingsvarighet; ved negativ PET etter 2 kurer gis totalt 4 kurer, mens ved positiv PET etter 2 kurer gis totalt 6 kurer.
Relativ doseintensitet (%)	99 %	Brentuksimab Vedotin: 99,11 % Syklofosamid 99,32 % Doksorubicin 99,10 % Etoposid 99,15 % Dakarbazin 99,04 % Deksametason 99,89 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	G-CSF (profylaktisk) 125 (17 %) pasienter hadde restsykdom ved endt behandling og 104 (14 %) fikk radioterapi.	G-CSF (filgrastim/pegfilgrastim), 6 mg på dag 5 i hver 21-dagers syklus. 12 % av pasientene får radioterapi.	Preparatomtalen angir at G-CSF skal gis profylaktisk fra dag 5 i hver syklus.
Påfølgende behandling	Prosentene overstiger 100 % fordi pasienter kan få flere linjer påfølgende behandling. Kjemoterapi: 147 % ASCT: 59 % AlloSCT: 10 % Nivolumab: 14 % Pembrolizumab: 10 % Brentuksimab Vedotin: 12 % Bendamustin: 2 % Strålebehandling: 16 %	Kjemoterapi: 147 % ASCT: 59 % AlloSCT: 10 % Nivolumab: 14 % Pembrolizumab: 10 % Brentuksimab Vedotin: 12 % Bendamustin: 2 % Strålebehandling: 16 %	Påfølgende behandling fra HD21-studien antas å være rimelig representativ, men medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget påpeker at andelen pasienter som vil få PD-(L)1-hemmer som påfølgende behandling trolig er noe høyere. Fagekspertene angir at stort sett alle pasienter som progredierer antas å være aktuelle for påfølgende behandling.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Karakteristikk ved BrECADD i den helseøkonomiske modellen er basert på intervensjonsarmen i HD21-studien, presentert i Tabell 7.

BrECADD er et behandlingsregime som administreres i et forhåndsdefinert antall behandlingssykluser, hvilket gjør behandlingen tidsavgrenset. Ved datakutt 31.10.2023 var derfor ingen av pasientene fortsatt på behandling. Ved negativ FDG-PET etter 2 kurer i HD21-studien ble totalt 4 kurer gitt, mens ved positiv FDG-PET etter 2 kurer ble totalt 6 kurer gitt. Dette danner grunnlaget for den helseøkonomiske modellens estimering av gjennomsnittlig behandlingsslengde, basert på en vektet fordeling av pasienter som mottar henholdsvis 4 og 6 behandlingssykluser. En behandlingssyklus tilsvarer 21-dager.

Tillegg av strålebehandling etter avsluttet kjemoterapi var spesifisert i studieprotokollen og ble anbefalt for pasienter med påvist restsykdom ved senere PET-evalueringer (PET-4 eller PET-6). Andelen pasienter som mottar strålebehandling i den helseøkonomiske modellen, er basert på data fra HD21-studien. Påfølgende behandling og premedisinering som inngår i den helseøkonomiske modellen, er også basert på data fra HD21-studien.

3.4.3 DMPs vurdering

DMP vurderer at dosering, behandlingsslengde og relativ doseintensitet som er benyttet i den helseøkonomiske modellen, er representativ for forventet klinisk bruk av intervensjonen i norsk praksis. Videre har medisinske fageksperter bekreftet at påfølgende behandling, slik den er rapportert fra HD21-studien, er rimelig representativ for norsk klinisk praksis, men påpeker at andelen pasienter som i norsk klinisk praksis vil få PD-(L)1-hemmer som påfølgende behandling trolig er noe høyere. DMP vurderer at det er hensiktsmessig å legge påfølgende behandling fra studien til grunn i modellen. I tillegg legger DMP til grunn strålebehandling etter avsluttet kjemoterapi i hovedanalysen, i samsvar med Takeda og HD21-studien.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) (12).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Etoposid: 200 mg/m ² (dag 1-3) Doksorubicin: 35 mg/m ² (dag 1) Syklofosamid: 1250 mg/m ² (dag 1) Bleomycin: 10 000 U/m ² (dag 8) Vinkristin: 1,4 mg/m ² (dag 8) Prokarbazin 100 mg/m ² oralt (dag 1-7) Prednisolon: 40 mg/m ² oralt (dag 1-14).	Etoposid: 200 mg/m ² (dag 1-3) Doksorubicin: 35 mg/m ² (dag 1) Syklofosamid: 1250 mg/m ² (dag 1) Bleomycin: 10 000 U/m ² (dag 8) Vinkristin: 1,4 mg/m ² (dag 8) Prokarbazin 100 mg/m ² oralt (dag 1-7) Prednisolon: 40 mg/m ² oralt (dag 1-14).	Det antas at eBEACOPP/eBEACOPDac vil doseres i henhold til preparatomtalen Anbefalt dosering i preparatomtalen er iht. dosering i HD21-studien. I norsk klinisk praksis er prokarbazin erstattet med dakarbazin (Dac) 250 mg/m ²
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon, med unntak av prokarbazin og prednisolon som gis oralt	Intravenøs infusjon, med unntak av prokarbazin og prednisolon som gis oralt	Intravenøs infusjon, med unntak av prokarbazin og prednisolon som gis oralt
Behandlingsvarighet	Median 4 sykluser; 4 sykluser ved negativ PET2 (64,8 % av pasientene) og 6 sykluser ved positiv PET2 (35,2 % av pasientene).	Fire sykluser hvis interim PET2 er negativ (64,8 %). Seks sykluser hvis interim PET2 er positiv (35,2 %).	Responsstyrt behandlingsvarighet; ved negativ PET etter 2 kurer gis totalt 4 kurer, mens ved positiv PET etter 2 kurer gis totalt 6 kurer.
Relativ doseintensitet (%)		Etoposid: 99,10 % Doksorubicin: 99,11 % Syklofosamid: 99,32 % Bleomycin: 92,15 % Vinkristin: 93,02 % Prokarbazin 97,22 % <i>Prednisolon: 98,43 %</i>	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	G-CSF (profylaktisk) 127 (17 %) pasienter hadde restsykdom ved endt behandling og 112 (15 %) av disse fikk radioterapi.	G-CSF (filgrastim/pegfilgrastim), 6 mg på dag 5 i hver 21-dagers syklus. 14 % av pasientene får radioterapi.	Preparatomtalen angir at G-CSF skal gis profylaktisk fra dag 5 i hver syklus.
Påfølgende behandling	Prosentene overstiger 100 % fordi pasienter kan få flere linjer påfølgende behandling. Kjemoterapi: 170 % ASCT: 75 % AlloSCT: 6 % Nivolumab: 3 % Pembrolizumab: 7 % Brentuximab Vedotin: 27 % Bendamustin: 1 % Strålebehandling: 18 %	Kjemoterapi: 170 % ASCT: 75 % AlloSCT: 6 % Nivolumab: 3 % Pembrolizumab: 7 % Brentuximab Vedotin: 27 % Bendamustin: 1 % Strålebehandling: 18 %	Påfølgende behandling fra HD21-studien antas å være rimelig representativ, men medisinske fageksperter påpeker at andelen pasienter som vil få PD-(L)1-hemmer trolig er noe høyere. Fagekspertene angir at stort sett alle pasienter som progredierer vil være aktuelle for påfølgende behandling.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Karakteristikk ved eBEACOPP i den helseøkonomiske modellen er basert på komparatorarmen i HD21-studien, presentert i Tabell 8.

Behandling med eBEACOPP administreres i et forhåndsdefinert antall behandlingssykluser, hvilket gjør behandlingen tidsavgrenset og ved datakutt 31.10.2023 var derfor ingen av pasientene fortsatt på behandling. Behandlingsvarighet er estimert og modellert på lik linje som intervensjonsarmen, beskrevet i kapittel 3.4.2.

Som for intervensjonsarmen var tillegg av strålebehandling etter avsluttet kjemoterapi spesifisert i studieprotokollen og ble anbefalt for pasienter med påvist restsykdom ved senere PET-evalueringer (PET-4 eller PET-6). Andelen pasienter som mottar strålebehandling i den helseøkonomiske modellen, er basert på data fra HD21-studien. Påfølgende behandling og premedisinering som inngår i den helseøkonomiske modellen, er også basert på data fra HD21-studien.

3.5.3 DMPs vurdering

Som beskrevet i Kapittel 1.3 og 1.4, er den relevante komparatoren i norsk klinisk praksis eBEACOPDac, der prokarbazin i eBEACOPP er byttet ut med dakarbazin. De rekrutterte medisinske fagekspertene understreker imidlertid at det ikke finnes randomiserte studier hos voksne pasienter som viser effekt og toksisitetsprofil for eBEACOPDac, og at praksisendringen fra eBEACOPP til eBEACOPDac dermed ikke bygger på tilsvarende evidensgrad som vanligvis kreves i norske retningslinjer.

DMP vurderer at dosering og behandlingsslengde som er benyttet i den helseøkonomiske modellen, er representativ for forventet klinisk bruk av eBEACOPP/eBEACOPDac i norsk praksis. Relativ doseintensitet har liten betydning for IKER, og DMP legger til grunn de samme vurderingene som Takeda. Det er imidlertid noe usikkerhet knyttet til overførbarheten til eBEACOPDac, da evidensgrunnlaget for dette behandlingsregimet er svakere. DMP vurderer likevel at eBEACOPP kan benyttes som en proxy for eBEACOPDac i mangel på direkte sammenlignende data.

DMP legger til grunn strålebehandling etter avsluttet kjemoterapi i hovedanalysen, i samsvar med Takeda og HD21-studien. Videre har medisinske fageksperter bekreftet at påfølgende behandling, slik den er rapportert fra HD21-studien, er rimelig representativ for norsk klinisk praksis. I likhet med for intervensjonsarmen påpeker fagekspertene imidlertid at andelen pasienter som vil få PD-(L)1-hemmer som påfølgende behandling trolig er høyere enn det som fremgår av HD21-studien, og viser til oppdatering av nasjonalt handlingsprogram for lymfomer, der PD-(L)1-hemmer anbefales allerede ved første residivbehandling. DMP vurderer imidlertid at det er hensiktsmessig å legge påfølgende behandling fra studien til grunn i modellen.

Overførbarheten til norsk klinisk praksis påvirkes også av at behandlingslandskapet har endret seg etter at analysene ble gjennomført. Oppdaterte europeiske retningslinjer løfter frem N-AVD foran eBEACOPP/eBEACOPDac, og innføringen av N-AVD i august forventes å få betydning for behandlingsvalget hos norske pasienter. Dette bidrar til usikkerhet om hvor godt denne analysen reflekterer dagens kliniske praksis.

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger, i likhet med Takeda, eBEACOPP til grunn som komparator i den helseøkonomiske analysen. DMP påpeker imidlertid at det er usikkerhet knyttet til relativ effekt, spesielt knyttet til sikkerhet og fertilitet da eBEACOPDac fremfor eBEACOPP var den mest relevante komparatoren på analysetidspunktet. Dette samsvarer også med gjeldende norske retningslinjer. Samtidig kan innføringen av N-AVD påvirke hvilken komparator som fremstår som mest relevant fremover.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP er basert på resultater for ITT-populasjonen fra HD21 studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 31.10.2023. Median oppfølgingstid var da 48 måneder. Data fra et oppdatert datakutt, med median 60 måneders oppfølgingstid, er publisert av German Hodgkin Study Group (GHSG) i form av et konferanse-abstrakt (13). Takeda hadde imidlertid ikke tilgang til det nyeste datakuttet under utforming av modell og øvrig dokumentasjon for metodevurderingen.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: PFS og OS. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

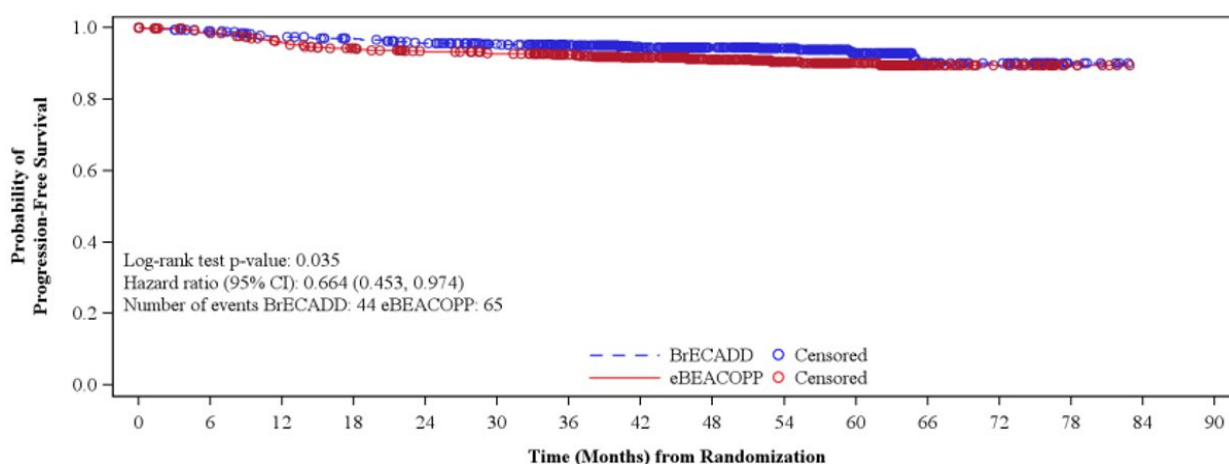
3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved datakutt fra 2023 i HD21-studien, etter en median oppfølgingstid på 48 måneder var det 44 (5,9 %) og 65 (8,7 %) pasienter i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen som hadde hatt en PFS hendelse. Median PFS var ikke nådd i noen av armene, 94,1 % og 91,3 % var progresjonsfrie i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen. HR for PFS var 0,66 (95 % KI: 0,45 – 0,97, $p=0,035$). Ved siste datakutt (13) var median oppfølgingstid 60 måneder, og det ble registrert syv nye PFS-hendelser siden den forrige analysen; fem i eBEACOPP-armen og to i BrECADD-armen. HR for PFS var 0,64 (95 % KI 0,44–0,93) og absolutt 5-års PFS for BrECADD var 93,6 % (95 % KI 91,7–95,5) mot 90,6 % (95 % KI 88,4–92,8) for eBEACOPP. Resultatene for PFS er oppsummert i tabellen under og Kaplan-Meier (KM)-plottet for PFS er vist i figuren under.

Tabell 9. Resultater fra HD21 for PFS (utprøvert og validert ved sentral gjennomgang), datakutt fra 2023 og 2025 (kilde: innsendt dokumentasjon og (13)).

2023 (kilde: innscrift dokumentasjon og (15))		
	BrECADD n=751	eBEACOPP n=749
Datakutt 31.10.2023		
PFS hendelser, n (%)	44 (5,9)	65 (8,7)
Median PFS, mnd.	NR	NR
HR for PFS	0,66 (95 % KI 0,45-0,97), p=0,035	
Nyeste datakutt, 60 mnd. median oppfølgingstid (presentert på ASH (13))		
Andel i PFS ved 60 mnd., %	93,6 (95 % KI 91,7-95,5)	90,6% (95 % KI 88,4-92,8)
HR for PFS	0,64 (95 % KI 0,44–0,93)	



Number of Patients-at-Risk

BrECADD	751	720	700	688	670	644	600	498	391	274	165	52	35	6	0
eBEACOPP	749	713	685	662	644	630	593	484	387	261	167	53	33	6	0

Figur 3. Kaplan-Meier (KM)-kurve for PFS (utprøvert og validert ved sentral gjennomgang) fra HD21-studien, datakutt 31.10.2023 (kilde: innsendt dokumentasjon).

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved datakutt 31.10.2023 hadde 5,9 % og 8,7 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert. Tabell 10 viser hvilke undersøkelser Takeda har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

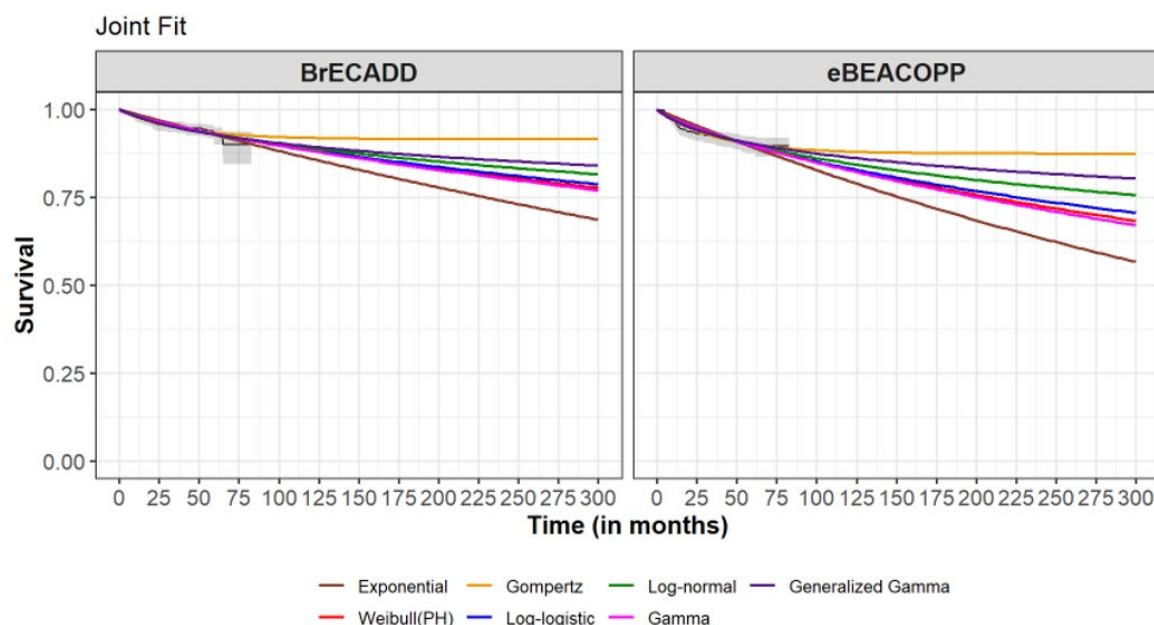
Tabell 10. Framskrivning av PFS i Takeda sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

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

Takeda mener at log-kumulativ hasard plott og Schoenfeld residualer for PFS indikerer at PH antakelsen mulig ikke holder. Basert på den statistiske testen for ikke-proporsjonalitet ble det ikke identifisert statistisk signifikant evidens for brudd på PH-antagelsen ($p=0,308$). Samtidig indikerer residualplottet (Appendiks 1) en mulig ikke-lineær trend, men en parabolisk trend, noe som kan tyde på en svak tidsavhengighet, og et brudd på PH-antagelsen. Log-kumulativ hasard pottet viser at kurvene krysser rundt måned 6, og at de ikke følger en parallell trend i den påfølgende perioden, som indikerer at PH-antagelsen ikke holder. Takeda har videre vurdert AFT-modeller, og mener at kvantil-kvantil (Q-Q)-plott ikke viser en tilnærmet lineær sammenheng. Takeda konkluderer at de underliggende data ikke er godt beskrevet av en AFT-fordeling, og at AFT-modeller ikke fremstår som hensiktsmessige.

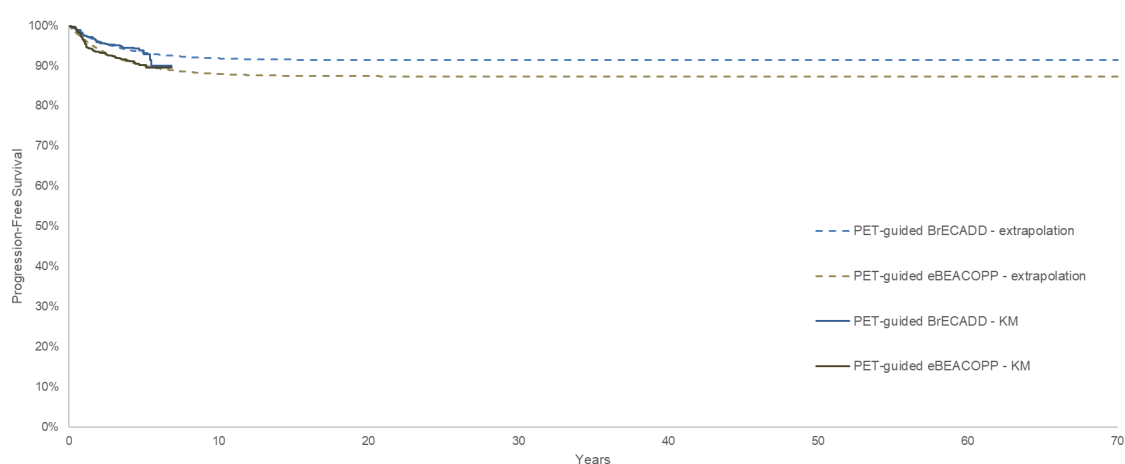
Ved valg mellom uavhengige arm-spesifikke tilpasninger og avhengig (felles) modeller ble felles parametrisering vurdert som mest hensiktsmessig av Takeda. Dette ble begrunnet med at uavhengige tilpasninger mangler klinisk validitet, ved at de indikerer høyere estimert overlevelse i eBEACOPP sammenlignet med BrECADD. Takeda konkluderer med at felles parametrisering utnytter mer

informasjon (data) fra et høyere antall hendelser, og at fallet ved måned 65 i BrECADD armen (*outlier*) vil få mindre innflytelse. Figur 4 viser de ulike framskrivningsmodellene sett i sammenheng med KM-data for felles parametrisering for begge behandlingsarmene. Tilsvarende figur med uavhengig modellering er presentert i Appendiks 1.



Figur 4. Framskrivningskurver og KM-data for PFS, avhengig modellering, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Takeda mente at Gompertz er den best tilpassede framskrivningsmodellen basert på visuell tilpasning og viste best matematisk tilpasning basert på lavest AIC og BIC verdier (Appendiks 1). I tillegg mener Takeda at Gompertz også er den fordelingen som flater ut tidlig nok og som fanger opp halen av de observerte PFS-kurvene, og er i samsvar med innspill fra fageksperter som Takeda konsulterte. På bakgrunn av dette valgte Takeda Gompertz framskrivningsmodell i sin grunnanalyse, presentert i Figur 5.



Figur 5. Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Gompertz framskrivningsmodell og KM-data for PFS. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

DMPs vurdering

Framskrivning

DMP har vurdert de diagnostiske plottene, og finner at antagelsen om proporsjonal hasard ikke nødvendigvis er oppfylt. Det vurderes imidlertid at det er usikkerhet knyttet til PH-antakelsen,

hovedsakelig på grunn av det svært begrensede antallet hendelser (5,9 % i BrECADD-armen og 8,7 % i eBEACOPP-armen).

Basert på dette har DMP etterspurt en modell som inkluderer uavhengig modellering av behandlingsarmene som et alternativ, for å kunne utforske usikkerheten knyttet til langtidseffekten i analysen. Takeda har imidlertid valgt å ikke levere en slik modell. Takeda har levert plot for alle de tilpassede fordelingene med både uavhengig og avhengig modellering. DMP har vurdert ekstrapolering av BrECADD og eBEACOPP med Gompertz fordeling med avhengig sammenlignet med uavhengig modellering av armene. DMP deler Takedas vurdering av at avhengig modellering av armene gir den mest klinisk plausible ekstrapoleringen av PFS. Videre vurderes det at uavhengig modellering sannsynligvis undervurderer PFS i intervensjonsarmen, hovedsakelig grunnet det svært begrensede antallet hendelser og den tilhørende støyen i halen av KM-kurven. Denne støyen oppstår som følge av et fåtall hendelser i en periode med høy grad av sensurering.

Videre vurderer DMP at framskriving med Gompertz-funksjonen, i likhet med Takeda sin analyse, best reflekterer den klinisk forventede utviklingen i risiko for tilbakefall, basert på historiske langtidsdata og innspill fra rekrutterte kliniske eksperter. Gompertz modell gir den mest klinisk representative estimeringen av PFS, i samsvar med et sykdomsforløp som involverer kurering (Kapittel 3.6.1.3). DMP legger til grunn det samme som Takeda.

Oppdaterte data fra HD21-studien med 5-års median oppfølgingstid viser en PFS-fordel ved 5 år på 3,0 %. Den estimerte PFS-fordelen ved 5 år i modellen, basert på avhengig modellering, er 3,23 %. DMP vurderer derfor at selv om den foretrukne modellen er basert på omdiskutable strukturelle antakelser, bidrar oppdaterte data til å redusere usikkerheten knyttet til hvorvidt PFS-gevinsten er overestimert i modellen.

DMP påpeker imidlertid at forskjellen mellom armene i modellen fortsetter å øke over tid frem til rundt 11 år, hvor forskjellen er estimert til 3,8 %. Det foreligger ikke evidens som støtter at forskjellen vil overstige 3,0 % over tid, og dette introduserer usikkerhet knyttet til størrelsen på den estimerte PFS-gevinsten.

DMP vurderer at avhengig modellering ser ut til å gi relativt plausible estimer for PFS, men bemerker at PFS-gevinsten er beskjedne i absolutte termer. En begrensning ved bruk av IKER oppstår når den inkrementelle effektgevinsten er svært liten. Kostnadseffektiviteten er derfor svært sensitiv for små endringer i den estimerte forskjellen i PFS mellom behandlingsarmene og det er derfor stor usikkerhet knyttet til kostnads-nytte-forholdet.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men påpeker at det er usikkerhet knyttet til framskrivingen av PFS over tid.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

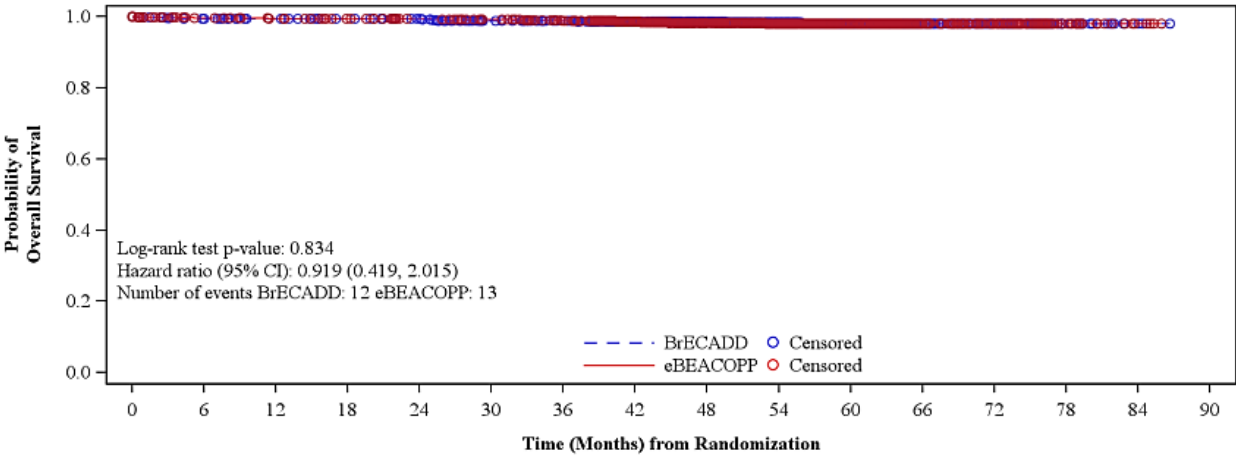
Ved innsendt datakutt (31.10.2023) i HD21-studien, etter en median oppfølgingstid på 48 måneder var det 12 (1,6 %) og 13 (1,7 %) pasienter i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen som var døde. Median OS var ikke nådd i noen av armene, 98,6 % og 98,2 % av pasientene var fortsatt i live i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen. HR for OS var 0,92 (95 % KI: 0,42 – 2,02, p=0,834).

Ved siste datakutt (presentert ved ASH i 2025 (13)) var det kun registrert to nye dødsfall i hver av behandlingsarmene siden forrige datakutt, og andelen i live var fortsatt 98 % for begge armer.

Resultatene for OS er oppsummert i tabellen under og Kaplan-Meier (KM)-plottet for OS er vist i figuren under.

Tabell 11. Resultater fra HD21 for OS, datakutt fra 2023 (kilde: innsendt).

	BrECADD n=751	eBEACOPP n=749
OS hendelser, n (%)	12 (1,6)	13 (1,7)
Median OS, mnd.	NR	NR
HR for OS	0,92 (95 % KI 0,42-2,02), p=0,834	
Estimert andel i OS ved 48 mnd., %	98,6 (95 % KI 97,7-99,5)	98,2 (95 % KI 97,2-99,3)



Number of Patients-at-Risk																
BrECADD	751	731	722	714	705	676	659	570	454	345	220	104	67	16	3	0
eBEACOPP	749	722	714	704	692	680	660	577	464	353	221	103	65	18	4	0

Figur 6. KM-kurve for totaloverlevelse i HD21-studien, datakutt 2023.

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt, var 1,6 % og 1,7 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser Takeda har gjort for støtte opp sine valg for framskriving av OS utover den observerte studieperioden.

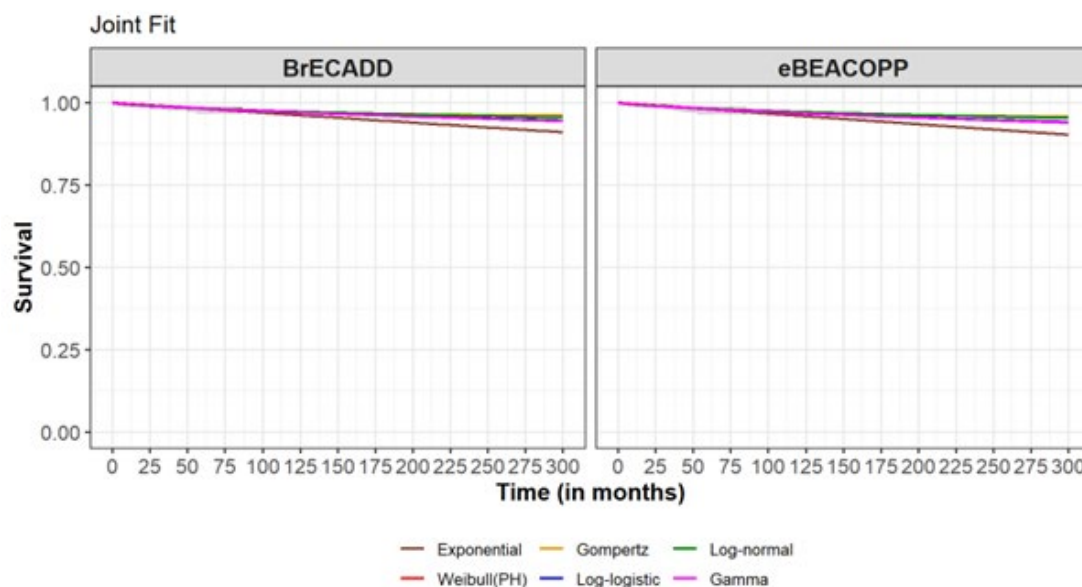
Tabell 12. Framskrivning av OS i Takeda sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

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

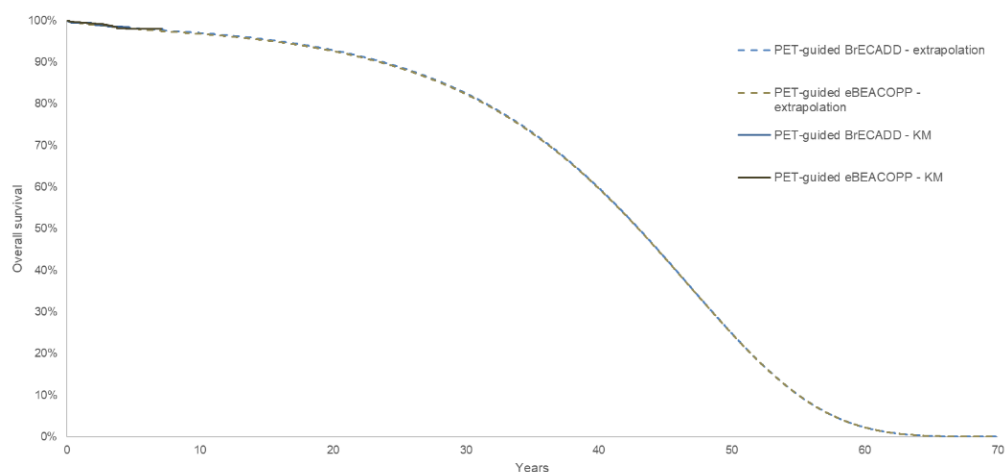
Diagnostiske analyser for å vurdere PH-antagelsen og AFT-antagelser for behandlingsarmene er presentert i Appendiks 1. Takeda mener at log-kumulativt hasard plottet for OS antyder at PH-antagelsen ikke er oppfylt, ettersom kurvene for behandlingsarmene krysser. Videre har Takeda inkludert kvantil-kvantil-plott som viser en svak konkav kurve, men med en relativt rett linje. På bakgrunn av det begrensede antallet hendelser vurderes imidlertid konklusjonen om AFT-modeller som usikre. Basert på at Schoenfeld residualer viser et ikke statistisk signifikant resultat ($p = 0,587$), argumenterer Takeda for at det antyder at PH-antagelsen kan være oppfylt. Basert på dette har Takeda valgt å modellere behandlingsarmene avhengig av hverandre, også med mål om å utnytte statistisk styrke fra et høyere antall hendelser.

Parametriske modeller ble tilpasset KM-kurven under forutsetningen av at PH-antagelsen holder, og behandlingsarmene ble modellert avhengig av hverandre. Distribusjonene med KM-data er presentert i Figur 7. Gitt det begrensede antallet hendelser og begrenset data, estimerte alle de parametriske modellene en relativt lik visuell og statistisk tilpasning. For alle distribusjonene var langtidsoverlevelse høy, som ble støttet av de medisinske fagekspertene konsulert av Takeda. Videre fremhever Takeda at Weibull, log-logistisk og gamma modellene viste best statistisk tilpasning (Appendiks 1). Avhengig modellering av Weibull distribusjonen ble valgt i Takedas grunnanalyse, presentert i Figur 8. Det gir ca. 0,3 % forskjell mellom behandlingsarmene i modellen ved 10 år.

Den helseøkonomiske modellen begrenser ekstrapoleringen av OS av generelle mortalitetsrater som en øvre grense.



Figur 7. Framskrivningskurver og KM-data for OS, avhengig modellering, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 8 Takeda's grunnanalyse: felles parametrisering med Weibull framskrivningsmodell og KM-data for OS. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Generelle mortalitetsrater

Generelle mortalitetsdata i den innsende modellen er hentet fra norske nasjonale dødelighetstabeller (14). Takeda justerte de generelle befolkningsrelaterte dødelighetsratene for å ta hensyn til økt dødelighetsrisiko som følge av langtidseffekter av kreftbehandling (sekundære maligniteter, kardiovaskulære sykdommer, toksisiteter etc.). En standardisert dødelighetsratio (SMR) på 2,0 ble brukt, hentet fra en britisk kohortstudie (15). De justerte generelle mortalitetsratene blir brukt for å begrense den langsiktige ekstrapoleringen av OS, slik at den estimerte dødeligheten for pasientpopulasjonen ikke blir lavere enn dødeligheten i den justerte generelle norske befolkningen.

DMPs vurdering

HD21-studien var primært designet for å undersøke om BrECADD kunne redusere behandlingsrelatert morbiditet (TRMB) uten å gå på bekostning av sykdomskontrollen. PFS var derfor definert som et non-inferiority-endeppunkt, mens studien verken var designet eller statistisk dimensjonert for å demonstrere en forbedring i OS.

I HD21-studien er det per nå ikke vist en statistisk signifikant forskjell i OS mellom behandlingsarmene. KM-data fra HD21 viser gjentatt kryssing av kurvene for de to behandlingsarmene gjennom hele den observerte tidsperioden, noe som indikerer fravær av en behandlingseffekt av BrECADD sammenlignet med eBEACOPP på OS i denne tidsperioden (Appendiks 1). På bakgrunn av dette mener DMP at tilgjengelige data ikke gir tilstrekkelig evidens for å modellere en behandlingseffekt knyttet til OS. DMP vurderer derfor at den modellerte OS-gevinsten mellom behandlingsarmene i Takedas grunnanalyse primært er et resultat av metodevalget knyttet til avhengig modellering, snarere enn en refleksjon av de observerte dataene i seg selv.

DMP har derfor valgt å ikke inkludere noen OS-gevinst for BrECADD-armen i sin hovedanalyse. DMP modellerer framskrivningen av OS i BrECADD-armen lik som eBEACOPP-armen basert på Weibull funksjon og en avhengig modelleringsfunksjon, grunnet usikkerheten og mangel på langtidsdata som støtter en behandlingseffekt knyttet til OS. DMP anerkjenner imidlertid at det ikke kan utelukkes at en forskjell i OS kan utvikle seg ved lengre oppfølging. Den observerte forskjellen i PFS kan teoretisk sett over tid resultere i en forskjell i totaloverlevelse. Imidlertid er dette usikkert, og både sannsynligheten for at en slik gevinst oppstår og størrelsen på en eventuell gevinst er beheftet med betydelig usikkerhet.

Oppfølgingstiden på om lag fem år må vurderes i lys av sykdommens prognose og den høye overlevelsen ved avansert Hodgkin lymfom. I en pasientpopulasjon med relativt få dødsfall og gode muligheter for effektiv salvage-behandling (behandling ved tilbakefall) vil det generelt kreves betydelig lengre oppfølging og et større antall hendelser for å kunne påvise en eventuell forskjell i OS mellom behandlingsarmene med tilstrekkelig statistisk styrke. Ved siste datakutt (presentert 2025) rapporterte utprøverne at det siden forrige datakutt kun hadde vært 4 dødsfall, 2 i hver av armene og at andelen av pasientene som fortsatt var i live etter 5 år fortsatt var 98 % i begge armer. Dette indikerer en relativt flat framskriving og styrker antagelsen om at det ikke er noen forskjell mellom armene.

De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer at det er vanskelig å konkludere med om det vil være en forskjell i OS mellom behandlingsarmene over tid, basert på HD21-studien. De peker også på at det ikke kan utelukkes at forskjellen i PFS kan gi forskjeller i OS på lang sikt, og viser til data fra kvalitetsregisteret for lymfoide maligniteter der den relative 5-års overlevelse etter tilbakefall i perioden 2012-2024 var 62,1 % (16).

Videre fremhever fagekspertene at sekundære maligniteter og toksisitet kan ha en potensiell innvirkning på langtidsutfall, men at dette også er usikkert og vil kreve ytterligere data for å avklares.

For å belyse usikkerheten rundt modelleringen av OS over tid vil DMP utføre en scenarioanalyse, basert på Takeda sin tilnærming, som modellerer en OS-gevinst for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP over hele tidsperioden, tilsvarende 0,05 ekstra leveår. Resultatene er svært sensitive for små endringer i OS-gevinst over tid.

Generelle mortalitetsrater

DMP vurderer at den modellerte standardiserte mortalitetsraten (SMR = 2) er basert på et eldre datasett, og at generaliserbarheten til dagens behandlingspraksis er svært usikker. Videre er det knyttet usikkerhet til hvorvidt en økt dødelighetsrisiko basert på økt risiko for hjerteinfarkt er en rimelig proxy for denne pasientpopulasjonen. DMP mener at det er mer hensiktsmessig å basere seg på nyere og mer relevante data.

Metodevurderingen av brentuksimab vedotin+AVD vs. ABVD fra NICE (17) indikerer en lavere økning i dødelighet sammenlignet med estimatet fra Takeda, med en SMR i området 1,05 til 1,1. Gitt at den aktuelle pasientpopulasjonen sannsynligvis har høyere toksisitet knyttet til behandling enn ved bruk av ABVD, vurderer DMP at det er mest hensiktsmessig å benytte en SMR på 1,1, som ligger i det øvre sjiktet av NICE sin evaluering.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP inkluderer ingen OS-gevinst for BrECADD-armen i hovedanalysen, men modellerer langtidsoverlevelse for denne armen tilsvarende som for eBEACOPP-armen. I tillegg justeres de generelle norske mortalitetsratene, ved at SMR reduseres fra 2 i Takedas analyse til 1,1 i DMPs hovedanalyse.

3.6.1.3 Kurasjon**Innsendt klinisk dokumentasjon****Implementering av kurasjon i helseøkonomisk modell**

Den innsendte dokumentasjonen fra Takeda beskriver at pasientene som har overlevd 5 år (60 måneder) i PF-stadiet anses som kurert. Modellen antar derfor at alle pasienter uten progresjon og død er kurert på dette tidspunktet, og alle pasientene oppnår en helserelatert livskvalitet tilsvarende den generelle befolkningen og alle sykdomsspesifikke kostnader faller bort resten av tidshorizonten. Det modelleres fortsatt en risiko for både progresjon fram til år 9-10 og en høyere dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen (SMR=2) over hele tidshorizonten for denne gruppen.

For pasienter som har progrediert antas det ingen kurasjon for pasienter som har progrediert (PD-stadiet) i Takeda sin analyse. Pasienter som har progrediert tillegges en helserelatert livskvalitet (PD-nytteverdi) som er lavere enn i PF-stadiet etter behandling, som pasientene beholder over hele tidshorizonten (se Kapittel 3.6.3). Det modelleres også sykdomsspesifikke kostnader knyttet til monitorering og oppfølging som løper over hele tidshorizonten.

Modellering av antatt nytteverdi og påløpende kostnader for pasienter før og etter kurasjon er nærmere beskrevet i Kapittel 3.6.3 og Kapittel 3.7.

DMPs vurdering

Hodgkin lymfom er blant de mest kurable maligne sykdommene hos voksne og ungdom. Moderne behandlingsstrategier har bidratt til at majoriteten av pasientene oppnår langvarig sykdomsfri overlevelse. Ifølge årsrapporten fra kvalitetsregisteret for lymfoide maligniteter var femårs relativ overlevelse 88,9 % i 2025 for totalpopulasjonen med Hodgkins lymfom, og den relative femårs overlevelsen er generelt høyere i de yngre aldersgruppene (2).

For pasienter som oppnår langvarig remisjon vil dødeligheten etter hvert nærme seg nivået i den generelle befolkningen, og pasienter som oppnår kurasjon forventes generelt å ha god langsiktig helse og livskvalitet. Samtidig forekommer vedvarende fatigue, redusert fysisk funksjon og behandlingsrelaterte seneffekter hyppigere enn i den generelle befolkningen, noe som kan påvirke både mortalitet og livskvalitet (18, 19).

Generelt vurderer DMP at modellering av kurasjon for denne populasjonen er hensiktsmessig, i tråd med forventet sykdomsforløp og innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter. Basert på at de fleste residivene oppstår i de første 3 årene anslår de medisinske fageksperter at de fleste vil være kurert ved dette tidspunktet (ca. 75 %). Sene residiver vil imidlertid også kunne oppstå, i opptil 10 år etter behandling, men dette utgjør en mindre andel av pasientene.

Den innsendte modellen fra Takeda benytter en forenklet modelleringstilnærming knyttet til kurasjon og benytter ikke en eksplisitt kureringsmodell. Kureringsmodellen i stedet gjennom et fast tidspunkt, der alle pasienter som fortsatt befinner seg i PFS-stadiet på dette tidspunktet anses som kurert ut

tidshorisonten. Disse pasientene får en nytteverdi lik den generelle befolkningen, men har fortsatt en risiko for progresjon frem til omtrent 10 år etter behandling, samt en høyere mortalitetsrisiko sammenlignet med den generelle befolkningen. I kurasjonsmodeller (f.eks. «mixture cure models») vil kurerte pasienter normalt ikke lenger være eksponert for sykdomsspesifikk progresjonsrisiko, og at overgang til en kurert tilstand skjer gradvis. Basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter antas det at pasienter ikke lenger vil progrediere etter 10 år og andelen som opplever progresjon øker gradvis frem til dette tidspunktet. Ettersom modellen ikke tillater en gradvis økning i andelen kurerte pasienter, fungerer det valgte kureringstidspunktet som en forenklet representasjon av en underliggende gradvis kurasjonsprosess.

DMP vurderer derfor kureringstidspunktet i modellen som en proxy for et gjennomsnittlig tidspunkt mellom; når ingen pasienter er kurert og når alle pasienter som oppnår kurasjon, er kurert. DMP vurderer derfor at Takedas modelltilnærming, hvor pasienter i PFS anses som kurert ved år 5, samtidig som sykdomsprogresjon tillates frem til om lag år 10, kan fungere som en pragmatisk tilnærming for å representere en gradvis kurasjonsprosess innenfor modellens struktur.

Kureringstidspunktet er imidlertid svært usikkerhet, og sammenhengen mellom tid og kurasjonsandel er trolig ikke lineær. Rekrutterte medisinske fageksperter vurderer at opptil 75 % av pasientene som vil progrediere har fått tilbakefall allerede ved år 3. Dette kan indikere at et tidligere kureringstidspunkt i større grad reflekterer det gjennomsnittlige forventede kliniske forløpet. DMP vurderer derfor at både firmaets valg (år 5) og et tidligere kureringstidspunkt kan anses som plausible representasjoner av den underliggende kurasjonsprosessen, men at usikkerheten knyttet til disse antagelsene er betydelig. For å belyse denne usikkerheten vil DMP derfor gjennomføre to scenarioanalyser med ulike kurasjonstidspunkt, beskrevet lenger ned.

Videre vurderer DMP at det er usikkert i hvilken grad ett enkelt kurasjonstidspunkt, og det angitte tidspunktet, realistisk representerer den underliggende sykdomsutviklingen, inkludert utfall som HRQoL, mortalitet og kostnader. Usikkerheten knyttet til kurasjonstidspunktet forsterkes derfor av at det både skal representere et antatt gjennomsnittlig tidspunkt for kurasjon, samtidig som det skal være i samsvar med modellering av livskvalitet, resultater fra HD21 og reflektere et forventet sykdomsforløp der utfallene over tid nærmer seg nivået i den generelle befolkningen, når dette tidspunktet er ukjent og mangler datagrunnlag.

Når det for eksempel gjelder nyttevekter, vurderer DMP at det er usikkert, og mindre sannsynlig, at pasienter som anses som kurert vil oppnå samme nytteverdi som den generelle befolkningen direkte ved kurasjon, som modellert i Takeda sin grunnanalyse. I tillegg observeres det i HD21-studien ingen forskjell i nytteverdier mellom PF- og PD-stadiene for hver av oppfølgingstidspunktet (Appendiks 2). Dette samsvarer ikke med Takeda sin analyse, som modellerer en forskjell i PF- og PD- nytteverdi over hele tidshorisonten. Livskvalitet for kurerte pasienter er beskrevet under og vurdert mer grundig i kapittel 3.6.3 Disse delene må imidlertid tas hensyn til ved antatt kureringstidspunkt i den innsende modellen. For å belyse denne usikkerheten vil DMP derfor legge til grunn alternative nytteverdier for PD-stadiet i et av scenarioanalysene, presentert lenger ned.

Påløpende kostnader knyttet til sykdommen i PFS-stadiet stopper ved det antatte kureringstidspunktet i den innsende modellen, noe DMP vurderer som hensiktsmessig. Basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter vil standard oppfølging for pasienter uten særlige komplikasjoner eller residiv typisk være om lag 2 år i spesialisthelsetjenesten, etterfulgt av årlig i 2-5 år i primærhelsetjenesten. For PD-stadiet modelleres det løpende oppfølgingskostnader gjennom hele tidshorisonten i Takeda sin modell. Rekrutterte medisinske fageksperter påpeker at det typisk vil forventes lang oppfølgingstid for gruppen med tilbakefall og salvage (særlig etter HMAS/allo-tx), tilsvarende fra 5 år til mulig livslang oppfølging. Basert på dette vurderer DMP at det er rimelig å anta at slike kostnader i gjennomsnitt stopper ved år 15.

Nyttevekter og kostnader knyttet til før og etter antatt progresjon er nærmere presentert og vurdert i kapittel 3.6.3 og 3.7.

Modellering av kurasjon i DMP sin hovedanalyse

DMP vurderer at det er nødvendig å modellere et kureringstidspunkt som på best mulig måte reflekterer de ulike utfallene som er beskrevet, samtidig som det fungerer som et gjennomsnitt for den underliggende gradvise kurasjonsprosessen.

I sin hovedanalyse legger DMP følgende til grunn:

- Kureringstidspunktet for progresjonsfrie pasienter er satt til år 5, likt som Takeda sin grunnanalyse.
- Implementerer et kureringstidspunkt også for progredierte pasienter, ettersom pasienter også blir kurert etter påfølgende behandling i klinisk praksis. Tidspunktet settes til år 10, der nyttevektene settes lik den generelle befolkningen, på lik linje som kurerte pasienter i PF-stadiet (se beskrivelse under).
- Kostnader forbundet med progresjon stoppes ved år 15.
- Den justerte generelle mortalitetsraten for pasienter som blir kurert settes til 1,1 (SMR).

DMP vurderer at å sette kurasjonstidspunktene til 5 år i PF-stadiet og 10 år i PD-stadiet er senere enn det som isolert sett vurderes som det mest sannsynlige gjennomsnittlige tidspunktet for kurasjon. Samtidig aksepteres det at pasienter som anses som kurert ved det modellert tidspunktet får en nytteverdi tilsvarende den generelle befolkningen umiddelbart etter kurasjon. Det valgte kurasjonstidspunktet fungerer derfor som en pragmatisk tilnærming, der et relativt sent kurasjonstidspunkt kombineres med en nytteverdi på nivå med den generelle befolkningen fra dette tidspunktet. Dette er ment å reflektere en underliggende antakelse om at kurasjon i praksis inntreffer tidligere, mens bedringen i nytteverdi skjer gradvis over tid.

Videre vurderer DMP at det også må tas høyde for at pasienter i PD-stadiet opplever en reduksjon i livskvalitet, da særlig i perioden rett etter progresjon der de mottar påfølgende behandling. DMP er imidlertid ikke enig med Takeda i at det blir korrekt å ikke modellere noen bedring i livskvalitet over hele tidshorisonen etter påfølgende behandling for denne armen. Dette er heller ikke støttet av data fra HD21-studien. Selv om livskvalitetsdata for progrediert stadium er basert på svært få besvarelser og dermed har svært lav statistisk styrke, vises det ingen trend som støtter en lavere livskvalitet for pasienter med progrediert sykdom sammenlignet med progresjonsfri sykdom over tid. Tvert imot ser det ikke ut til å være noen forskjell i livskvaliteten mellom progresjonsfrie og progredierte pasienter. DMP velger derfor å implementere et kurasjonstidspunkt også for progredierte pasienter og setter dette til år 10, 5 år etter kurasjonstidspunktet for progresjonsfrie pasienter. Siden hovedandelen av pasientene vil ha progrediert allerede ved år 3, tilsier dette at en stor andel av pasienten i progrediert stadium har vesentlig lenger tid med lavere livskvalitet før de anses som kurert enn pasientene i progresjonsfritt stadium, men samtidig settes nytteverdien tilsvarende den generelle befolkningen ved dette tidspunktet, noe DMP antar er noe høyere enn forventet på det tidspunktet.

DMP vurderer at denne metodiske tilnærmingen gir en samlet representasjon av effekten av kurasjon innenfor rammene av den tilgjengelige modellen. DMP understreker imidlertid at metoden er en forenklet tilnærming, som er forbundet med betydelig usikkerhet og svakheter. Basert på data på livskvalitet fra HD21-studien, som ikke viser noen forskjell mellom progredierte og progresjonsfrie pasienter (se Figur 27 i Appendiks 1), vurderer DMP at den relative effekten sannsynligvis overestimeres, til fordel for BrECADD. Dette skyldes hovedsakelig usikkerheten knyttet til PD-nytteverdien og til kureringstidspunktene. For å belyse denne usikkerheten vil DMP presentere to alternative scenarioanalyser, hvor DMP varierer antatt kurasjonstidspunkt og alternative nytteverdier for PD-stadiet.

Scenarioanalyser

I den ene scenarioanalysen, ble kurasjonstidspunktet satt til år 3 for pasienter i PF-stadiet og år 6 for pasienter som har progrediert (PD-stadiet). Denne analysen resulterte i en økning i IKER med 7 millioner NOK per QALY sammenlignet med hovedanalysen.

Den andre scenarioanalysen ble gjennomført med et senere kurasjonstidspunkt, der PF-stadiet ble satt til år 10 og PD-stadiet til år 15. I tillegg ble alternative nyttevekter benyttet, som er nærmere beskrevet i kapittel 3.6.3. Denne scenarioanalysen førte til en økning i IKER med 4 millioner NOK per QALY sammenlignet med hovedanalysen. Scenarioanalysene er beskrevet i mer detalj i Kapittel 4.1.3.

Analysen er generelt svært sensitiv for endringer i kurasjonstidspunkt og nytteverdier knyttet til PD-stadiet.

DMPs konklusjon om kurasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, men legger til at pasienter som progredierer blir kurert ved år 10. DMP presenterer to scenarioanalyser der tidspunktet for kurasjon, både for PF- og PD-stadiene, varierer, samt alternative nytteverdier for pasienter som progredierer, for å belyse usikkerheten knyttet til relativ effekt, modelleringen, nyttevekter og antagelsene om kurasjon.

3.6.1.4 Fertilitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

HD21-studien

Tilleggsanalyser fra HD21-studien undersøkte hvordan BrECADD og eBEACOPP påvirker fertilitet og gonadefunksjon hos HL pasienter. Gjenoppretting av gonadefunksjonen ble testet for pasienter i fertil alder, definert som <51 år for menn og <41 år for kvinner med en gitt baseline for follikkel stimulerende hormon (FSH) (< 15 U/L for menn og < 25 U/L for kvinner) ved studiestart. Av de 1183 pasientene i studien var FSH-nivåer under en median oppfølgingstid på 49,6 måneder tilgjengelige for 767 pasienter (347 kvinner og 420 menn). Effektdata fra HD21-studien viser at BrECADD var assosiert med en signifikant høyere 4-års rate for gjenopprettet gonadefunksjon sammenlignet med eBEACOPP, både hos menn og kvinner (Tabell 13 og Tabell 14).

Tabell 13. Gjenopprettelses-rate for gonadefunksjon for kvinner basert på HD21-studien (13).

	BrECADD (n=176)	eBEACOPP (n=171)	Hasardrate (95% KI)
4-års rate for gjenopprettet gonadefunksjon for kvinner, %	95,3 (92,0-98,8)	73,3 (66,9-80,4)	1,69 (1,34-2,14)

Tabell 14. Gjenopprettelses-rate for gonadefunksjon for menn basert på HD21-studien (13).

	BrECADD (n=201)	eBEACOPP (n=219)	Hasardrate (95% KI)
4-års rate for gjenopprettet gonadefunksjon for menn, %	86,0 (81,1-91,1)	39,7 (33,6-46,9)	3,31 (2,53-4,33)

Implementering av fertilitet i helseøkonomisk modell

Fertilitetsbevarende tiltak og lagring

Antagelser i modellen knyttet til fertilitet er basert på nasjonale retningslinjer og innspill fra medisinske fagekspert konsultert av Takeda. I eBEACOPP-armen modelleres det at 100 % av pasientene, både kvinner og menn, i fertil alder (definert i innsendt dokumentasjon fra Takeda som 20-44 år for både

kvinner og menn) får fertilitetsbevarende tiltak før behandling, grunnet den høye risikoen for nedsatt gonadefunksjon. Dvs. at kostnader knyttet til uttak og cryopreservering av oocytter for kvinner og cryopreservering av sæd for menn, samt lagringskostnader i 4 år for begge, tillegges alle som er i fertil alder ved oppstart av behandling. For BrECADD-armen antar Takeda at 100% av mannlige pasienter og 0 % av kvinnelige pasienter får fertilitetsbevarende tiltak før oppstart av behandling.

Rater for gjenoppretting av gonadefunksjon og behov for assistert befruktning

Takeda modellerer en ulik behandlingsindusert nedsatt gonadefunksjon, for kvinner og menn, for de to behandlingsarmene, basert på data fra HD21-studien. Grunnanalysen er basert på rater for gjenopprettet gonadefunksjon fra en oppfølgingsperiode på fire år som viser at både kvinner og menn behandlet med BrECADD har en lavere risiko for varig nedsatt gonadefunksjon sammenlignet med pasienter behandlet med eBEACOPP. Estimatenes brukt i den innsendte modellen er presentert i Tabell 15.

Tabell 15. Risiko for vedvarende nedsatt gonadefunksjon i den innsende helseøkonomiske modellen.

Andel med nedsatt gonadefunksjon	Menn	Kvinner
BrECADD, %	14,0	4,7
eBEACOPP, %	60,3	26,7

I modellen antas det at 56 % av pasientene er menn, og at 78 % av mannlige pasienter er i fertil alder. Disse ilegges kostnader for cryopreservering og lagring av sæd i begge armer, mens 14 % og 60,3 % av disse i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen ilegges en gjennomsnittskostnad for 4 forsøk med prøverørsbehandling (IVF, in vitro fertilisering) eller prøverørsbehandling med mikroinjeksjon (ICSI, intracytoplasmatiske spermieinjeksjon)⁴.

Videre antas det at 44 % av pasientene er kvinner, og at 65 % av kvinnelige pasienter er i fertil alder. I BrECADD-armen ilegges disse pasientene ingen kostnader i forbindelse med fertilitetsbevarende tiltak. I eBEACOPP-armen ilegges disse pasientene kostnader for konsultasjon, uthenting og cryopreservering av oocytter, samt lagring av oocytene. Videre vil 4,7 % og 26,7 % av disse pasientene i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen ilegges en gjennomsnittskostnad for 4 forsøk med prøverørsbehandling med eller uten mikroinjeksjon.

DMPs vurdering

Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fageksperter vurderer DMP at det er sannsynlig at alle menn vil få tilbud om kryopreservering av sæd både med dagens standardbehandling og ved en eventuell innføring av BrECADD. For kvinner får alle, med unntak av pasienter som ikke kan vente med behandlingsoppstart grunnet sykdomsalvorlighet, tilbud om kryopreservering av oocytter i dag. Hvorvidt dette vil endre seg vesentlig ved en eventuell innføring av BrECADD, var det imidlertid litt ulike oppfatninger om blant fageksperter.

Fageksperter vurderer at fertiliteten på lengre sikt sannsynligvis vil være bedre bevart etter BrECADD enn etter eBEACOPP/eBEACOPDac. Nyere kliniske erfaringer tilsier imidlertid at dette ikke nødvendigvis reduserer behovet for fertilitetsbevarende behandling før behandlingsstart. Selv om den langsiktige gonadotoksisiteten kan være lavere ved BrECADD, kan behandlingen gi en kortvarig reduksjon i fertilitet som kan ha betydning hos pasienter som senere får residiv og behov for intensiv behandling. På denne bakgrunn vurderer fageksperter at fertilitetsbevarende behandling med egghøsting fortsatt vil tilbys de fleste kvinner i fertil alder også før BrECADD. Derimot kan behovet for mer invasive tiltak, som kirurgisk uttak av eggstokkvev når egghøsting ikke er mulig eller forsvarlig, bli redusert.

⁴ Ved standard IVF tilsettes noen hundre tusen sædceller (spermier) fra kvinnens partner eller fra donor. Ved intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI), velges én sædcelle som sprøytes direkte inn i eggcellen.

I tråd med Takedas innsendte modell legger DMP til grunn at alle menn i begge behandlingsarmene får tilbud om sædbanking. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til hvorvidt alle menn i fertil alder faktisk vil benytte seg av dette tilbudet. Videre vurderer DMP, basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter, at det er realistisk at de fleste kvinner i fertil alder som mottar BrECADD, også vil benytte seg av tilbud om fertilitetsbevarende behandling. DMP vurderer videre at det er usikkerhet knyttet til de absolutte andelene, men at en antagelse om 0 % i BrECADD-armen fremstår som lite realistisk. I hovedanalysen legger DMP til grunn at 90 % og 100 % av kvinnene i fertil alder i hhv. BrECADD- og eBEACOPP-armen mottar fertilitetsbevarende behandling. Den forventede forskjellen mellom BrECADD og eBEACOPP/eBEACOPDac vurderes dermed i mindre grad å ligge i behovet for egghøsting før behandlingsstart, og i større grad i et mulig redusert behov for mer invasive fertilitetsbevarende tiltak, som kirurgisk uttak av eggstokkvev når egghøsting ikke er mulig eller forsvarlig, samt i redusert behov for assistert befruktning etter endt behandling.

Klinikerne definerer fertil alder som omtrent 18–40 år for kvinner, mens det for menn er ca. 18–50 år, selv om det for menn trolig ikke er en absolutt aldersgrense.

DMP vurderer, basert på data fra HD21-studien, at BrECADD har en mindre skadelig effekt på fertiliteten hos både kvinner og menn enn eBEACOPP. Studien viser at de fleste pasientene fikk tilbake normal gonadefunksjon etter behandling med BrECADD, og spesielt menn hadde betydelig større sannsynlighet for å kunne få barn etter behandling med BrECADD sammenlignet med eBEACOPP. DMP bemerker imidlertid at for kvinner var forskjellen i gjenopprettet gonadefunksjon mellom BrECADD og eBEACOPP ikke statistisk signifikant.

Videre påpeker DMP at overførbarheten av denne behandlingseffekten til norsk klinisk praksis er svært usikker. Dette er fordi det i norsk klinisk praksis benyttes eBEACOPDac fremfor eBEACOPP. Det vil si at prokarbazin er byttet ut med dakarbazin i behandlingsregimet. Studieforfatterne som har analysert fertilitetsdata fra HD21-studien mener hovedforklaringen bak effekten på fertilitet er at BrECADD erstatter prokarbazin med dakarbazin. Videre beskriver de at prokarbazin er kjent for å være særlig skadelig for eggstokker og testikler, mens dakarbazin ser ut til å gi betydelig mindre reproduksjonsskade.

Det er imidlertid ikke gjort noen studier som dokumenterer effekten av eBEACOPDac på fertilitet og selv om erstatning av prokarbazin med dakarbazin forventes å redusere gonadotoksitet, er omfanget av denne effekten på kliniske fertilitetsutfall fortsatt ukjent. Det er derfor usikkert om det kliniske miljøet vurderer behovet for fertilitetsbevarende tiltak før behandling som lavere, og det finnes heller ikke data om infertilitet eller behov for assistert befruktning etter behandling med eBEACOPDac.

DMP velger derfor å akseptere behandlingseffekten på gonadefunksjon fra HD21-studien i hovedanalysen som en pragmatisk løsning. DMP understreker imidlertid at det er stor usikkerhet knyttet til overførbarheten av disse resultatene til norsk klinisk praksis og at dette sannsynligvis overvurderer effekten på fertilitet sammenlignet med dagens standardbehandling.

DMP bemerker også at behandlingsvalg for pasienter der fertilitet er et sentralt hensyn fremover i større grad kan bli påvirket av tilgjengeligheten av N-AVD, og ikke bare av valg mellom BrECADD og eBEACOPP/eBEACOPDac.

Takeda har inkludert kostnader og nyttetap som følge av forskjeller i fertilitetsbevaring og assistert reproduksjon i den helseøkonomiske modellen, som er videre presentert og vurdert i kapittel. 3.7.7 og 3.6.3.

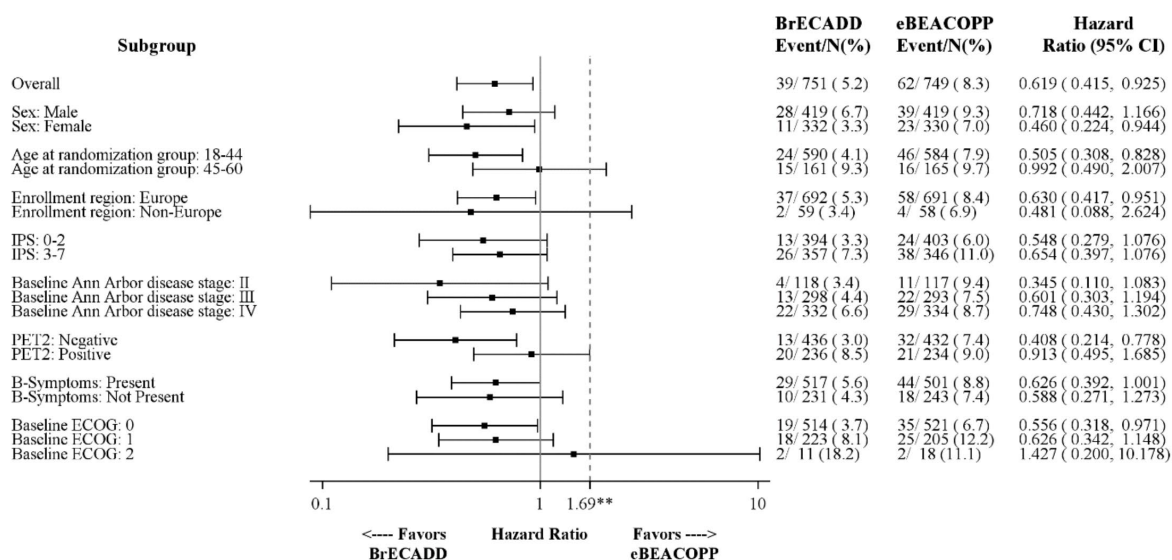
DMPs konklusjon om fertilitet

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, men endrer til at 90 % av fertile kvinner i BrECADD-armen vil motta fertilitetsbevarende behandling.

3.6.1.5 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon



Figur 9: Subgruppeanalyse av PFS fra HD21, datakutt 2023 (20).

** HR verdien på 1,69 referer til grensen for «non-inferiority». Så lenge konfidensintervallet for HR for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP ikke inneholder denne verdien, vurderes det at BrECADD ikke har dårligere effekt enn eBEACOPP, noe som var et av primærendepunktene i HD21-studien.

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av PFS fra HD21-studien viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter, se Figur 9. For to av subgruppene avviker imidlertid HR noe fra totalpopulasjonen: pasienter i aldersgruppen 45–60 år (HR 0,99), og pasienter med ECOG 2 ved inklusjon (HR 1,43).

For pasienter med ECOG2 er antallet inkluderte pasienter i de to armene svært begrenset og det er kun rapportert 2 hendelser i hver arm. Dette gjør det umulig å trekke valide eller meningsfulle konklusjoner for denne subgruppen.

Når det gjelder pasienter i aldersgruppen 45 - 60 år, vurderer EMA at det selv om konfidensintervallet inkluderer «non-inferiority»-grensen, er det betryggende at punktestimatet for HR er under 1. EMA påpeker samtidig at subgruppeanalyser for TRMB indikerer en bedre relativ sikkerhet av BrECADD for disse pasientene, noe som støtter det andre hovedmålet for studien.

Det er gjennomført en enarmet utvidelseskohort ("HD21 older cohort") som inkluderte eldre pasienter med komorbiditeter. Denne kohorten inkluderte 83 pasienter fra 61 til 75 år (median 67 år). Ved 34 måneders median oppfølgingstid var PFS etter 3 år 83 % (95 % KI: 74 - 93), mens OS etter 3 år var 85 % (95 % KI: 76 - 94). (10), noe som er en vesentlig forbedring sammenlignet med historiske data. I mangel på en kontrollarm er det imidlertid vanskelig å vurdere i hvilken grad disse resultatene er overførbare til aktuelle norske pasienter.

DMPs vurdering av pasientgrupper med særlig nytte av BrECADD

Utover subgruppeanalysene vurderer DMP at det kan finnes enkelte undergrupper av pasienter der behovet for BrECADD synes større enn i totalpopulasjonen, og hvor kostnad-nytte-forholdet potensielt kan avvike fra det som er estimert for hele indikasjonen. Behandlingslandskapet er imidlertid i endring, og oppdaterte europeiske retningslinjer samt nylig beslutning om innføring av N-AVD i Beslutningsforum tilsier at behandlingspraksis fremover kan forskyves i retning av N-AVD fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac hos norske pasienter dersom BrECADD ikke er tilgjengelig. DMP vurderer samtidig at dette ikke utelukker at enkelte pasientgrupper kan ha et særlig klinisk behov for BrECADD og en større forventet nytte av behandlingen enn det som legges til grunn for totalpopulasjonen.

De medisinske fagekspertene har fremhevet pasienter med kontraindikasjoner mot immunterapi som en viktig undergruppe. For disse pasientene kan BrECADD være av særlig klinisk betydning i førstelinje, spesielt dersom man samtidig ønsker å unngå behandling med eBEACOPP/eBEACOPDac.

DMP vurderer videre at BrECADD kan være særlig aktuelt for enkelte pasienter der hensyn til fertilitet kan få stor betydning for behandlingsvalget. Mer spesifikt gjelder dette følgende grupper:

- I. Kvinner med barneønske der det ikke er tid til fertilitetsbevarende tiltak
Denne undergruppen inkluderer kvinner med alvorlig symptomgivende lymfomsykdom som krever umiddelbar behandlingsoppstart, hvor det derfor ikke er mulig å gjennomføre fertilitetsbevarende tiltak som hormonstimulering og frysing av oocytter eller embryoer. I dagens praksis tilbys disse kvinnene kirurgisk uttak av ovarialt vev, en invasiv prosedyre som både kan være fysisk og mentalt belastende, og som samtidig kan begrense muligheten for naturlig fertilitet senere uten bruk av IVF.
BrECADD vurderes som et særlig relevant behandlingsalternativ for denne pasientgruppen, da regimet har lavere gonadotoksisitet og kan øke sannsynligheten for bevart fertilitet etter behandling. De medisinske fagekspertene vurderer at disse kvinnene trolig vil kunne starte opp behandling med BrECADD uten behov for invasiv fertilitetsbevarende behandling. Dette kan både redusere behovet for slike inngrep og øke pasientenes mulighet til å oppfylle sitt barneønske uten assistert befruktning.
DMP vurderer derfor at BrECADD an ha større klinisk verdi i denne undergruppen sammenlignet med totalpopulasjonen, samtidig som kostnadene forbundet med invasive fertilitetsbevarende tiltak vil kunne reduseres ved bruk av BrECADD.
- II. Menn der tilfredsstillende sædbanking ikke lar seg gjennomføre
Menn som ikke kan gjennomføre tilfredsstillende sædbanking på grunn av tekniske eller biologiske utfordringer, representerer en annen undergruppe der BrECADD kan være et viktig alternativ. For disse pasientene kan hensynet til bevart fertilitet ha stor betydning ved valg av behandling. DMP vurderer at BrECADD også her kan være av særlig klinisk interesse, grunnet lavere gonadotoksisitet.
- III. Pasienter med tidligere kjent fertilitetsproblematikk og barneønske
Denne undergruppen inkluderer pasienter med dokumentert fertilitetsproblematikk før diagnosen Hodgkins lymfom, der risikoen for ytterligere svekkelse av fertiliteten kan være en

avgjørende faktor ved valg av behandling. Også i denne undergruppen vurderer DMP at BrECADD kan være av særlig klinisk interesse.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Alvorlige bivirkninger forekom hos 39 % av pasientene som fikk behandling med BrECADD og hos 36 % av pasientene som fikk eBEACOPP. De vanligste alvorlige bivirkningene hos pasienter som fikk BrECADD (> 3 %) var febril nøyтроpeni (19,3 %), pyreksi (3,9 %) og nøyтроpeni (3,2 %).

Alvorlige kardiale bivirkninger forekom hos 2,7 % av pasientene som fikk BrECADD og hos 1,1 % av pasientene som fikk eBEACOPP. Den vanligste alvorlige kardiale bivirkningen hos pasienter som fikk BrECADD (> 0,5 %) var takykardi (0,9 %).

Alvorlige bivirkninger førte til seponering av behandlingen hos 2 % av pasientene i både BrECADD og eBEACOPP-armene. De vanligste alvorlige bivirkningene som førte til seponering av behandlingen i BrECADD-armen, var febril nøyтроpeni (0,3 %) og hjertesvikt (0,3 %).

Behandlingsrelatert morbiditet (TRMB)

TRMB var et av de to primærendepunktene, i tillegg til PFS, i HD21-studien. TRMB var definert som forekomst av minst én alvorlig behandlingsrelatert toksisitet (alvorlig hematologisk- eller organ toksisitet) fra behandlingsstart til 30 dager etter avsluttet kjemoterapi. Andelen pasienter som opplevde alvorlig behandlingsrelatert toksisitet var høyere i eBEACOPP-armen, der 58,7 % av pasientene opplevde toksisitet, sammenlignet med 42 % i BrECADD-armen. Forskjellen var imidlertid mest markant for hematologisk toksisitet, hvor BrECADD hadde en lavere andel tilfeller, hovedsakelig relatert til trombocytopenier.

Tabell 16: Resultater for behandlingsrelatert morbiditet fra HD21-studien, datakutt 2023 (kilde: Innsendt dokumentasjon).

	BrECADD n=747	eBEACOPP n=741
Pasienter med TRMB, n (%)	314 (42,0)	435 (58,7)
Hematologisk toksisitet (grad 4)	233 (31,2)	386 (52,1)
Organ toksisitet (grade 3/4)	139 (18,6)	129 (17,4)

Sekundære maligniteter

Den kumulative forekomsten av sekundære maligniteter ved 60 måneders oppfølging var 2,8 % etter behandling med BrECADD og 2,1 % etter behandling med eBEACOPP. Det var høyere forekomst av sekundær MDS/AML (myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi) i eBEACOPP-armen (6 vs. 1), mens flere sekundære non-Hodgkins lymfom (NHL)-tilfeller ble observert i BrECADD-armen (2 vs. 8).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra HD21 av grad ≥ 3 , avgrenset til uønskede hendelser som fant sted hos forekom i ≥ 5 % av pasientene som mottok BrECADD eller eBEACOPP (Tabell 16). Takeda har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kapittel 3.6.3. Takeda har inkludert

kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kapittel 3.7.5.

DMPs vurdering

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

Behandlingsrelatert morbiditet (TRMB), som er et av de primære endepunktene i HD21-studien, måler alvorlig akutt behandlingsrelatert toksisitet, definert som grad 4 hematologisk toksisitet og grad 3–4 ikke-hematologisk toksisitet. I studien ble det observert en lavere forekomst av TRMB ved behandling med BrECADD sammenlignet med eBEACOPP. Reduksjonen var særlig tydelig for hematologisk toksisitet, hvor forekomsten av trombocytopeni var merkbart lavere ved bruk av BrECADD.

Sekundære maligniteter er et sentralt endepunkt i Hodgkin lymfom, da pasientene ofte er unge ved diagnosen og har lang forventet overlevelse. Sene behandlingsrelaterte komplikasjoner kan derfor få stor klinisk betydning. Tilgjengelige data fra HD21-studien viser en numerisk ubalanse i forekomsten av sekundære maligniteter mellom BrECADD- og eBEACOPP-armene. Det ble observert færre tilfeller av MDS/AML i BrECADD-armen, men samtidig flere tilfeller av sekundær NHL. Samtidig er den biologiske og kliniske sammenhengen mellom cytotoksisk behandling og utvikling av sekundær MDS/AML bedre etablert enn for sekundær NHL, der årsakssammenhengen er mindre klar. På grunn av det lave antallet hendelser og den relativt korte oppfølgingstiden kan de observerte ubalansene ikke tolkes som et pålitelig behandlingsrelatert sikkerhetssignal på nåværende tidspunkt.

DMP vurderer at det er usikkerhet knyttet til overførbarheten av sikkerhetsdata fra HD21-studien til norsk klinisk praksis. Dette skyldes at HD21-studien sammenligner BrECADD med eBEACOPP, mens eBEACOPDac er anbefalt fremfor eBEACOPP i gjeldende norske retningslinjer og var den mest relevante komparatoren på analysetidspunktet. Behandlingslandskapet er samtidig i endring. Oppdaterte europeiske retningslinjer omtaler N-AVD som et mindre intensivt alternativ til BrECADD hos yngre pasienter, og sikkerhetsprofilen ved N-AVD må forventes å avvike vesentlig fra eBEACOPP og eBEACOPDac. Dette begrenser overførbarheten av sikkerhetssammenligningen i HD21 ytterligere.

EMA påpeker i EPAR at reduksjonen i hematologisk toksisitet primært ser ut til å skyldes at prokarbazin er byttet ut med dakarbazin, men også kan være knyttet til reduksjonen i dosen av etoposid. Samtidig fremhever HD21-studieforfatterne prokarbazin som en sentral faktor, mens Takeda trekker frem både prokarbazin og etoposid som viktige bidragsytere til utviklingen av sekundær MDS/AML. I BrECADD-regimet er også vinkristin og bleomycin byttet ut med brentuksimab vedotin, som også vil kunne ha en innvirkning på sikkerhetsprofilen til disse regimene, men disse er ikke primært knyttet til hverken hematologisk toksisitet eller risiko for sekundære maligniteter.

Gitt usikkerheten knyttet til bidraget av prokarbazin til sikkerhetsprofilen til eBEACOPP, samt mangelen på sammenlignbare data for sikkerheten knyttet til behandling med både eBEACOPDac og N-AVD, velger DMP å godta sikkerhetsdata fra HD21-studien som en pragmatisk tilnærming. Samtidig påpeker DMP at dette sannsynligvis representerer en konservativ antagelse som er til fordel for BrECADD.

DMP vurderer at relevante hendelser og nytte tap er tilstrekkelig inkludert i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men påpeker at det er usikkerhet knyttet til overførbarhet av resultatene fra HD21-studien til norsk klinisk praksis.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

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

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i HD21-studien som er en åpen og randomisert studie, basert på det sykdomsspesifikke spørreskjemaet: "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30" (QLQ-C30) som et eksplorativt endepunkt. EORTC QLQ-C30 er et spørreskjema som brukes til å kartlegge livskvaliteten til kreftpasienter. Skjemaet består av 30 spørsmål som er delt inn i flere hovedområder (funksjon, symptomer, generell helsetilstand etc.).

Datainnsamlingen ble gjennomført på flere tidspunkter: ved screeningsdato (dag 0–28), under andre behandlingssyklus med kjemoterapi, etter avsluttet kjemoterapi, samt ved oppfølging ved 3, 6, 12 og 24 måneder etter avsluttet behandling. Deretter ble målinger utført årlig.

Datagrunnlaget i analysen er basert på et utvalg av de 1500 pasientene i ITT-populasjonen (751 BrECADD og 749 eBEACOPP) fra HD21-studien, som inkluderer pasienter som samtykket til å besvare QLQ-C30-spørreskjemaet. Tilgjengelig data og fullførings- og etterlevelseshaster basert på både ITT-populasjonen og gruppen som ga samtykke til å delta i spørreskjemaene er presentert i Appendiks 2. For de videre analysene ble kun pasienter fra denne analysegruppen inkludert dersom de hadde komplett baseline-data og minst én ikke-manglende EQ-5D-vurdering etter baseline. Fordelingen av pasienter i analysegruppen er som følger; BrECADD-gruppen (n = 343, 45,7 %) og eBEACOPP-gruppen (n = 347, 46,3 %). Pasientkarakteristika og baseline-data for disse gruppene er også presentert i Appendiks 2.

Det ble ikke samlet inn EQ-5D-data. Derfor har Takeda konvertert livskvalitetsvektene fra EORTC QLQ-C30 (datakutt 31. oktober 2023) til EQ-5D. Takeda gjennomførte et litteratursøk for å identifisere publiserte mapping-tilnærminger. Algoritmene som er beskrevet i Young et al. (21) valgt som mapping-tilnærming, som mapper til EQ-5D-3L, i Takeda sin analyse og det er benyttet britiske tariffer (22). Young-algoritmen er utviklet i en populasjon som hovedsakelig består av myelomatosepasienter (74 % hadde myelomatose, 13 % brystkreft og 13 % lungekreft), med en gjennomsnittsalder på 68 år. Videre beskrivelse er presentert i appendiks 2.

Etter forespørsel fra DMP og i tråd med DMPs retningslinjer, ble livskvalitetsvektene konvertert til EQ-5D-5L basert på norske tariffer (23). Mappingalgoritmene som ble benyttet er hentet fra Meunier et al. (24), i henhold til DMPs forespørsel, ettersom Takeda ikke kunne identifisere et bedre egnet alternativ. Takeda fraråder imidlertid bruk av denne tilnærmingen som utgangspunkt og beskriver at denne publikasjonen ble identifisert i den målrettede litteraturgjennomgangen, men ble ekskludert fordi den ble utviklet i en blandet populasjon med solide tumorer og ikke inkluderte lymfom-spesifikke, noe som ikke oppfyller de forhåndsdefinerte PICO-kriteriene som Takeda definerte i sitt litteratursøk. Takeda beskriver at uoverensstemmelsen i sykdomstype er betydelig, ettersom symptom mønstre, behandlingstoksitasitet og livskvalitetsutvikling som ligger til grunn for Meunier-modellen, avviker vesentlig fra det som observeres ved klassisk Hodgkin lymfom. I tillegg mener Takeda at utviklingskohorten var betydelig eldre enn HD21-populasjonen, noe som skaper et stort aldersgap og

øker risikoen for systematiske feilkalkuleringer i en yngre pasientgruppe med høyere baseline-livskvalitet.

På bakgrunn av de metodologiske begrensningene beskrevet ovenfor, anbefaler Takeda at Meunier et al. ikke benyttes som den primære mapping-algoritmen.

Innsendt helseøkonomisk modell

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

Modellen har seks ulike nyttevekter knyttet til ulike helsestadier: av og på behandling før progresjon avhengig av behandlingsarmene, progrediert stadium og kurert stadium. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene på/av behandling, progrediert sykdom (PD) og kurert i modellen, *avhengig* av behandling. Dette ligger til grunn i Takeda sin analyse.
2. På forespørsel fra DMP er det også mulig å velge livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden på/av behandling, PD og kurering i modellen, *uavhengig* av hvilken behandling som ble gitt.

På forespørsel fra DMP er det i tillegg til nyttevekter konvertert til EQ-5D-3L basert på algoritmen i Young et al. (21), også mulighet til å velge EQ-5D-5L basert på Meunier et al. (24). Nyttevektene er aldersjustert i henhold til DMP sine retningslinjer.

De konverterte livskvalitetsdata, både EQ-5D-3L og EQ-5D-5L, ble videre beregnet ved bruk av linear mixed model med random intercept (LMM-modeller). Modellen inkluderte EQ-5D helseverdi ved alle besøk etter baseline som den avhengige variabelen. Den benyttet et begrenset maksimum likelihood-estimeringsmetode og tok hensyn til korrelasjon av repeterte målinger som følge av flere observasjoner registrert for hver pasient. En ustrukturert kovariansmatrise ble anvendt. To regresjonsmodeller ble presentert, der én modell inkluderte en interaksjonseffekt mellom behandling og behandlingsstatus (på behandling eller ikke), og på forespørsel fra DMP, én modell som ikke inkluderte denne interaksjonen. Resultatene fra regresjonsanalysen, avhengig og uavhengig av behandling, er presentert i Appendiks 2.

LMM-metoden benytter all tilgjengelig informasjon fra de observerte verdiene (analysesettet) ved estimering av modellparametere, uten å imputere manglende utfallsmålinger direkte. Denne tilnærmingen forutsetter derfor at data er «missing at random» (MAR), som betyr at sannsynligheten for manglende observasjoner er knyttet til de observerte dataene, men ikke av de uobserverte verdiene av de manglende dataene i seg selv.

Nyttevektene, uavhengig av behandling, som er tilgjengelig i den innsendte helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 17 (basert på Young et al.) og Tabell 18 (basert på Meunier et al.).

Tabell 17. Nyttevekter basert på mappingalgoritme fra Young et al. fra den innsende helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsestadium (Mappingtilnærming Young et al.)	Nyttevekt (EQ-5D-3L) UK tariff
Progresjonsfri på behandling	0,684
Progresjonsfri av behandling	0,797
Progresdiert sykdom (PD)	0,726
Kurert (tilsvarende den generelle befolkningen, 33 år, utdatert norm)	0,870

Tabell 18. Nyttevekter basert på mappingalgoritme fra Meunier et al. fra den innsende helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Helsestadium (Mappingtilnærming Meunier et al.)	Nyttevekt (EQ-5D-5L) Norsk tariff
Progresjonsfri på behandling	0,685
Progresjonsfri av behandling	0,722
Progresdiert sykdom (PD)	0,699
Kurert (tilsvarende den generelle befolkningen, 33 år, ny norm)	0,898

Nyttetap

Nyttetap knyttet til bivirkninger er inkludert i den innsendte modellen fra Takeda, basert på eksterne kilder grunnet fravær av verdier registrert i EORTC-QLQ-C30, presentert i Appendiks 2 (25-30). Varigheten av bivirkninger er antatt å være 14 dager (2 sykluser), som resulterer i et totalt nyttetap per behandling vist i Tabell 19.

Tabell 19. Totalt nyttetap per behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (kilde: innsendt dokumentasjon).

	Nyttetap
BrECADD	-0,0039
eBEACOPP	-0,0063

Nyttetap knyttet til infertilitet som følge av behandling er inkludert i analysen til Takeda, beregnet ved å kombinere sannsynligheten for infertilitet og nytteverditapet for pasienter under 45 år hentet fra en tidligere metodevurdering utført av NICE (30). Modellert nyttetap knyttet til infertilitet er vist i Tabell 20.

Tabell 20. Nyttetap per syklus knyttet til infertilitet som følge av behandling (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Infertilitet	Nyttetap	Nyttetap per syklus
BrECADD	-0,0020	-0,00003833
eBEACOPP	-0,0020	-0,00003833

DMPs vurdering

Datagrunnlag

DMP anser de pasientrapporterte dataene som er benyttet i beregningen av nyttevektene i den innsendte modellen som pålitelige, da de er innhentet direkte fra den randomiserte kliniske studien, som også ligger til grunn for effekt. HD21 var imidlertid en åpen studie, der både pasienter og behandlere visste hvilken behandling som ble gitt. DMP vurderer at dette kan skape skjevheter i de pasientrapporterte utfallsmålene ettersom pasientenes forventninger til behandlingen kan ha påvirket svarene. I tillegg er det et svært begrenset antall pasienter som ligger til grunn for estimeringen av nytteverdien for PD. DMP vurderer generelt dette estimatet som lite pålitelig, som diskuteres nærmere lenger ned i dette kapittelet. Videre er det risiko for seleksjonsbias mellom ITT-populasjonen og analysepopulasjonen (BrECADD-gruppen (n = 343, 45,7 %) og eBEACOPP-gruppen (n = 347, 46,3 %)). En sammenligning av baseline-karakteristika mellom analysepopulasjonen og ITT-populasjonen fra HD21 indikerer imidlertid en relativt stabil fordeling.

Regresjonsmodell

DMP vurderer at analysen av nyttevektene ved bruk av LMM er hensiktsmessig. Metoden forutsetter imidlertid at manglende data er basert på MAR. DMP mener at det er noe usikkerhet knyttet til denne antagelsen ettersom datagrunnlaget er basert på relativt lave fullførings- og etterlevelsesserater.

Ved å ta utgangspunkt i gruppen som ga samtykke til å besvare spørreskjemaene, er fullføringsratene fortsatt noe lavt. Fullføringsratene mellom de ulike måletidspunktene viser imidlertid en relativt konsistent trend mellom behandlingsarmene, noe som kan indikere at frafall ikke er direkte relatert til de respektive behandlingene. I tillegg viser baseline-karakteristika mellom behandlingsarmene en relativt balansert fordeling. DMP har etterspurt årsaken til manglende data for de pasientene som hadde gitt samtykke, for å kunne vurdere MAR antagelsen, altså at det er tilfeldig hvilke pasienter som ikke har svart ved ulike tidspunkter. Takeda har imidlertid ikke fremlagt denne informasjonen med begrunnelsen at siden HD21 var en forskerinitiert studie, var det ikke påkrevd å samle inn årsaker til manglende PRO-svar og dokumentasjon. I tillegg informerte Takeda om at pasientdeltakelse i PRO-innsamlingen forble frivillig, til tross for avgitt samtykke.

DMP mener at det foreligger en usikkerhet knyttet til MAR-antagelsen, men legger til grunn samme regresjonsmodell og tilsvarende antagelser som Takeda.

Mappingtilnærming

Som hovedregel foretrekker DMP at data på livskvalitet er basert på samme kilde som relativ effekt og basert på det generiske spørreskjemaet EQ-5D-5L. Ettersom det kun er sykdomsspesifikke spørreskjema som er hentet inn i HD21-studien, er det nødvendig med konvertering, som i seg selv medfører usikkerhet. DMP vurderer det imidlertid som den beste tilnærmingen gitt tilgjengelig data.

Takeda brukte opprinnelig mapping-algoritmen til Young et al., som ble identifisert gjennom et litteratursøk basert på deres definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. DMP påpeker imidlertid at resultatene fra denne algoritmen (EQ-5D-3L med UK-tariff) ikke samsvarer med gjeldende

retningslinjer for innsendt dokumentasjon, som krever at mapping utføres til EQ-5D-5L, som også er nødvendig for å kunne benytte de norske normdataene. DMP presiserte dette til Takeda og viste eksplisitt til Meunier et al. som et eksempel på en potensiell tilnærming for konvertering til EQ-5D-5L. Takeda responderte med at denne ble identifisert i deres litteratursøk, men ble ekskludert fordi den ble utviklet i en blandet solid tumor-populasjon uten spesifikke lymfom pasienter, som derfor ikke oppfyller de forhåndsdefinerte PICO-kriteriene i Takeda sitt søk. Takeda argumenterer videre for at symptommmønstre, behandlingstoksiciteter og livskvalitetstrender som ligger til grunn for Meunier-modellen, skiller seg vesentlig fra de som observeres ved klassisk Hodgkin-lymfom. I tillegg mener Takeda at populasjonen i Meunier var betydelig eldre enn HD21-populasjonen, noe som skaper et stort aldersgap som øker risikoen for systematiske feilprediksjoner i en yngre gruppe med høyere baseline-livskvalitet.

DMP anerkjenner at det er svakheter også ved mapping-tilnærmingen ved bruk av Meunier, men vurderer at algoritmen fra Meunier et al. er bedre egnet enn Young et al. DMP baserer denne vurderinger på flere punkter:

- HL er en hematologisk kreftsykdom med et heterogent symptom-bilde og betydelig variasjon i helse-relatert livskvalitet, både mellom pasienter og over sykdoms- og behandlingsforløpet. DMP vurderer at en algoritme basert på flere ulike krefttyper, inkludert hematologiske, som i Meunier et al. er bedre egnet til å fange denne variasjonen enn en algoritme som i hovedsak er utviklet på myelomatosepasienter som i Young et al.-algoritmen.
- Selv om myelomatose (MM), i likhet med HL, er en hematologisk malignitet, kjennetegnes pasienter med myelomatose av et mer kronisk sykdomsforløp med vedvarende symptombelastning, da det ikke finnes kurativ behandling for myelomatose. Videre kan de ha et annet mønster for sammenhengen mellom QLQ-C30-domener og generiske helse-mål enn det som typisk observeres for HL. En slik skjev fordeling i mappingpopulasjonen kan medføre risiko for systematisk bias ved anvendelse på HL-pasienter, særlig knyttet til overvektning av smerte og funksjonstap som er mer karakteristisk for myelomatose enn for HL.
- Takeda påpekte at populasjonen i Meunier var betydelig eldre enn HD21-populasjonen, noe DMP anerkjenner som en svakhet. Imidlertid er den gjennomsnittlige alderen i Young-populasjonen 68 år og for myelomatosepasientene er median alder rett over 70 år. Til sammenligning ligger median alder for populasjonen i Meunier mellom 55 og 64 år. DMP vurderer derfor at svakhetene knyttet til aldersforskjellen mellom populasjonen som mappingalgoritmen er utviklet i og HD21-populasjonen, ikke er mindre ved bruk av Young enn ved bruk av Meunier.
- Young et al. algoritmen mapper til EQ-5D-3L. Ettersom DMPs gjeldende retningslinjer bygger på bruk av EQ-5D-5L, og norske normdata kun foreligger for denne versjonen, vurderer DMP at mapping til EQ-5D-5L bør benyttes der dette er mulig.

Samlet sett vurderer DMP derfor at algoritmen fra Meunier et al. er det mest hensiktsmessige og metodisk forsvarlige valget for HL-populasjonen, samt i samsvar med overgangen til EQ-5D-5L i DMP sine gjeldende retningslinjer. DMP har ikke identifisert andre relevante algoritmer for mapping til EQ-5D-5L enn Meunier et al., men presiserte ovenfor Takeda at dersom de identifiserer en alternativ algoritme som mapper til 5L ved bruk av norsk tariff som er bedre egnet, kan denne benyttes, forutsatt at valget begrunnes.

Resultater

Behandlingsspesifikke versus behandlingsuavhengige nyttevekter

Ifølge DMPs retningslinjer bør behandlingsspesifikke nyttevekter ha en tydelig klinisk forklaring, og eventuelle forskjeller bør være dokumentert gjennom kliniske studier. DMP vurderer at de behandlingsspesifikke nyttevektene i den innsendte dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig begrunnet. Dette skyldes særlig at HD21-studien er en åpen studie, og dermed ikke egnet til å dokumentere forskjeller mellom behandlingsarmene. Det vil ikke være mulig å kvantifisere hvor stor andel av

forskjellen i behandlingseffekt som kan knyttes til pasientenes forventning av en behandlingseffekt versus den faktiske behandlingseffekten.

Videre viser dokumentasjonen at nyttevektene basert på EQ-5D-5L er estimert høyere for eBEACOPP-armen sammenlignet med BrECADD armen (av behandling), mens det motsatte observeres ved bruk av EQ-5D-3L-baserte nyttevekter. Denne inkonsistensen indikerer at forskjellene sannsynligvis skyldes tilfeldig variasjon, snarere enn en reell behandlingseffekt. Videre viser analyseresultatene som inkluderer behandling som en interaksjon ingen statistisk signifikant forskjell. Dette understøtter at resultatene ikke er tilstrekkelig robuste til å gi et overbevisende statistisk grunnlag for bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter.

På bakgrunn av dette vurderer DMP, at modellen hvor nyttevektene estimeres uavhengig av behandling er den mest hensiktsmessige tilnærmingen. DMP velger derfor i egen hovedanalyse å benytte nyttevektene som ikke er avhengig av behandling, som kun bruker progresjonsstatus og av/på behandling før progresjon som uavhengig variabel.

Nytteverdi avhengig av på/av behandling

Nytteverdiene knyttet til henholdsvis før og etter behandling (PF-stadiet) vurderes av DMP som hensiktsmessig, på lik linje som Takeda. Vurderingen er basert på både kliniske plausibilitet og statistisk signifikante resultater.

Nytteverdi for PF, PD og kurasjon

Den innsendte modellen antar at kurerte pasienter (PF-stadiet) oppnår en nytteverdi tilsvarende den generelle befolkningen direkte ved det antatte kureringstidspunkt (5 år). Samtidig argumenterer Takeda for at pasientene, som følge av senskader og andre langtidskonsekvenser etter behandling med eBEACOPP og BrECADD, har en vedvarende dobbel mortalitetsrate sammenlignet med den generelle befolkningen. DMP vurderer at disse argumentene er inkonsistente. Dersom pasientene antas å ha vedvarende helsemessige konsekvenser som påvirker overlevelsen, er det også plausibelt at disse konsekvensene kan påvirke livskvaliteten. DMP endret imidlertid mortalitetsantagelsen i sin hovedanalyse, til en 10 % økning (som også beskrevet i kapittel 3.6.1.2), og DMP er derfor også enig i at nyttevektene over tid kan forventes å normalisere seg og nærme seg nivået i den generelle befolkningen etter kurasjon. Hvor raskt og på hvilket tidspunkt for dette er imidlertid svært usikkert.

DMP vurderer videre at det er knyttet betydelig usikkerhet til nytteverdiene for PD-stadiet. Antallet PD-hendelser i studien var lavt, noe som resulterte i et begrenset datagrunnlag for estimering av nytteverdier etter progresjon (n=18). Resultatene fra regresjonsmodellen knyttet til EQ-5D-5L nytteverdier, både avhengig og uavhengig av behandling, viser at forskjellen mellom nytteverdien før og etter progresjon ikke er statistisk signifikant. Videre vises det ingen trend som støtter en lavere livskvalitet for pasienter med progrediert sykdom. Tvert imot ser det ikke ut til å være noen forskjell i livskvaliteten mellom progresjonsfrie og progredierte pasienter (se Figur 27, Appendiks 2). DMP vurderer imidlertid at livskvaliteten de første månedene etter progresjon sannsynligvis vil være lavere enn i PF-stadiet, da pasientene mottar intensiv påfølgende behandling som forventes å ha en negativ innvirkning på livskvaliteten. Videre anses det sannsynlig at pasienter som oppnår langvarig remisjon etter påfølgende behandling over tid vil oppnå en livskvalitet som nærmer seg nivået i den generelle befolkningen. Samtidig kan seneffekter av den intensive påfølgende behandlingen, som fatigue og andre langtidseffekter, ha en varig innvirkning på livskvaliteten.

Basert på det lave antallet progresjonshendelser, den begrensede observerte forskjellen mellom PF- og PD-nytteverdiene, samt den betydelige usikkerheten rundt estimatene, vurderer DMP at nytteverdien som er benyttet for PD-stadiet i den innsendte modellen er forbundet med betydelig usikkerhet. DMP anerkjenner at datagrunnlaget for PD er begrenset, og at analysen har lav statistisk styrke til å påvise eventuelle forskjeller. Generelt vurderer DMP at analysen ikke gir tilstrekkelig

evidens for en vedvarende forskjell mellom nytteverdiene før og etter progresjon. Dette avviker fra Takeda sin innsende modell, som legger til grunn at nytteverdien i PD-stadiet etter behandling (ca. uke 6) er 0,02 QALY lavere enn i PF-stadiet fram til antatt kurasjonstidspunkt. Etter antatt kurasjonstidspunkt for PF-stadiet (år 5) er nytteverdien i PD, som i Takeda sin analyse ikke har noe kurasjonstidspunkt, 0,20 QALY lavere enn i PF, og denne forskjellen modelleres ut hele tidshorisonten (70 år). DMP vurderer at dette fører til en betydelig overestimering av effekten for BrECADD-armen som ikke er støttet av klinisk evidens eller HD21-data.

I samsvar med vurderingen i kapittel 3.6.1.3, HD21-data og rekrutterte medisinske fageksperter modellerer DMP derfor et kurasjonstidspunkt også for progredierte pasienter, da livskvaliteten for pasienter i langvarig remisjon antas å nærme seg nivået i den generelle befolkningen over tid. Kurasjonstidspunktet for PD-pasienter er satt til år 10 og DMP bruker nyttevekter for den generelle befolkningen fra det tidspunktet og utover. DMP legger i hovedanalysen til grunn den samme nytteverdien for PD før kurasjon som Takeda.

Scenarioanalyser

For å belyse usikkerheten knyttet til valg av kurasjonstidspunkt og PD-nytteverdi, har DMP gjennomført scenarioanalyser. I en av scenarioanalysene (scenarioanalyse 2, beskrevet i kapittel 3.6.1.3) vurderes alternative kurasjonstidspunkter for PF-stadiet (år 10) og PD-stadiet (år 15). I tillegg benyttes også alternative nytteverdier for PD-stadiet i denne scenarioanalysen. Dette er basert på at den innsendte modellen ikke skiller mellom nytteverdien for pasienter som er på behandling og de som er av behandling i PD-stadiet, slik det gjøres i PF-stadiet. DMP vurderer at det finnes et klart klinisk skille mellom det å være på behandling og det å være av behandling, noe som også har vist å ha en direkte innvirkning på pasientens livskvalitet. Scenarioanalyse 2 reflekterer dette ved å bruke PD-nytteverdien for alle pasienter som progredierer fram til år 2, som representerer et tilnærmet gjennomsnitt til perioden «på behandling» (påfølgende behandling). Deretter benyttes nytteverdien for PF av behandling, som representerer perioden «av behandling», fram til antatt kurasjonstidspunkt. DMP understreker at dette er en forenkling og fungerer som en pragmatisk tilnærming for å representere en gradvis kurasjonsprosess, både av og på behandling, innenfor modellens struktur.

Variabel i modell

DMP bemerker at variabelen «non-cured age» inkludert i den innsendte modellen, er beregnet ved å øke startalderen for pasienter ved progresjon med gjennomsnittlig tid til progresjon i HD21-studien (2,71 år). Denne justeringen var ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen fra Takeda, og DMP måtte selv avdekke at og hvordan den var implementert i modellen. Takeda har heller ikke gitt noen begrunnelse for bruken av denne variabelen. DMP vurderer at justeringen er metodisk lite begrunnet, og ser ingen klinisk eller analytisk verdi i denne tilpasningen. Modellen er derfor endret til å bruke gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart, som er 33,5 år.

Konklusjon

DMP legger til grunn nyttevekter uavhengig av behandling, basert på EQ-5D-5L verdiene mappet ved bruk av Meunier et al. algoritmen i egen hovedanalyse. Videre vurderer DMP at det er betydelig usikkerhet knyttet til nyttevektene for PD-stadiet og kurasjon-stadiet. DMP legger imidlertid til grunn det samme som Takeda, men bemerker at dette er svært usikkert og trolig resulterer i en overestimering av behandlingseffekt for BrECADD-armen, i samsvar med HD21-data. DMP gjennomfører en scenarioanalyse med alternative nytteverdier for PD-stadiet, videre beskrevet i kapittel 4.

Uønskede hendelser

DMP legger til grunn nyttetap knyttet til uønskede hendelser, på lik linje som Takeda, uten å ha vurdert dette inngående da dette har begrenset påvirkning på den totale QALY-gevinsten i begge armer.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger til grunn nyttevekter som er mappet til EQ-5D-5L basert på Meunier et al. algoritmen, og endrer til nyttevekter som er uavhengig av behandling. I tillegg vurderer DMP at modellering og tilknyttet nytteverdi for kurasjon og PD-stadiet er veldig usikkert, og utfører en scenarioanalyse med alternative nyttevekter for å belyse dette (scenarioanalyse 2).

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Takeda sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. DMP har imidlertid oppdatert til riktig justering for mva. i den innsendte modellen, fra 20 % i Takeda sin analyse til 25 % i DMP sin analyse. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Takeda har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av BrECADD og eBEACOPP. Flere av legemidlene i tabellen har konfidensielle, fremforhandlede priser som avviker fra de som er presentert her.

Legemidlene i den innsendte modellen gis intravenøst og oralt, og er dosert basert på vekt eller kroppsoverflate (Kapittel 3.3). Takeda antar svinn for alle legemidlene inkludert i analysen.

Tabell 21. Legemiddelkostnader per pasient for intervensjon og komparator i DMP sin hovedanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.

	Behandling	Dosering	Adminis- trasjon syklus	Kostnad (NOK)	Relativ dose- intensit et (RDI)	Gjennoms nittlig syklus	Kostnad per pasient (NOK)
PET-guided BrECADD	Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg, IV	1	30 208	99.11%	64.9% receiving 4 cycles (PET- negative), 35.1% receiving 6 cycles (PET- positive)	451 499
	Etoposide	150 mg/m ² , IV	3	145	99.15%		
	Doxorubicin	40 mg/m ² , IV	1	116	99.10%		
	Cyclophosphamide	1250mg/m ² , IV	1	101	99.32%		
	Dacarbazine	250mg/m ² , IV	2	692	99.04%		
	Deksametason	40 mg PO	4	318	99.98%		
PET guided eBEACOPP	Bleomycin	10000 IE/m ² , IV	1	590	92.15%	64.8% receiving 4 cycles (PET- negative), 35.2% receiving 6 cycles (PET- positive)	31 871*
	Etoposid	200 mg/m ² , IV	3	145	99.10%		
	Doksorubicin	35 mg/m ² , IV	1	116	99.11%		
	Cyclofosfamid	1250 mg/m ² , IV	1	101	99.32%		
	Vincristin	1.4 mg/m ² , IV	1	406	93.02%		
	Dacarbazin*	250mg/m ² , IV	2	692	99.04%		
	Prednison	40 mg/m ² , PO	14	69	98.43%		

*Opprinnelig prokarbazin i Takeda sin analyse. Kostnader knyttet til prokarbazin endres til dacarbazin i DMP sin hovedanalyse. Kostnadene per pasient er basert på Dacarbazine i tabellen.

DMPs vurdering

Kostnadene for legemidlene er lagt inn på riktig prisnivå og basert på maksimal AUP uten mva. DMP oppdaterer modellen til en justering på 25 % mva., i motsetning til 20 % som er brukt i Takedas analyse.

For prokarbazin finner DMP ingen legemiddelpriser, da dette legemidlet kun er tilgjengelig på registreringsfritak i Norge. I norsk klinisk praksis benyttes imidlertid dakarbazin fremfor prokabazin, og DMP legger derfor kostnaden for dakarbazin (eBEACOPDac) til grunn i modellen.

Legemiddelkostnadene i modellen er beregnet med utgangspunkt i doseregime per legemiddel, pasientens vekt eller kroppsoverflate, RDI og antatt svinn.

DMP inkluderer svinn i hovedanalysen i tråd med Takeda sin analyse.

Som beskrevet i kapittel 3.4.3 og 3.5.3, legger DMP til grunn samme RDI for begge behandlingsarmene som Takeda i sin analyse. Vekt og kroppsareal er vurdert i kapittel 3.3.

N-AVD behandlingskostnader

Behandlingslandskapet er i endring, og oppdaterte europeiske retningslinjer samt nylig beslutning om innføring av N-AVD i Beslutningsforum tilsier at behandlingspraksis fremover kan forskyves i retning av N-AVD fremfor eBEACOPP/eBEACOPDac hos norske pasienter dersom BrECADD ikke er tilgjengelig. DMP beregner derfor legemiddelkostnad per pasient for N-AVD. Årskostnaden er beregnet ut fra en dosering på 240 mg (30 687 NOK uten mva.), administrert som infusjon hver 2. uke, over

totalt seks behandlingssykluser på 28 dager per syklus, i henhold til preparatomtalen.

Behandlingskostnaden for N-AVD er beregnet til 368 248 NOK per pasient, basert på maks AUP uten mva.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men justerer kostnadene ved å endre fra prokarbazin til dakarbazin i komparatorarmen i modellen.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Samtidig behandling

Støttebehandling med vekstfaktorer og blodtransfusjoner fra HD21-studien ble inkludert som samtidig behandling i den innsende helseøkonomiske modellen fra Takeda. Kostnadene beregnet per behandlingssyklus under førstelinjebehandling og tilhørende antagelser er presentert i Tabell 22.

Tabell 22. Samtidig behandling i den innsende helseøkonomiske modellen. Basert på HD21-studien.

Behandling	Dose (mg)	Administrasjon per syklus	Andel BrECADD	Andel eBEACOPP	Kostnad per pakke (NOK)	Kostnad per syklus (NOK)
Filgrastim	0,4 mg	28	4.3 %	5.5 %	397	14 112
Pegfilgrastim	6 mg	1	76.2 %	74.9 %	7 975	4 785

Etterfølgende behandling

Takeda tar i sin modell utgangspunkt i HD21 og antar at pasientene vil motta etterfølgende behandling. Prosentandelen pasienter som antas å motta de respektive etterfølgende behandlingene er summert i Tabell 23. Kostnader relatert til etterfølgende behandling er modellert basert på tilførende frekvens og kostnad. Tabell 24 oppsummerer kostnadene for etterfølgende behandling som inngår i analysen.

Tabell 23. Prosentandeler som mottar etterfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Etterfølgende behandling	BrECADD	eBEACOPP
Kjemoterapi	147%	170%
ASCT	59%	75%
AlloSCT	10%	6%
Nivolumab	14%	3%
Pembrolizumab	10%	7%
Brentuximab vedotin	12%	27%
Bendamustine	2%	1%

Tabell 24. Kostnader relatert til etterfølgende behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Legemidler	Legemiddel-kostnad per syklus	Sykluser	Totale kostnader	Kilde
Kjemoterapi	-	2	22 820	Antatt at IGEV er mest brukt i norsk klinisk praksis
ASCT	-	-	289 853	DRG-kode 481A: Annen stamcelletransplantasjon. ISF 2025
AlloSCT	-	-	1 352 138	DRG-kode 481B: Allogen stamcelletransplantasjon >17 år. ISF 2025
Nivolumab	kr 30 687	8	245 499	TA462 - nivolumab in R/R HL; 13 sykluser (median 10–17) - antatt 8 sykluser
Pembrolizumab	kr 65 251	8	522 007	200mg per syklus (median 9–12 sykluser) - antatt 8 sykluser
Brentuximab vedotin	kr 90 624	8	724 996	Brentuximab vedotin in R/R HL post-ASCT - antatt 8 sykluser
Bendamustine	kr 5 013	6	30 078	Antatt 6 sykluser
Radiation	-	-	7 022	Antatt å være det samme som kostnaden for PET-styrt eBEACOPP-stråleterapi

DMPs vurdering

DMP endrer kostnaden knyttet til ASCT til 500 000 NOK, i samsvar med en tidligere metodevurdering, der kostnaden knyttet til DRG-koden ble vurdert å være for lav (31). DMP vurderer at de resterende kostnadene knyttet til samtidig behandling og etterfølgende behandling er rimelig og legger til grunn det samme som Takeda, men har ikke vurdert disse inngående. Disse godtas i denne vurderingen, men er ikke validert til bruk i andre metodevurderinger.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, og vurderer ikke dette videre ettersom det ikke er betydelig for resultatene. Kostnaden for ASCT justeres opp til 500 000 NOK.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er inkludert som en engangskostnad per intravenøse administrering. Kostnaden for en intravenøs infusjon er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase (3 778 NOK), basert på administrasjonsfrekvensen for de ulike legemidlene (32). Det er ikke antatt noen administrasjonskostnader knyttet til oral administrering.

DMPs vurdering

DMP vurderer at administrasjonskostnader knyttet til Takeda sin grunnanalyse er hensiktsmessig og i samsvar med DMPs retningslinjer, og legger til grunn det samme som Takeda i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Takeda, men oppdaterer enhetskostnaden til 2025-verdi (V1.7).

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Enhetskostnader assosiert med håndtering av uønskede hendelser i den innsende modellen er hentet fra diagnose-relaterte grupper (DRG) (33). Takeda beregner kostnadene per pasient knyttet til uønskede hendelser ved å multiplisere sannsynligheten for hver enkelt hendelse med tilsvarende antatt engangskostnad (appendiks 3), og deretter summert mellom behandlingsarm. Appendiks 3 viser engangskostnadene antatt av Takeda i deres analyse. Kostnader ble modellert som en engangskostnad ved starten av modellen. Totalkostnadene per behandlingsarm er presentert i Tabell 25.

Tabell 25. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Behandling	Totale kostnader uønskede hendelser
BrECADD	17 093
eBEACOPP	27 586

DMPs vurdering

Kostnadsestimatene for uønskede hendelser vurderes som rimelige, men er ikke vurdert inngående. DMP legger til grunn det samme som Takeda, men er ikke validert til bruk i andre metodevurderinger.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Takeda.

3.7.5 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

Kostnader knyttet til monitorering og oppfølging er implementert i den innsendte helseøkonomiske modellen, differensiert basert på stadiet før og etter progresjon. Kostnadene er basert på innspill fra

medisinske fageksperter konsultert av Takeda, samt ESMO-retningslinjer (5). Kostnadene vedvarer frem til antatt kurasjon, og ingen kostnader relatert til monitorering og oppfølging påløper etter dette tidspunktet i PF-stadiet. Kostnadene knyttet til monitorering og oppfølging for PD-stadiet påløper ut tidshorisonten. Kostnadene er presentert i Tabell 26, samt antatt prosentandeler og frekvens er presentert i Appendiks 3.

Tabell 26. Kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i den innsende helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Behandling	Kostnad (NOK)	Kilde
Blodprøve	145	Enhetskostnader V1.6 (32)
Konsultasjon	3 972	ISF 2025, DRG 916O: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (33)
CT-skanning	8 250	CT pakke tre regioner (34)
PET-skanning	22 000	PET/CT FDG (34)

DMPs vurdering

DMP endrer kostnaden knyttet til konsultasjon til 873 NOK (legebesøk – Spesialist (unntatt i allmennmedisin)), basert på DMP sin enhetskostnadsdatabase (32). Videre legger DMP til grunn samme kostnader knyttet til monitorering og oppfølging som Takeda, men DMP har ikke vurdert disse inngående. Disse godtas i denne vurderingen, men er ikke validert til bruk i andre metodevurderinger.

DMP vurderer det som rimelig at kostnader knyttet til monitorering og oppfølging avsluttes for pasienter som antas å være kurert, og legger til grunn samme antagelse som Takeda i sin hovedanalyse. Siden Takeda antar ingen kurasjon for pasienter som progredierer i den innsendte modellen, påløper kostnader knyttet til monitorering og oppfølging gjennom hele tidshorisonten for denne gruppen. DMP vurderer denne antagelsen som urimelig, i samsvar med vurderingen i kapittel 3.6.1.3, der pasienter som progredierer også kan bli kurert i DMPs hovedanalyse. De rekrutterte medisinske fagekspertene anslår at oppfølging for pasienter som blir kurert etter progresjon varer i minst 5 år, men at enkelte pasienter kan ha behov for livslang oppfølging. Siden progresjon skjer over en periode på 10 år, benytter DMP et gjennomsnittlig oppfølgingstidspunkt som reflekterer variasjonen i når pasientene går inn i progrediert stadium i modellen. Basert på tilbakemelding fra fagekspertene vurderes det at majoriteten av pasientene som vil progrediere, har gjort dette innen år 5. Ved å legge til 10 års oppfølgingskostnader fra dette tidspunktet, anslås et tilnærmet gjennomsnitt som også tar høyde for behovet for livslang oppfølging hos enkelte. I DMPs hovedanalyse påløper derfor kostnadene for monitorering og oppfølging i 15 år for pasienter som progredierer.

DMP vurderer imidlertid at frekvensen av konsultasjoner, blodprøver, CT-skanning og PET-skanning per år trolig er satt noe høyt for pasienter med progresjon i den innsendte modellen. For eksempel så vurderes det som lite rimelig at pasienter som har progrediert i gjennomsnitt skal ha 10 årlige konsultasjoner og blodprøver helt fram til år 15 i modellen. For PF-stadiet modellerer Takeda en reduksjon i frekvensen knyttet til ressursbruken over tid etter behandling, noe DMP også mener ville vært rimelig å legge til grunn for PD-stadiet. DMP legger likevel til grunn samme forutsetning til som Takeda i denne saken, men vurderer at dette bidrar til å overestimere kostnadsforskjellen mellom behandlingsarmene, til fordel for BrECADD.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, men modellerer kostnader knyttet til monitorering og oppfølging for pasienter som har progrediert og antas å være kurert over en periode på 15 år. I tillegg endres kostnaden per konsultasjon til 873 NOK.

3.7.6 Øvrige kostnader**Innsendt dokumentasjon***Kostnader knyttet til radioterapi før progresjon*

Den innsendte helseøkonomiske modellen modellerer kostnader knyttet til strålebehandling hos et utvalg pasienter som ikke opplevde progresjon. Prosentandelene for pasienter som mottok strålebehandling er hentet fra HD21-studien, og utgjør henholdsvis 12 % i BrECADD-armen og 13,8 % i eBEACOPP-armen. De tilhørende kostnadene er oppsummert i Tabell 16.

Tabell 27. Radioterapikostnader i den innsendte helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Radioterapi	Kostnad	Kilde
Forberedelse til enkel stråleterapi med bildediagnostikk og dosimetri	kr 15 072	ISF2025, DRG-code 850C: Poliklinisk kontakt for simulering og annen enklere planlegging av stråleterapi (33)
Utføre en behandlingsfraksjon på en megavoltmaskin	kr 2 068	ISF2025, DRG-code 851R: Poliklinisk ekstern strålebehandling ved kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev (33)

Kostnader knyttet til fertilitetsbevaring, lagring og behandling

Kostnader knyttet til fertilitetsbehandling i den innsendte helseøkonomiske modellen deles inn i perioder før og etter behandling, ettersom fertilitetsbehandling forekommer i begge. Kostnadene før behandling ble påløpt som en engangskostnad ved starten av modellen. Kostnadene etter behandling antar en 4-års lagringskostnad (påløper i 4 år).

Før behandling er det lagt til grunn kostnader knyttet til fertilitetsvurdering, frysing av egg, frysing av sæd og årlig lagring, presentert i Tabell 26. Kostnadene er hentet fra private klinikker (35-38). Takeda antar at alle kvinner som mottar eBEACOPP får frysing av egg, mens ingen av kvinnene mottar dette i BrECADD-armen, beskrevet i kapittel 3.6.1.4. Alle menn i begge armer antas å fryse ned sæd.

Tabell 28. Kostnader knyttet til fertilitetsbevaring og lagring før behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Kostnad (NOK)	Frekvens
Fertilitetsvurdering	4 043	Per pasient
Frysing av egg	31 275	Per syklus
Frysing av sæd	5 000	Per pasient
Årlig lagring (etter første år)	3 300	Per år

Etter behandling er det antatt assistert reproduksjon for pasienter som ønsker å få barn. Kostnader knyttet til dette er IVF og ICSI presentert i Tabell 29, hentet fra privat klinikk, og prosentandelene som antas å få disse kostnadene er vist i Tabell 15. Det er antatt at det kreves fire forsøk per pasient som får IVF.

Tabell 29. Kostnader knyttet til fertilitetsbevaring og assistert reproduksjon etter behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen (Kilde: innsendt dokumentasjon).

	Kostnad (NOK)	Frekvens
IVF	46 988	Per forsøk
ICSI	52 280	Per forsøk
IVF-pakkeløsninger for >40 år	93 978	3 forsøk
ICSI-pakkeløsning for >40 år	103 500	3 forsøk
Gjennomsnittskostnad brukt i den innsendte modellen	148 373	4 forsøk

Transportkostnader og kostnader knyttet til fritid

Kostnader knyttet til transport og fritid er ikke inkludert i den innsendte helseøkonomiske modellen.

DMPs vurdering

Radioterapi

DMP vurderer at kostnadene knyttet til radioterapi før progresjon har liten innvirkning på resultatene. DMP har derfor ikke vurdert disse inngående og legger til grunn det samme som Takeda. DMP påpeker imidlertid at dette ikke er validert til bruk i andre metodevurderinger.

Fertilitetsbevaring, lagring og behandling

DMP legger til grunn det samme kostnader knyttet til fertilitetsbevaring og assistert reproduksjon som Takeda, men har ikke vurdert dette inngående. Disse godtas i denne vurderingen, men er ikke validert til bruk i andre metodevurderinger.

Ved IVF eller ICSI dekkes inntil tre forsøk av det offentlige per fødsel (39). DMP endrer derfor til et gjennomsnittlig antall på tre forsøk i hovedanalysen. Kostnaden er beregnet som et gjennomsnitt av pakkeløsningene for tre forsøk med henholdsvis IVF og ICSI, basert på Tabell 29 (98 739 NOK).

Transport og fritid

I samsvar med Takeda, legger ikke DMP til grunn transportkostnader eller kostnader knyttet til fritid, da dette har liten innvirkning på resultatene.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Takeda, men endrer det gjennomsnittlige antallet IVF-forsøk per pasient fra fire til tre.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	BrECADD	eBEACOPP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	736 374	490 257	246 117
Totale QALYs	16,92	16,69	0,22
Totale leveår	20,78	20,73	0,05
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 109 570		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	5 210 092		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Det antas ingen forskjell i OS mellom behandlingsarmene
- Justerte generelle mortalitetsrater med en SMR på 1,1
- Det modelleres at også pasienter som opplever tilbakefall kan bli kurert etter år 10
- Takeda sin implementering av «non-cure-age»-tilnærming i modellen fjernes
- Nyttevekter mappet til EQ-5D-5L basert på algoritmen presentert i Meunier et al.
- Nyttevekter modelleres uavhengig av behandling
- Enhetskostnadene oppdateres til 2025-verdi (V1.7)
- Endret til riktig justering for mva.
- Kostnader knyttet til prokarbazin endres til kostnader for dakarbazin i komparatorarmen i modellen
- Kostnad for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) endres til 500 000 NOK
- Kostnad for en konsultasjon endres til 873 NOK
- Kostnader til monitorering og oppfølging for pasienter som progredierer avsluttes etter 15 år, som et gjennomsnittlig antatt estimat
- Det antas at 90 % (ikke 0%) av pasientene som behandles med BrECADD vil få fertilitetsbevarende behandling
- Gjennomsnittlig antall IVF-forsøk som kreves endres fra fire til tre

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

Tabell 31. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Takeda sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Takeda sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring)	IKER (± endring) (NOK)
Resultat i Takeda sin grunnanalyse				Δ QALY: 0,22 Δ Kostnader: 246 117	1 109 570
Framskrivning av OS for BrECADD	Weibull	Tilsvarende OS ekstrapoleringskurve for eBEACOPP-armen	3.6.1.2	Δ QALY: 0,19 (- 0,03) Δ Kostnader: 241 647 (-4 470)	1 279 991 (+170 421)
Justerte generelle mortalitetsrater med en SMR	SMR = 2	SMR = 1,1	3.6.1.2	Δ QALY: 0,24 (+0,02) Δ Kostnader: 242 701 (+3 416)	1 017 241 (- 92 330)
Kurasjonstidspunkt for pasienter som har progrediert	Antar ingen kurasjon for pasienter som progredierer	Antar at pasienter blir kurert ved år 10	3.6.1.3	Δ QALY: 0,14 (-0,08) Δ Kostnader: 246 117 (0)	1 704 588 (+ 595 018)
Variabel «non-cured-age» i modellen til Takeda	Med	Uten	3.6.3	Δ QALY: 0,22 (-0,004) Δ Kostnader: 246 117 (0)	1 128 264 (+ 18 694)
Mappingtilnærming + Nyttevekter	Young et al. + Nyttevekter avhengig av behandling	Meunier et al + Nyttevekter uavhengig av behandling	3.6.3	Δ QALY: 0,16 (- 0,06) Δ Kostnader: 246 117 (0)	1 534 374 (+ 424 804)
Enhetskostnader Justering for mva. Kostnad knyttet til komparatorarm	Versjon 1.6 20 % Prokarbazin	Versjon 1.7 25 % Dakarbazin	3.7	Δ QALY: 0,22 (0) Δ Kostnader: 270 931 (+ 24 815)	1 245 510 (+ 135 940)
Kostnad for ASCT	289 853	500 000	3.7.2	Δ QALY: 0,22 (0) Δ Kostnader: 239 400 (- 6 717)	1 079 288 (- 30 282)
Kostnad knyttet til konsultasjon	3 972 NOK	873 NOK	3.7.5	Δ QALY: 0,22 (0) Δ Kostnader: 267 635 (+ 21 518)	1 206 581 (+ 97 011)
Påløpende kostnader knyttet	Livstid	15 år	3.7.5	Δ QALY: 0,22 (0)	1 251 635 (+ 142 065)

til monitorering og oppfølging				Δ Kostnader: kr 277 629 (+ 31 512)	
Forventet fertilitetsbevarende behandling for BrECADD	0 %	90 %	3.7.6	Δ QALY: 0,22 (0) Δ Kostnader: 257 545 (+ 11 428)	1 161 090 (+ 51 520)
Gjennomsnittlig antall IVF-forsøk som kreves	4	3	3.7.6	Δ QALY: 0,22 (0) Δ Kostnader: 257 391 (+ 11 274)	1 160 395 (+ 50 825)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	BrECADD	eBEACOPP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	697 024	365 428	331 597
Totale QALYs	18,12	18,09	0,03
Totale leveår	21,79	21,79	0,00
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	10 931 005		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-		

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om BrECADD skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser. DMP påpeker imidlertid at en begrensning ved IKER oppstår når den inkrementelle effektgevinsten er svært liten og nærmer seg null, da blir IKER svært sensitiv for små endringer i effekt. Dette kan føre til høye og ustabile IKER-estimer, noe som begrenser den praktiske tolkningen av kostnadseffektiviteten.

Tabell 33: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	Δ QALY, Δ Kostnader ($\pm$ endring fra hovedanalyse)	IKER ($\pm$ endring fra hovedanalyse) (NOK)
Resultat i DMPs hovedanalyse				Δ QALY: 0,03 Δ Kostnader: 331 597	10 931 005
1	Kureringstidspunkt	Kureringstids- punkt PF år 5 Kureringstids- punkt PD år 10	Kureringstids- punkt PF år 3 Kureringstids- punkt PD år 6	Δ QALY: 0,02 Δ Kostnader: 331 475	17 851 048 (+6 920 043)
2	Kureringstidspunkt og nytteverdi for PD- stadiet	Kureringstids- punkt PF år 5 Kureringstids- punkt PD år 10 Nyttevekt estimert for PD fram til kureringstids- punkt	Kureringstids- punkt PF år 10 Kureringstids- punkt PD år 15 Nyttevekter PD- stadium: 2 år med PD- nytteverdi PF-nytteverdi av behandling fram til antatt kurasjons- tidspunkt	Δ QALY: 0,02 Δ Kostnader: 331 735	14 997 125 (+ 4 066 120)
3	Forskjell i OS mellom behandlingsarmene	Ingen	Totalt ekstra 0,05 LY for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP	Δ QALY: 0,08 Δ Kostnader: 333 785	4 122 288 (-6 808 717)

Beskrivelse av scenarioanalyser:**1. Kureringstidspunkt:**

Scenarioanalyse 1 baseres på anslag fra de medisinske fagekspertene, som anslår at omtrent 75 % av pasientene som vil progredierte har fått tilbakefall allerede ved år 3. I denne analysen settes år 3 som et tilnærmet gjennomsnitt for kurasjon for pasienter i PF-stadiet. For pasienter i PD-stadiet anslås kurasjonen å skje tre år senere, altså ved år 6.

2. Nytteverdier for PD:

Denne scenarioanalysen er basert på observerte livskvalitetsdata fra HD21, som viser ingen forskjell i livskvalitet mellom PF-stadiet og PD-stadiet etter avsluttet behandling og derfor usikkerhet til PD-nytteverdien i DMP sin hovedanalyse. I denne scenarioanalysen antas det at nyttevekten vil være den samme som PD-nyttevekten for pasienter som progredierer de første to årene i modellen, tilnærmet nytteverdi «på behandling». Etter dette vil PF-nyttevekten som tilsvare «av behandling» benyttes fram til kurasjonstidspunktet for PD-stadiet, som representerer antatt nytteverdi etter behandling, men før kurasjon. Kurasjonstidspunktet i denne scenarioanalysen er satt til år 10, basert på observerte livskvalitetsdata for PF-stadiet, som viser en stabil utvikling fram til år 5. DMP antar at livskvaliteten vil normalisere seg ved år 10, som et tilnærmet gjennomsnitt. For pasienter som progredierer, og som opplever

påvirkning fra etterfølgende behandling, er kurasjonstidspunktet satt til 5 år etter, dvs. totalt år 15.

3. Totaloverlevelse:

For å belyse usikkerheten rundt modelleringen av OS over tid utfører DMP en scenarioanalyse, basert på Takeda sin tilnærming, som modellerer en OS-gevinst for BrECADD sammenlignet med eBEACOPP over hele tidsperioden, tilsvarende totalt 0,05 ekstra leveår.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

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

Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	33
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	43,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	40,13
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	3,77

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 4 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for Adcetris sammenlignet med eBEACOPP, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

11 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Det foreligger betydelig usikkerhet knyttet til analysen, og DMP vurderer at IKER sannsynligvis er underestimert i hovedanalysen. Denne usikkerheten er særlig knyttet til den marginale effektfordelen ved BrECADD, som resulterer i en svært liten QALY-gevinst. En begrensning ved bruk av IKER oppstår når den inkrementelle effektfordelen er svært liten og nærmer seg null, da blir estimatet svært sensitivt for små endringer i effekt. Dette kan gi høye og ustabile IKER-estimer, noe som begrenser den praktiske tolkningen av kostnadseffektiviteten. DMP påpeker at det derfor er hensiktsmessig å vurdere IKER sammen med absolutte forskjeller i kostnader og effekt samt usikkerheten i estimatene.

DMP har utført tre scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

- Scenarioanalyse 1:
Kureringstidspunktet for PF- og PD-stadiene ble satt tidligere enn i hovedanalysen (3 år for PF-stadiet og 6 år for PD-stadiet). Dette resulterte i en økning i IKER med 7 millioner NOK per QALY sammenlignet med hovedanalysen.
- Scenarioanalyse 2:
Kureringstidspunktet for PF- og PD-stadiene satt senere enn i hovedanalysen (10 og 15 år for hhv. PF- og PD-stadiet). Alternative nyttevekter ble i tillegg benyttet for PD-stadiet. Dette resulterte i en økning i IKER med 4 millioner NOK per QALY sammenlignet med hovedanalysen.
- Scenarioanalyse 3:
Det ble modellert en liten effektfordel av BrECADD på OS over hele tidsperioden (totalt 0,05 leveår). Dette er basert på en teoretisk mulig, men svært usikker sammenheng mellom PFS og OS, og resulterte i en reduksjon i IKER med 7 millioner NOK per QALY sammenlignet med hovedanalysen.

Resultatene fra DMPs scenarioanalyser viser at IKER varierer betydelig, fra om lag 4 til 18 millioner NOK per QALY. DMP understreker at analysene er forbundet med betydelig usikkerhet, både med hensyn til metodiske tilnærminger og den estimerte relative effektførrelsen (total inkrementell QALY). Selv om DMP har valgt å legge hovedanalysen til grunn for vurderingen, presiseres at det ikke foreligger tilstrekkelig evidens som fullt ut understøtter denne og scenarioanalysene som presenteres vurderes også som plausible. Usikkerheten er et resultat av et omfattende antall antagelser og modelltilnærminger, hvilket gjør det utfordrende å fastslå hvilken analyse som gir det mest korrekte estimatet.

DMP vurderer at det kan finnes enkelte undergrupper av pasienter der behovet for BrECADD synes større enn i totalpopulasjonen, og hvor kostnad-nytte-forholdet potensielt kan avvike fra det som er estimert for hele indikasjonen. Selv om behandlingslandskapet er i endring, og N-AVD kan få økt betydning i klinisk praksis, utelukker dette ikke at enkelte pasientgrupper kan ha et særlig klinisk behov for BrECADD og større nytte av behandlingen enn totalpopulasjonen. Basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter vurderer DMP at BrECADD kan være av særlig klinisk betydning for pasienter med kontraindikasjoner mot immunterapi, spesielt dersom det samtidig er behov for å unngå behandling med eBEACOPP/eBEACOPDac. Videre vurderer DMP at pasientgrupper med spesifikke fertilitetsrelaterte utfordringer kan ha særlig nytte av BrECADD, herunder:

- i) kvinner med barneønske der det ikke er tid til fertilitetsbevarende tiltak, der BrECADD kan redusere behovet for invasive fertilitetsbevarende prosedyrer
- ii) menn som ikke kan gjennomføre sædbanking
- iii) pasienter med tidligere kjent fertilitetsproblematikk

Basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter vurderer DMP at disse undergruppene til sammen kan omfatte opptil 15 pasienter årlig.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med BrECADD ved tidligere ubehandlet avansert klassisk Hodgkin lymfom i Norge

Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer DMP at det er usikkerhet knyttet til det nøyaktige antallet pasienter som er aktuelle for behandling med BrECADD hvert år i norsk klinisk praksis. Fagekspertene har spilt inn at det til tross for at BrECADD har bedre sikkerhetsprofil og mindre toksisitet enn eBEACOPP fortsatt vil være vesentlig toksisitet knyttet til behandlingen. De vurderer allikevel at de aller fleste pasienter innenfor indikasjon (utbredt sykdom alder ≤60 år) vil være aktuelle for BrECADD. Enkelte spreke eldre over 60 år kan også være aktuelle for behandlingen.

Til sammen estimerer fagekspertene at om lag 60 pasienter under 60 år og 6-10 pasienter som er over 60 år, men i god form, vil være aktuelle for BrECADD årlig i norsk klinisk praksis. I tillegg kan det være enkelte pasienter med stadium IIA, som i dag behandles likt som pasienter med stadium IIB (eBEACOPDac), også vil være aktuelle for behandling med BrECADD ved en eventuell innføring. Det er usikkert hvor mange dette utgjør, men totalt sett vurderer fagekspertene at 80 pasienter årlig trolig kan være et godt estimat.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at opptil 80 nye pasienter årlig vil få behandling med BrECADD dersom Adcetris innføres til førstelinjebehandling, se Tabell 35. Dette anslaget er identisk med Takeda sitt anslag på 80 pasienter årlig.

Tabell 35. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger, basert på totalpopulasjonen.

	Ar 1	Ar 2	Ar 3	Ar 4	Ar 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BrECADD, dersom Adcetris blir innført	80	80	80	80	80
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med eBEACOPP/eBEACOPDac, dersom Adcetris blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med eBEACOPP/eBEACOPDac, dersom Adcetris IKKE blir innført	80	80	80	80	80

DMP bemerker at N-AVD er innført i Norge fra 24. august 2026, og at oppdaterte europeiske retningslinjer omtaler N-AVD som et mindre intensivt alternativ til BrECADD, også hos yngre pasienter. Dette kan på sikt påvirke behandlingslandskapet dersom BrECADD ikke innføres. Budsjettanalysen er likevel basert på sammenligning mot eBEACOPP/eBEACOPDac, ettersom dette var det mest relevante sammenligningsalternativet ved analysetidspunktet og fortsatt er i tråd med dagens norske retningslinjer.

DMP har vurdert at det finnes enkelte undergrupper av pasienter der behovet for BrECADD synes større, og hvor kostnad-nytte-forholdet potensielt kan skille seg fra totalpopulasjonen. De medisinske fagekspertene har fremhevet pasienter med kontraindikasjoner mot immunterapi som en viktig undergruppe. For disse pasientene kan BrECADD være et særlig relevant førstelinjealternativ, spesielt dersom man samtidig ønsker å unngå behandling med eBEACOPP/eBEACOPDac. DMP vurderer

videre at BrECADD kan være særlig aktuelt for enkelte pasienter der hensyn til fertilitet kan få stor betydning for behandlingsvalget. Mer spesifikt gjelder dette følgende grupper:

- I. Kvinner med barneønske der det ikke er tid til fertilitetsbevarende tiltak
- II. Menn der tilfredsstillende sædbanking ikke lar seg gjennomføre
- III. Pasienter med tidligere kjent fertilitetsproblematikk og barneønske

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene legger DMP til grunn at de relevante undergruppene samlet omfatter om lag 15 pasienter per år.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

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

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

Tabell 36 presenterer resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler (inkludert legemiddelutgifter til påfølgende behandling) som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 36. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for BrECADD og eBEACOPP (Inkludert legemiddelutgifter til samtidig og påfølgende behandling). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
BrECADD	622 328	2 904	2 008	1 341	851
eBEACOPP	110 543	7 307	5 118	3 526	2 373

Tabell 37 presenterer resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for kostnader knyttet til spesialisthelsetjenesten samlet, inkludert legemiddelkostnader presentert i tabellen over (Tabell 35), som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 37. Gjennomsnittlige utgifter for spesialisthelsetjenesten, inkludert legemiddelkostnadene, per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for BrECADD og eBEACOPP. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
BrECADD	731 065	15 862	13 733	17 270	5 939
eBEACOPP	231 923	25 074	20 956	49 141	10 626

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

DMP velger å beregne legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten og kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet i denne saken fordi virkningen utover spesialisthelsetjenesten ikke er beregnet i denne metodevurderingen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 35, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 36.

De estimerte budsjettvirkningene for totalpopulasjonen ved innføring av metoden er presentert i Tabell 38.

Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, per år etter behandlingsoppstart, første- og andrelinje, for BrECADD og eBEACOPP, totalpopulasjonen (NOK, maksimal AUP inkludert mva. Udiskontert).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
BrECADD blir innført	49 786 221	50 018 506	50 179 166	50 286 424	50 354 534
BrECADD blir ikke innført	8 843 405	9 427 974	9 837 419	10 119 465	10 309 277
Budsjettvirkning av anbefaling	40 942 816	40 590 532	40 341 747	40 166 959	40 045 257

Årlige legemiddelkostnader for relevante undergrupper

I tillegg har DMP beregnet samlede legemiddelkostnader per behandling for undergruppene der BrECADD vurderes å kunne ha særlig nytte, der det er lagt til grunn at til sammen opptil 15 nye pasienter årlig vil være aktuelle. For de relevante undergruppene er de totale samlede legemiddelkostnadene (kun førstelinjebehandling) per år, basert på maksimal AUP inkludert mva, om lag:

BrECADD	8 465 615 NOK
eBEACOPP	597 589 NOK
N-AVD	6 904 650 NOK

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for totalpopulasjonen er estimert til omtrent 41 millioner NOK i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 35, mens kostnadene knyttet til spesialisthelsetjenesten samlet, inkludert legemiddelkostnader som allerede er beregnet i kapittelet over, per pasient er som vist i Tabell 37.

De estimerte budsjettvirkningene for totalpopulasjonen ved innføring av metoden er presentert i Tabell 39.

Tabell 39. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten samlet, inkludert legemidler, per år etter behandlingsoppstart, for BrECADD og eBEACOPP, totalpopulasjonen (NOK, maksimal AUP inkludert mva. Udiskontert).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
BrECADD blir innført	58 485 236	59 754 220	60 852 891	62 234 516	62 709 668
BrECADD blir ikke innført	18 553 868	20 559 807	22 236 247	26 167 524	27 017 577
Budsjettvirkning av anbefaling	39 931 368	39 194 413	38 616 644	36 066 993	35 692 091

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens samlet

De totale budsjettvirkningene for totalpopulasjonen er estimert til omtrent 40 millioner NOK i det første 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.

Referanser

Uncategorized References

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer Oslo2019 [28.08.2026]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>.
2. Enerstvedt L, Fagerli UM, Ostenrath AM. Årsrapport 2025. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatos. Oslo: Kreftregisteret, Folkehelseinstituttet; 2026.
3. Entrop JP, Weibull CE, Smedby KE, Jakobsen LH, Ovlisen AK, Molin D, et al. Reproduction patterns among classical Hodgkin lymphoma survivors treated with BEACOPP and ABVD in Sweden, Denmark and Norway-A population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2023;153(4):723-31.
4. Santarsieri A, Mitchell E, Pham MH, Sanghvi R, Jablonski J, Lee-Six H, et al. The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study. *Lancet Oncol*. 2025;26(1):98-109.
5. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
6. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(11):1263-84.
7. Eichenauer DA, Andre M, Borchmann P, Collins GP, Doherty I, Eich HT, et al. Hodgkin lymphoma: EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Hemasphere*. 2026;10(6):e70422.
8. (ESMO) ESfMO. HL: First-line Stage IIB with Risk Factors (Extranodal Disease and/or Large Mediastinal Mass), Stage III and IV 2026 [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/hodgkin-lymphoma-hl/hl-disease-management/stage-iib-iii-and-iv-chl/hl-first-line-stage-iib-with-risk-factors-extranodal-disease-and-or-large-mediastinal-mass-stage-iii-and-iv>].
9. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341-52.
10. Ferdinandus J KH, Fosså A, Huettmann A, Keil F, Ko YD, et al. Final analysis of the GHSG HD21 older cohort: efficacy, survival and late toxicity of PET-guided BrECADD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma. *European Hematology Association (EHA) Congress*; 11-14 June. 20262026.
11. Agency EM. Adcetris, INN-brentuximab vedotin. 2026.
12. Metodebok. Lymfom 252abcd og 105, eBEACOPDac dosenivå 1-4: Helse Sør-Øst RHF; 2025 [updated 20.03.2025. Available from: <https://metodebok.no/emne/w3LL4Bvj/lymfom-249-252-og-105-ebeacopdac-doseniv%C3%A5-1-4/cms---kurbibliotek-og-brukerveiledninger>].
13. Ferdinandus J, Kaul H, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, Schaub V, et al. Final analysis of the Phase III GHSG HD21 trial: PET-guided brecadd vs. ebeacopp in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):152-.
14. Statistisk Sentralbyrå (SSB). Dødelighetsrabbeller, etter alder x, år og kjønn 2025 [Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/07902>].
15. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):206-14.
16. Enerstvedt L, Fagerli UM, Jerm M. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter: Årsrapport 2024. Kreftregisteret ved Folkehelseinstituttet; 2025.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Brentuximab vedotin in combination for untreated stage 3 or 4 CD30-positive Hodgkin lymphoma. London; 2025 07. Mai. 2025. Report No.: Technology appraisal guidance TA1059.
18. Eikeland SA, Smeland KB, Simensen VC, Fagerli UM, Bersvendsen HS, Kiserud CE, et al. Chronic fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma after contemporary risk-adapted treatment. *Acta Oncol*. 2023;62(1):80-8.
19. Godtfredsen SJ, Baech J, Andersen MP, Yonis H, Jensen P, Kamper P, et al. Long-Term Quality of Life in 1777 Persons With Hodgkin Lymphoma and 6166 Matched Comparators. *Am J Hematol*. 2026;101(7):1654-64.

20. Agency EM. Adcetris; INN-Brentuximab vedotin. 2025. Contract No.: EMA/324858/2025.
21. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015;35(7):912-26.
22. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
23. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. *Qual Life Res*. 2025;34(2):417-27.
24. Meunier A, Soare A, Chevrou-Severac H, Myren KJ, Murata T, Longworth L. Indirect and Direct Mapping of the Cancer-Specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D-5L Utility Scores. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022;20(1):119-31.
25. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol*. 2016;53(3):209-15.
26. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, Mashiach T, Barzilai E, Kornberg A, et al. Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicentre trial of 355 patients. *Br J Haematol*. 2017;178(5):709-18.
27. Norval EJ, Raubenheimer EJ. Second malignancies in Hodgkin's disease: A review of the literature and report of a case with a secondary Lennert's lymphoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(Suppl 1):S90-5.
28. Eichenauer DA, Plutschow A, Kreissl S, Sokler M, Hellmuth JC, Meissner J, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1680-7.
29. Hutchings M, Radford J, Ansell SM, Illes A, Sureda A, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol*. 2021;39(2):185-95.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma in people 3 years and over. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2024 1.Mai, 2024. Report No.: Technology appraisal guidance TA967. ISBN: 978-1-4731-5974-7.
31. Direktoratet for medisinske produkter. ID2025_035. Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab, syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (Ibrutinib + R-CHOP) alternerende med R-DHAP (eller R-DHAox) uten ibrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). 2026 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2025_035/].
32. DMP. Enhetskostnadsdatabase: Direktoratet for medisinske produkter; 2026 [Available from: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase>].
33. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2026 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-isf>].
34. universitetssykehus A. Prisliste for eksterne prosjekter ved Bildediagnostisk avdeling, Divisjon for diagnostikk og teknologi, Akershus universitetssykehus. Lørenskog; 2021.
35. Klinikk Hausken. Prisliste: oversikt over behandlingspriser hos Klinikk Hausken Klinikk Hausken: Klinikk Hausken; 2026 [Available from: <https://www.klinikkhausken.no/en/pricelist>].
36. Aleris. Priser Aleris Fertilitet 2026 [Available from: <https://www.aleris.no/priser/fertilitet/>].
37. Volvat. Prisliste for våre tjenester 2026 [Available from: <https://klinikkspiren.no/prisliste/>].
38. MEDICUS. Price list - gynecologist and assisted reproduction (IVF) 2026 [Available from: <https://medicus.no/en/price-list/oslo/>].
39. Helfo. Støtte til legemidler ved infertilitetsbehandling Oslo: Helsedirektoratet; 2026 [Available from: <https://www.helsenorge.no/refusjon-og-stotteordninger/ufrivillig-barnlosket-og-infertilitetsbehandling/>].

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

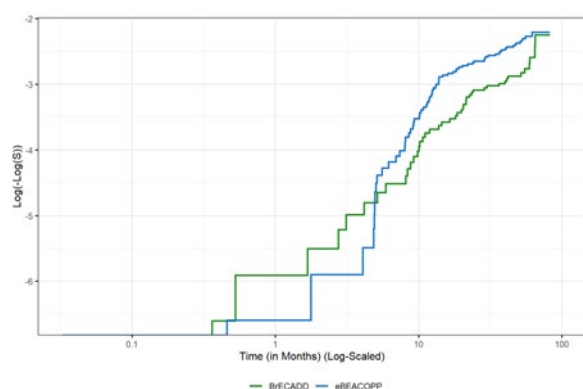
Tabell 40. Dokumentasjon levert av Takeda for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Lever av Takeda?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra HD21 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene.	Ja

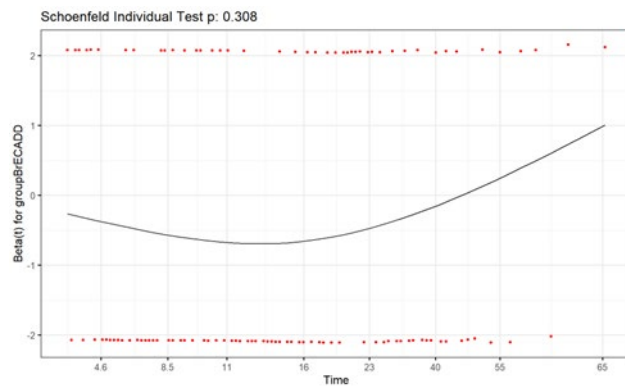
Progresjonsfri overlevelse

Distribution	AIC	BIC
Exponential	1625.0	1635.6
Weibull (PH)	1618.8	1634.7
Gompertz	1609.9	1625.9
Log-logistic	1617.8	1633.8
Log-normal	1611.9	1627.8
Gamma	1619.3	1635.2
Generalized gamma	1611.5	1632.8

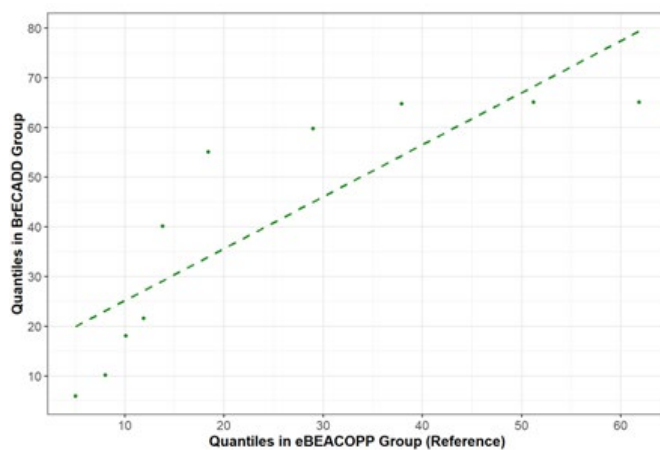
Figur 10. AIC og BIC verdier for avhengig modellering for PFS, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).



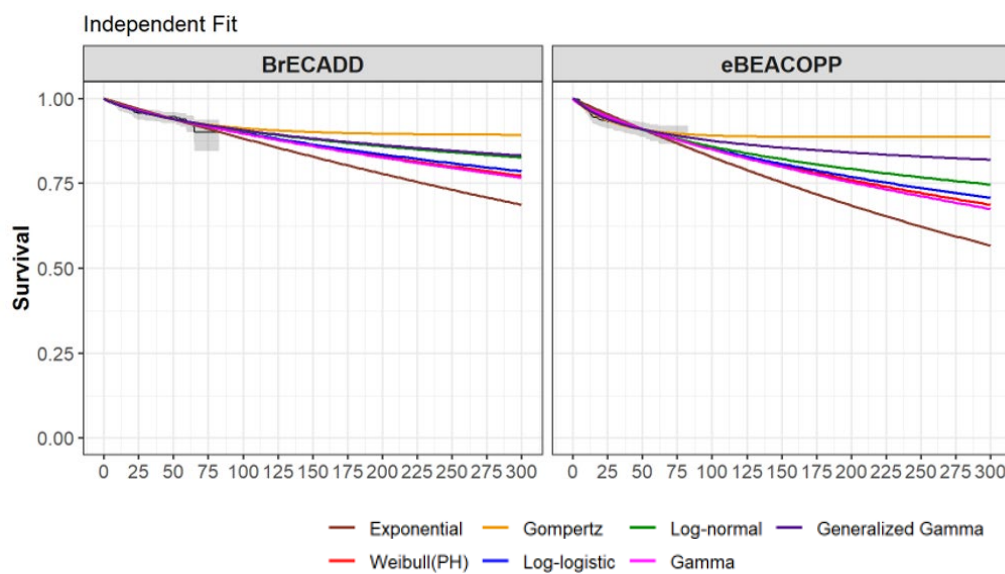
Figur 11. Log-kumulativt hasardplott for PFS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



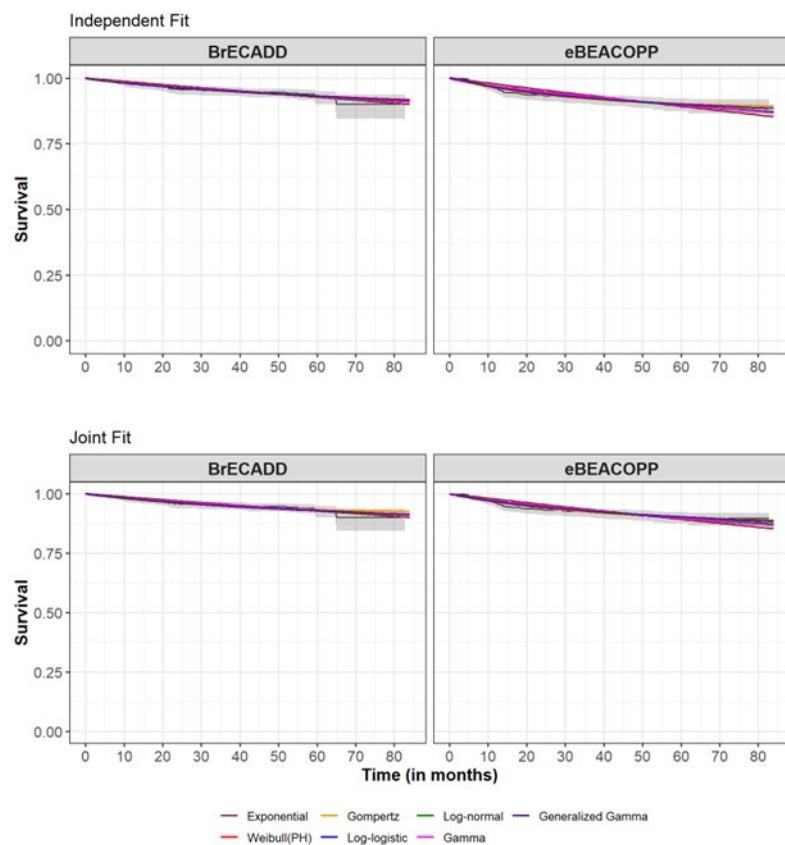
Figur 12 Schoenfeld residualplott for PFS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



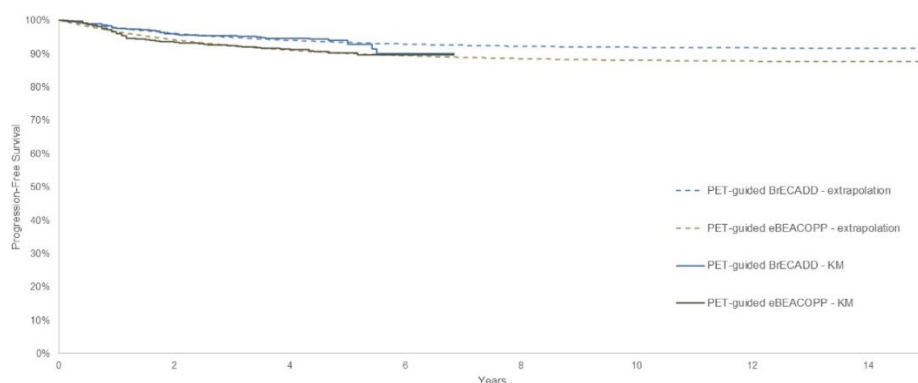
Figur 13. Quantile-Quantile-plot for avhengige modeller for PFS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 14. Framskrivningsmodeller og KM-data, uavhengig modellering, for PFS, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 15. Framskrivningsmodeller og KM-data for PFS opptil 80 måneder (korttid), avhengig og uavhengig modeller, ITT populasjonen HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).

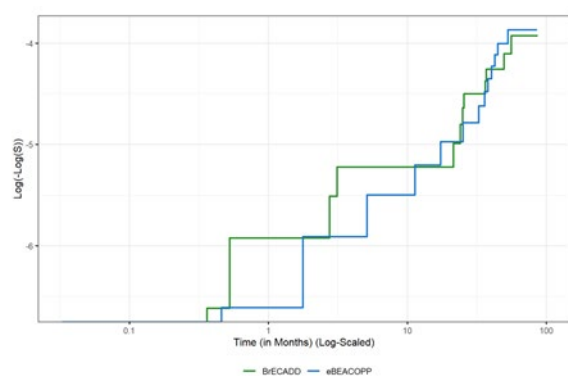


Figur 16. Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Gompertz framskrivningsmodell og KM-data for PFS. Tidshorisont 10 år. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

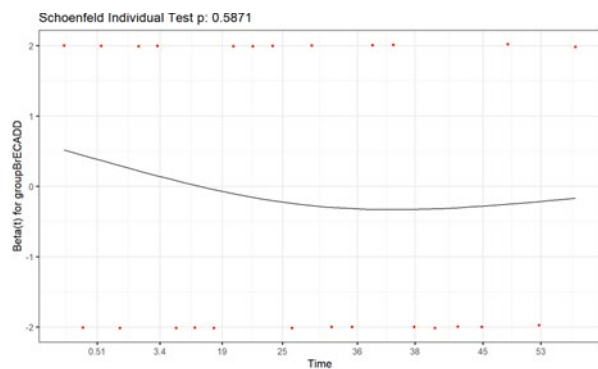
Totaloverlevelse

Distribution	AIC	BIC
Exponential	455.1	465.7
Weibull (PH)	453.7	469.6
Gompertz	456.4	472.4
Log-logistic	453.7	469.6
Log-normal	454.6	470.5
Gamma	453.7	469.6

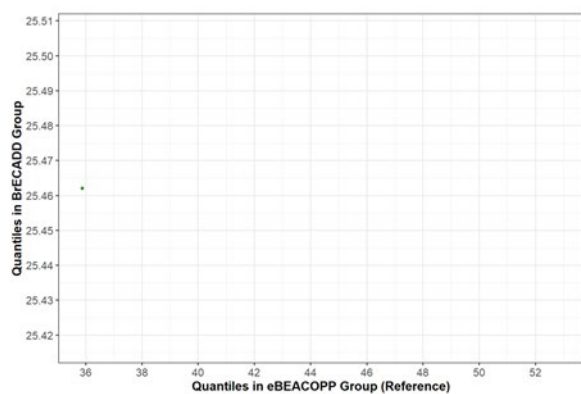
Figur 17. AIC og BIC verdier for avhengig modellering for OS, basert på ITT HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).



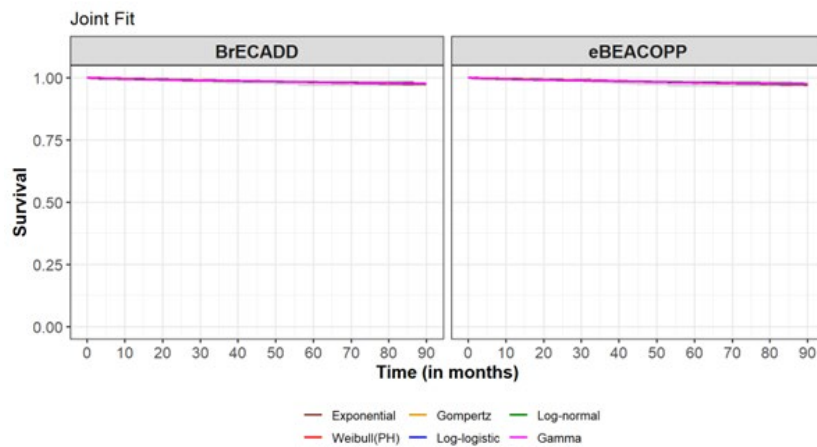
Figur 18. Log-kumulativt hasardplott for OS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



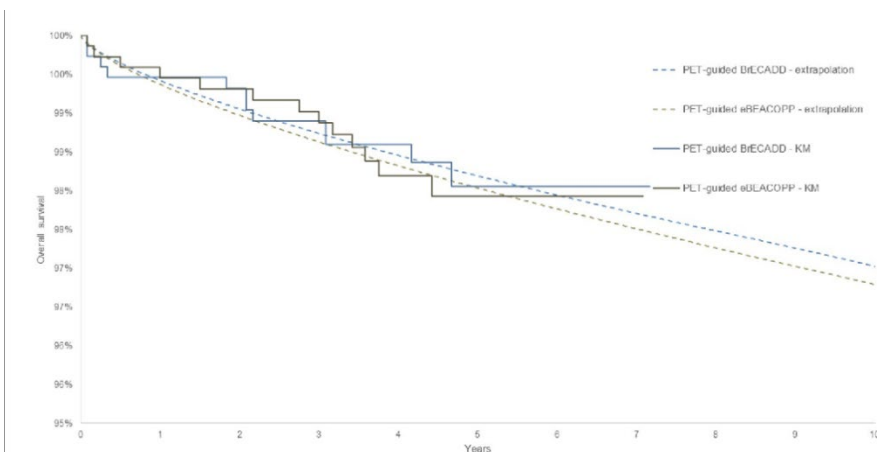
Figur 19. Schoenfeld residualplott for OS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: Innsendt dokumentasjon).



Figur 20. Quantile-Quantile-plot for avhengige modeller for OS-data, basert på ITT HD21-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 21. Framskrivningsmodeller og KM-data for felles parametrisering OS opptil 80 måneder (korttid), ITT populasjonen HD21-data (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 22. Takedas grunnanalyse: felles parametrisering med Weibull framskrivningsmodell og KM-data for OS over en tidshorisont på 10 år. Basert på ITT HD21-data. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

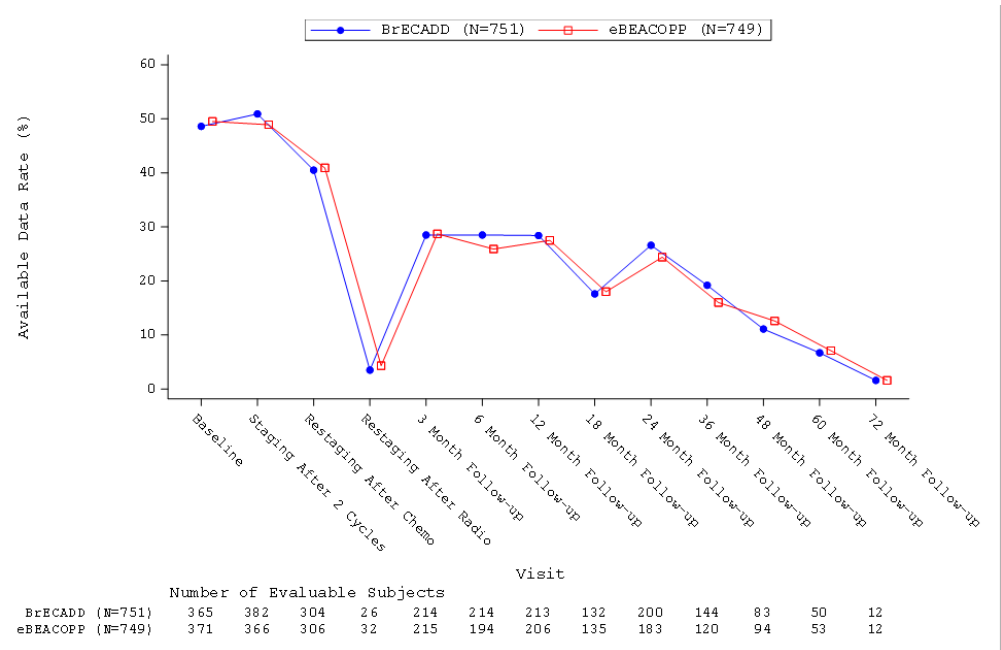
Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leverert av Takeda
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke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

Tabell 42. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Takeda, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

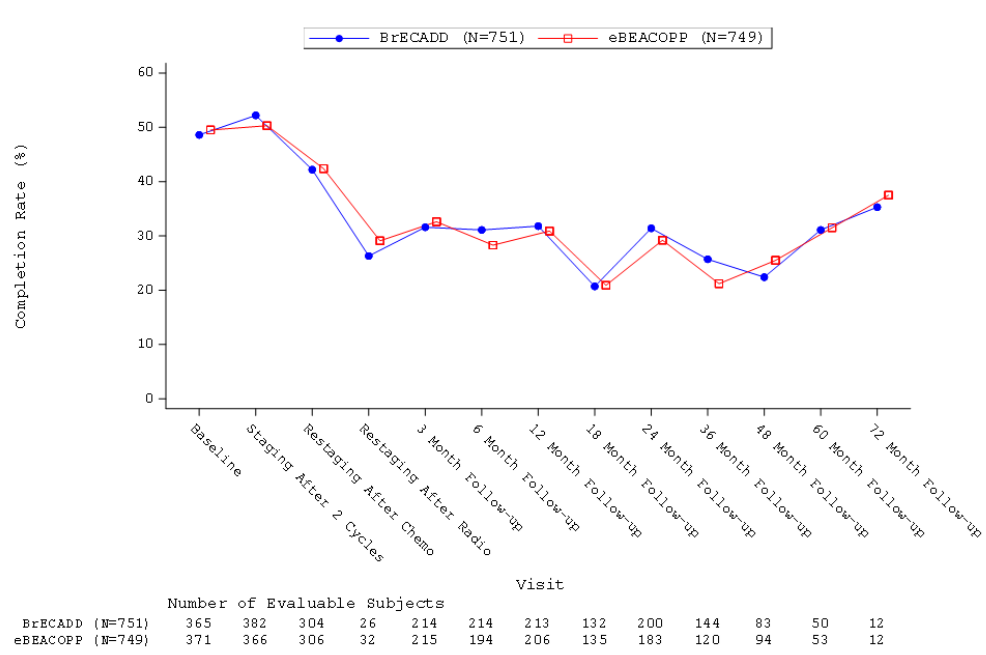
Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leverert av Takeda?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen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

Fullførings- og etterlevelsesheter

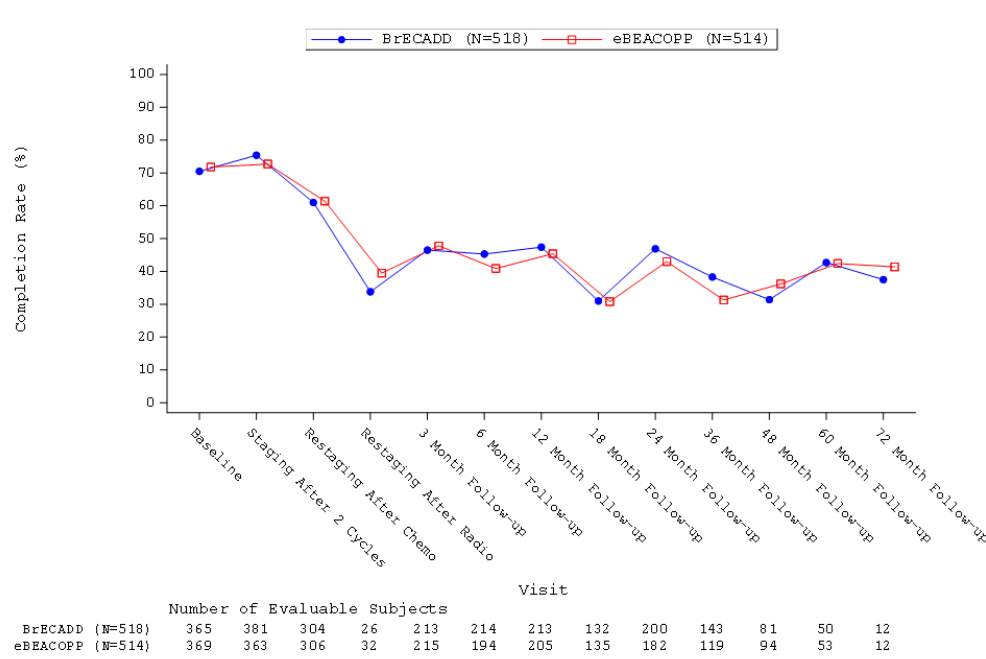
Dataen til fullførings- og etterlevelsesheter er basert på pasientpopulasjonen som ga samtykke til å delta i HRQoL-spørreskjemaene, presentert under.



Figur 23. Tilgjengelige data for EQ-5D helseverdi blant ITT-analysegruppen. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 24. Fullføringsrater for EQ-5D helseverdi blant ITT-populasjonen fra HD21. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 25. Fullføringsrater for EQ-5D helseverdi blant ITT-populasjonen fra HD21 som ga samtykke til spørreskjemaer. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Demografiske og baselinekarakteristika

Demografiske og baselinekarakteristika ble sammenlignet mellom pasienter i EQ-5D-datasettet og de som ikke ble inkludert i analysesettet, presentert i tabell Tabell 41 og Tabell 42.

Tabell 43. Demografiske og baselinekarakteristika mellom pasienter i EQ-5D-datasettet og de som ikke ble inkludert i analysesettet, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Characteristic/Statistic	EQ-5D-evaluable Population (N = 690)		ITT Non-EQ-5D-evaluable Population (N = 810)	
	BrECADD (N = 343)	eBEACOPP (N = 347)	BrECADD (N = 408)	eBEACOPP (N = 402)
Age at Randomization (years)				
Mean (SD)	33.1 (11.29)	34.4 (12.18)	33.7 (12.16)	32.8 (11.37)
Median	31.0	31.0	31.0	30.0
Age at Randomization Category, n (%)				
<45 years	275 (80.2)	257 (74.1)	315 (77.2)	327 (81.3)
>=45 years	68 (19.8)	90 (25.9)	93 (22.8)	75 (18.7)
Sex, n (%)				
Male	180 (52.5)	194 (55.9)	239 (58.6)	225 (56.0)
Female	163 (47.5)	153 (44.1)	169 (41.4)	177 (44.0)
Race Group, n (%)				
White	329 (95.9)	330 (95.1)	358 (87.7)	348 (86.6)
Asian	2 (0.6)	1 (0.3)	9 (2.2)	12 (3.0)
Black or African American	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	10 (2.9)	12 (3.5)	21 (5.1)	23 (5.7)
Unknown	2 (0.6)	3 (0.9)	20 (4.9)	18 (4.5)
Country of Enrollment n (%)				
Germany	343 (100.0)	346 (99.7)	195 (47.8)	188 (46.8)
Switzerland	0 (0.0)	0 (0.0)	67 (16.4)	65 (16.2)
Others	0 (0.0)	1 (0.3)	146 (35.8)	149 (37.1)

Tabell 44. Baselinekarakteristika mellom pasienter i EQ-5D-datasettet og de som ikke ble inkludert i analysesettet, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Characteristic/Statistic	EQ-5D-evaluable Population (N = 690)		ITT Non-EQ-5D-evaluable Population (N = 810)	
	BrECADD (N = 343)	eBEACOPP (N = 347)	BrECADD (N = 408)	eBEACOPP (N = 402)
Clinical Stage, n (%)				
IIB with Large Mediastinal Mass and/or Extra-nodal Disease	60 (17.5)	55 (15.9)	61 (15.0)	75 (18.7)
IIIA	43 (12.5)	60 (17.3)	57 (14.0)	44 (10.9)
IIIB	60 (17.5)	70 (20.2)	73 (17.9)	67 (16.7)
IVA	18 (5.2)	26 (7.5)	31 (7.6)	30 (7.5)
IVB	49 (14.3)	37 (10.7)	68 (16.7)	73 (18.2)
III	41 (12.0)	44 (12.7)	33 (8.1)	27 (6.7)
IV	72 (21.0)	55 (15.9)	85 (20.8)	85 (21.1)
No Advanced Hodgkin Stage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
B-Symptoms, n (%) [a]				
Yes	230 (67.1)	217 (62.5)	287 (70.3)	284 (70.6)
No	113 (32.9)	130 (37.5)	118 (28.9)	113 (28.1)
Weight loss of > 10% in 6 months, n (%)				
Yes	85 (24.8)	87 (25.1)	118 (28.9)	137 (34.1)
No	258 (75.2)	260 (74.9)	287 (70.3)	260 (64.7)
Fever of Unknown Origin >38%, n (%)				
Yes	67 (19.5)	66 (19.0)	89 (21.8)	99 (24.6)
No	276 (80.5)	281 (81.0)	316 (77.5)	298 (74.1)
Ann Arbor Stage at Initial Diagnosis, n (%)				
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage II	57 (16.6)	51 (14.7)	60 (14.7)	66 (16.4)
Stage III	141 (41.1)	156 (45.0)	158 (38.7)	137 (34.1)
Stage IV	145 (42.3)	140 (40.3)	187 (45.8)	194 (48.3)
Ann Arbor Stage A/B, n (%)				
A	113 (32.9)	130 (37.5)	119 (29.2)	114 (28.4)
B	230 (67.1)	217 (62.5)	286 (70.1)	283 (70.4)
ECOG Performance Status, n (%)				
0	230 (67.1)	244 (70.3)	284 (69.6)	277 (68.9)
1	108 (31.5)	100 (28.8)	115 (28.2)	105 (26.1)
2	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.5)	15 (3.7)
IPS, n (%)				
0	28 (8.2)	16 (4.6)	20 (4.9)	21 (5.2)
1	77 (22.4)	76 (21.9)	71 (17.4)	64 (15.9)
2	95 (27.7)	109 (31.4)	103 (25.2)	117 (29.1)

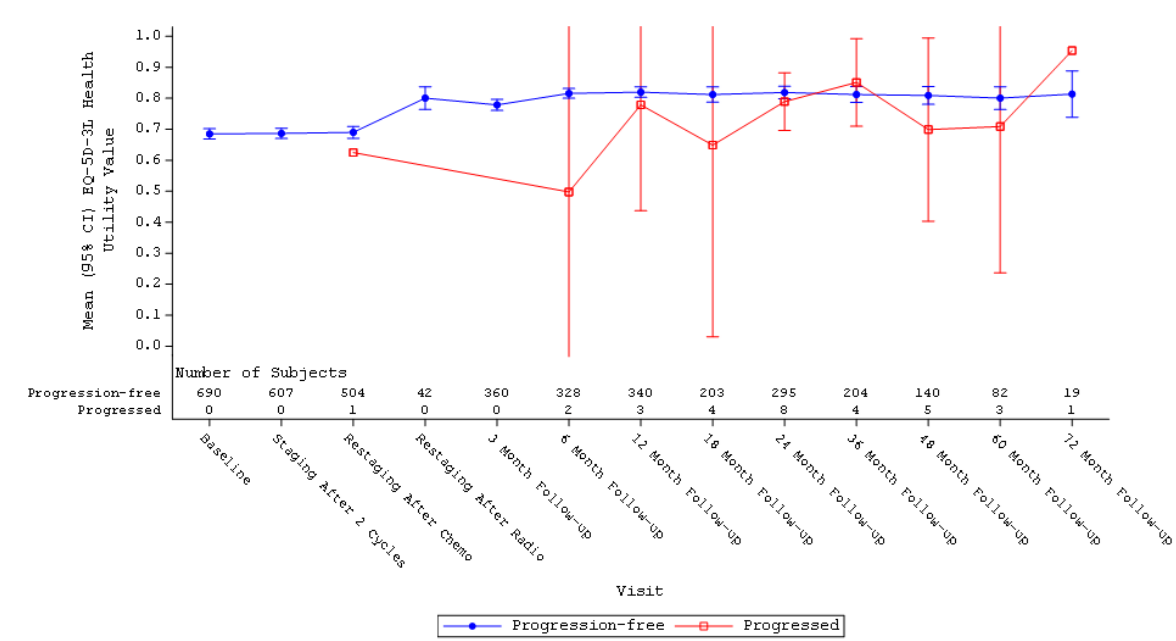
Mappingtilnærming:

Livskvalitetsvektene fra EORTC QLQ-C30, basert på datakuttet 31. oktober 2023, er konvertert til EQ-5D-3L ved bruk av algoritmene som er beskrevet i Young et al (kilde) og det er benyttet britiske tariffer. Den best passende modellen inkluderte alle domener fra EORTC QLQ-C30 som prediktorer, bortsett fra domenet for global helsestatus/QoL. Alder var en prediktor for mobilitet, egenomsorg og

angst/depresjon, mens kjønn var en prediktor kun for mobilitet. Modellenes koeffisienter ble brukt til å beregne sannsynligheten for nivå 2 ("noen problemer") eller nivå 3 ("ekstreme problemer") for de fem dimensjonene i EQ-5D-3L.

For hver observasjon med ikke-manglende verdier for alle EORTC QLQ-C30-domener (bortsett fra domenet for global helsestatus/QoL, som kunne være manglende ettersom det ikke var en prediktor i algoritmen), ble forventet verdi av EQ-5D-3L-nytte beregnet ved å multiplisere sannsynligheten for å være på hvert responsnivå med den britiske tariffen.

Resultater EQ-5D-3L



Figur 26. Observerte gjennomsnittlige nytteverdier EQ-5D-3L for de ulike måletidspunktene, progresjonsfri og progredierte pasienter. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Avhengig av behandling (EQ-5D-3L)

Tabell 45. Koeffisienter til kovariatene fra LMM modellen, med behandling som interaksjon (behandlingsavhengig). Basert på EQ-5D-3L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Covariate	Coefficient (95% CI)	P-value	Standard Error
Intercept	0.786 (0.770, 0.803)	<0.001	0.008
Treatment Arm (BrECADD vs. eBEACOPP)	0.020 (-0.003, 0.043)	0.088	0.012
On/Off Treatment (On-treatment vs. Off-treatment)	-0.109 (-0.122, -0.095)	<0.001	0.007
Treatment Arm * On/Off-treatment Interaction Term	-0.009 (-0.028, 0.009)	0.329	0.010
Progressive Disease (Yes vs. No)	-0.071 (-0.124, -0.017)	0.010	0.027
Centered Age (Mean = 33.8)	-0.003 (-0.004, -0.002)	<0.001	<0.001
Centered Baseline Score (Mean = 0.685)	0.309 (0.262, 0.357)	<0.001	0.024

Tabell 46. Modellestimert EQ-5D-3L nytteverdier, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Characteristic	On-treatment, LS Mean (95% CI)		Off-treatment, LS Mean (95% CI)	
	BrECADD	eBEACOPP	BrECADD	eBEACOPP
Progression-free	0.69 (0.67, 0.71)	0.68 (0.66, 0.70)	0.81 (0.79, 0.82)	0.79 (0.77, 0.80)
Progressed	N/A		0.73 (0.67, 0.78)	

Uavhengig av behandling (EQ-5D-3L)

Tabell 47 Koeffisientene til kovariatene fra MMRM modellen, uavhengig av behandling. Basert på EQ-5D-3L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Table 4.2.1
Coefficients of the Covariates from MMRM Analysis (without Treatment Predictor)
(EQ-5D Health Utility Evaluable Population)

Effect	Coefficient	95% CI	P-value	SE
Intercept	0.796	0.785, 0.808	<.001	0.006
On/Off Treatment (On Treatment vs. Off Treatment)	-0.113	-0.123, -0.104	<.001	0.005
Progressive Disease (Yes vs. No)	-0.071	-0.125, -0.018	0.009	0.027
Centered Age (Mean=33.8)	-0.003	-0.004, -0.002	<.001	0.000
Centered Baseline Score (Mean=0.685)	0.308	0.260, 0.355	<.001	0.024

Tabell 48. Modellestimert EQ-5D-3L nytteverdier, uavhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Table 4.1.1
Least Square Mean in EQ-5D-3L Health Utility (without Treatment Predictor)
(EQ-5D Health Utility Evaluable Population)

Health State	LS Mean	95% CI
Progression-free, On treatment	0.683	0.671, 0.695
Progression-free, Off treatment	0.796	0.785, 0.808
Progressed, Off treatment	0.725	0.671, 0.779

Resultater EQ-5D-5L

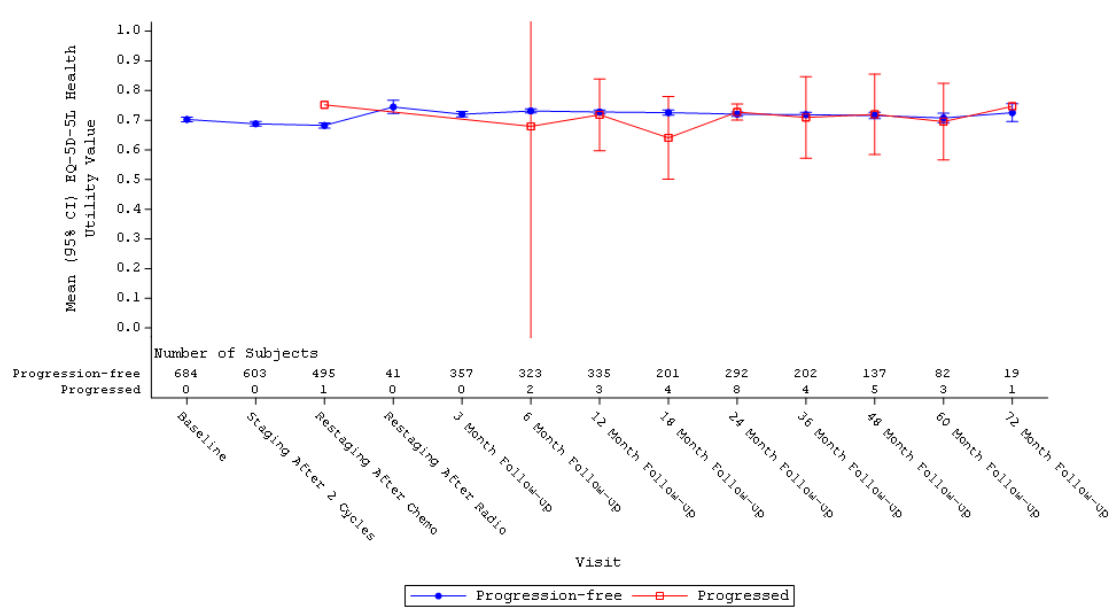
Tabell 49. Sammendrag av observerte gjennomsnittlige EQ-5D-5L verdier fordelt på helsetilstander (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Takeda Pharmaceuticals Inc.

Page 1 of 2
Cutoff Date: 31OCT2023

Table 3
Descriptive Analysis -- Observed Mean EQ-5D-5L Health Utility Value
(EQ-5D Health Utility Evaluable Population)

Health State	N	Mean	SD	Median	95% CI	Q1, Q3	Min, Max	SE
Overall	3802	0.709	0.0858	0.718	0.706, 0.711	0.671, 0.758	0.159, 0.932	0.0014
Overall (BrECADD)	1910	0.708	0.0860	0.716	0.704, 0.711	0.672, 0.754	0.159, 0.932	0.0020
Overall (eBECOPP)	1892	0.710	0.0856	0.720	0.706, 0.713	0.669, 0.762	0.221, 0.928	0.0020
Baseline	684	0.703	0.0983	0.708	0.695, 0.710	0.654, 0.771	0.203, 0.919	0.0038
Baseline (BrECADD)	339	0.705	0.0991	0.711	0.694, 0.716	0.661, 0.776	0.203, 0.919	0.0054
Baseline (eBECOPP)	345	0.700	0.0975	0.706	0.690, 0.711	0.646, 0.769	0.266, 0.904	0.0053
Progression-free (Overall)	3771	0.709	0.0859	0.718	0.706, 0.711	0.670, 0.758	0.159, 0.932	0.0014
Progression-free on treatment BrECADD	887	0.692	0.1016	0.703	0.685, 0.699	0.646, 0.756	0.159, 0.919	0.0034
Progression-free on treatment eBECOPP	895	0.692	0.0971	0.701	0.686, 0.699	0.642, 0.758	0.266, 0.925	0.0032
Progression-free off treatment BrECADD	1009	0.721	0.0669	0.724	0.717, 0.725	0.693, 0.751	0.387, 0.932	0.0021
Progression-free off treatment eBECOPP	980	0.726	0.0700	0.727	0.721, 0.730	0.694, 0.764	0.221, 0.928	0.0022
Progressed (Overall)	31	0.707	0.0696	0.718	0.682, 0.733	0.673, 0.747	0.530, 0.845	0.0125



Figur 27. Observerte gjennomsnittlige nytteverdier EQ-5D-5L for de ulike måletidspunktene, progresjonsfri og progresjerte pasienter. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Avhengig av behandling (EQ-5D-5L)

Tabell 50. Koeffisienter til kovariatene fra LMM modellen, med behandling som interaksjon (behandlingsavhengig). Basert på EQ-5D-5L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Effect	Coefficient	95% CI	P-value	SE
Intercept	0.725	0.719, 0.732	<.001	0.003
Treatment Arm (BrECADD vs. eBEACOPP)	-0.007	-0.017, 0.002	0.119	0.005
On/Off Treatment (On Treatment vs. Off Treatment)	-0.038	-0.045, -0.031	<.001	0.004
Treatment Arm * On/Off Treatment: BrECADD * On Treatment	0.002	-0.009, 0.012	0.718	0.005
Progressive Disease (Yes vs. No)	-0.023	-0.052, 0.005	0.106	0.014
Centered Age (Mean=33.8)	-0.001	-0.001, 0.000	0.002	0.000
Centered Baseline Score (Mean=0.703)	0.162	0.120, 0.205	<.001	0.022

Tabell 51. Modellestimert EQ-5D-5L nytteverdier, avhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Health State	LS Mean	95% CI
Progression-free, On treatment, BrECADD	0.682	0.675, 0.689
Progression-free, On treatment, eBEACOPP	0.687	0.680, 0.695
Progression-free, Off treatment, BrECADD	0.718	0.711, 0.725
Progression-free, Off treatment, eBEACOPP	0.725	0.719, 0.732
Progressed, Off treatment	0.698	0.670, 0.727

Uavhengig av behandling (EQ-5D-5L)

Tabell 52. Koeffisientene til kovariatene fra MMRM modellen, uavhengig av behandling. Basert på EQ-5D-5L. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Effect	Coefficient	95% CI	P-value	SE
Intercept	0.722	0.717, 0.726	<.001	0.002
On/Off Treatment (On Treatment vs. Off Treatment)	-0.037	-0.042, -0.032	<.001	0.003
Progressive Disease (Yes vs. No)	-0.023	-0.051, 0.005	0.111	0.014
Centered Age (Mean=33.8)	-0.001	-0.001, 0.000	0.003	0.000
Centered Baseline Score (Mean=0.703)	0.162	0.119, 0.204	<.001	0.022

Tabell 53. Modellestimert EQ-5D-5L nytteverdier, uavhengig av behandling. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Least Square Mean in EQ-5D-5L Health Utility
(EQ-5D Health Utility Evaluable Population)

Health State	LS Mean	95% CI
Progression-free, On treatment	0.685	0.679, 0.690
Progression-free, Off treatment	0.722	0.717, 0.726
Progressed, Off treatment	0.699	0.670, 0.727

Nyttetap

Tabell 54. Nyttetap antatt i den innsendte helseøkonomiske modellen per uønskede hendelse. (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Uønsket hendelse	Nyttetap	Kilde
Anemi	-0,09	Beusterein et al. 2010
Trombocytopeni	-0,31	Brown et al. 2013
Infeksjon	-0,22	Stein et al. 2018
Gastrointestinale lidelser (ekskludert oppkast/kvalme/mukositt)	-0,05	Nafees et al. 2008; assumed same as nausea

Appendiks 3: Kostnader

Kostnader knyttet til uønskede hendelser

Tabell 55. Engangskostnader knyttet til uønskede medisinske hendelser (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Grade	Cost	Source, DRG code
Grade 3+ AE		
Anaemia	kr 7 019	ISF2025, 816R: Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer
Febrile neutropenia	kr 3 972	ISF2025, 916O: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Gastrointestinal disorder (excl. Nausea, vomiting, and mucositis)	kr 2 449	ISF2025, 906C: Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen
Infection	kr 2 013	ISF2025, 918O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre
Leukopenia	kr 7 019	ISF2025, 816R: Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer
Mucositis	kr 2 721	ISF2025, 903A: Poliklinisk konsultasjon vedr betennelsestilstander i ØNH-regionen
Neutropenia	kr 3 972	ISF2025, 916O: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Thrombocytopenia	kr 7 618	ISF2025, 816P: Transfusjon av andre blodkomponenter
TRMB		
Anemia (grade 4+)	kr 50 386	ISF2025, 395: Sykdommer i røde blodlegemer >17 år
Thrombocytopenia (grade 4+)	kr 50 386	ISF2025, 395: Sykdommer i røde blodlegemer >17 år
Infection (grade 4+)	kr 55 011	ISF2025, 449: Forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel >17 m/bk
Cardiac disorders	kr 2 721	ISF2025, 905O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre kretsløpsykdommer
Gastrointestinal disorder (excl. Nausea, vomiting, and mucositis)	kr 2 449	ISF2025, 906C: Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen
Hepatobiliary disorders	kr 3 101	ISF2025, 907O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i lever og galleveier
Nervous system disorders (sensory, motor, and other)	kr 3 754	ISF2025, 901C: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdom i perifere nerver
Renal or urinary disorders	kr 2 285	ISF2025, 911O: Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nyre og urinveier
Respiratory, thoracic or mediastinal disorders	kr 2 721	ISF2025, 903A: Poliklinisk konsultasjon vedr betennelsestilstander i ØNH-regionen

Monitorering og oppfølging

Tabell 56. Antagelser for beregning av kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i Takeda sin innsende helseøkonomiske modell (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Resource	% of patients receiving resource	Frequency per annum	Source
Progression-free			
Timeframe: 0-0.5 years			
Full blood count	100%	3	Based on input from Norwegian clinicians (ESMO guidelines; every 3 months for the first half year)
Consultation	100%	3	Based on input from Norwegian clinicians
CT scan	100%	1	Based on input from Norwegian clinicians
PET scan	100%	1	Based on input from Norwegian clinicians
Timeframe: 0.5-4 years			
Full blood count	100%	1.5	Based on input from Norwegian clinicians (ESMO guidelines; every 6 months until the fourth year)
Consultation	100%	1.5	Based on input from Norwegian clinicians
CT scan	100%	0.3	Based on input from Norwegian clinicians
PET scan	0%	0	Based on input from Norwegian clinicians
Timeframe: ≥4 years			
Full blood count	100%	1	Based on input from Norwegian clinicians (ESMO guidelines; once per year)
Consultation	100%	1	Based on input from Norwegian clinicians
CT scan	100%	0	Based on input from Norwegian clinicians
PET scan	0%	0	Based on input from Norwegian clinicians
Post-progression			
Full blood count	100%	10.4	Based on input from Norwegian clinicians
Consultation	100%	10.4	Based on input from Norwegian clinicians
CT scan	100%	1.5	Based on input from Norwegian clinicians
PET scan	100%	1.5	Based on input from Norwegian clinicians

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

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

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 fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Sentrale metodiske og kliniske innsigelser til DMPs vurdering

Kommentar fra Takeda til metodevurdering ID2025_052

Takeda anerkjenner usikkerheten i vurderingen, men mener at DMPs hovedanalyse systematisk undervurderer behandlingsgevinsten ved BrECADD.

Hovedanalysen bør være den mest klinisk plausible analysen, mens usikkerhet bør illustreres i sensitivitetsanalyser.

Den **systematiske undervurderingen** skyldes særlig tre forhold:

- antagelsen om identisk totaloverlevelse gjennom hele livstidshorisonten
- antagelsen om kurasjon og normalisert livskvalitet etter progresjon
- begrenset verdsetting av redusert toksisitet og bedre fertilitetsutfall

De oppdaterte EHA-retningslinjene anbefaler PET-adaptert BrECADD til egnede pasienter ≤60 år med evidensnivå I,A.

Nedenfor oppsummeres de viktigste innsigelsene som etter Takeda sitt syn bør korrigeres eller tydeliggjøres før rapporten legges til grunn for beslutning.

1. DMPs hovedanalyse undervurderer verdien av å forebygge progresjon

1.1 Null OS-effekt er en uforholdsmessig konservativ hovedforutsetning

HD21 har foreløpig ikke dokumentert en forskjell i OS, men studien var ikke statistisk dimensjonert for dette, og kun 12 versus 13 dødsfall var registrert ved median 48 måneders oppfølging. Fravær av en dokumentert OS-forskjell er ikke dokumentasjon for identisk OS gjennom en 70-årig modellhorisont. Dette er særlig relevant når BrECADD har vist signifikant bedre PFS, med HR 0,64.

DMP erkjenner samtidig at en OS-forskjell kan utvikle seg ved lengre oppfølging, at den observerte PFS-forskjellen over tid kan resultere i en forskjell i OS, og at de medisinske fagekspertene ikke kan konkludere med om OS vil være likt mellom behandlingsarmene. Fagekspertene viser i denne sammenheng til en relativ femårsoverlevelse på 62,1 % etter tilbakefall. Disse vurderingene understøtter betydelig strukturell usikkerhet, men ikke at identisk OS gjennom hele modellhorisonten er det entydig mest sannsynlige utfallet.

DMPs egen scenarioanalyse viser at en begrenset gevinst på 0,05 leveår øker QALY-gevinsten fra 0,03 til 0,08 og reduserer IKER fra om lag NOK 10,9 millioner til NOK 4,1 millioner per QALY. Dette viser at konklusjonen er svært sensitiv for behandlingen av OS-usikkerheten.

1.2 Kurasjon og livskvalitet etter progresjon er ikke tilstrekkelig evidensbasert

I DMPs hovedanalyse tilordnes pasienter som fortsatt befinner seg i progresjonsstadiet ved år 10 kurasjonsstatus og nytteverdi tilsvarende den generelle befolkningen. Rapporten presenterer ikke empiriske data som dokumenterer at alle gjenværende pasienter oppnår kurasjon og normalisert helserelatert livskvalitet på dette tidspunktet. DMP viser samtidig til en relativ femårsoverlevelse etter tilbakefall på 62,1 %.

Antagelsen reduserer langtidsforskjellen mellom pasienter som aldri opplever progresjon, og pasienter som gjennomgår tilbakefall, intensiv salvage-behandling og eventuelt stamcelletransplantasjon. Ettersom BrECADDs dokumenterte effektfordel primært er redusert progresjonsrisiko, vil denne modellstrukturen systematisk redusere den estimerte verdien av behandlingen.

1.3 Et punktestimat på 0,03 QALYs har begrenset klinisk plausibilitet

Samlet medfører DMPs forutsetninger at BrECADDs dokumenterte kliniske fordeler reduseres til 0,03 inkrementelle QALYs, tilsvarende om lag 11 kvalitetsjusterte levedager. Dette fremstår uforholdsmessig lavt sett opp mot en absolutt forbedring i femårs PFS på 3,0 prosentpoeng, redusert behandlingsrelatert morbiditet fra 58,7 % til 42,0 % og bedre gjenoppretting av gonadefunksjon.

DMPs scenarioanalyser viser samtidig at relativt små endringer i sentrale antagelser gir store utslag i IKER. Takeda mener derfor at 0,03 QALYs ikke bør fremstilles som et robust estimat på den kliniske verdien, men som utfallet av et særlig konservativt sett av strukturelle antagelser.

2. Fertilitetsgevinsten er klinisk relevant og utilstrekkelig verdsatt

Fertilitet er et vesentlig pasientrelevant utfall ved Hodgkin lymfom, som ofte rammer unge voksne. I den prospektive fertilitetsanalysen fra HD21 hadde 95,3 % av kvinnene og 86,0 % av mennene gjenopprettet gonadefunksjon etter fire år med BrECADD, sammenlignet med henholdsvis 73,3 % og 39,7 % med eBEACOPP. Det foreligger ikke en direkte randomisert sammenligning av fertilitetsutfall mellom BrECADD og N-AVD.

Takeda mener at den dokumenterte forskjellen mot modellens komparator er en klinisk relevant helsegevinst som ikke er tilstrekkelig reflektert i modellen.

3. Europeiske retningslinjer støtter BrECADD som et selvstendig førstelinjealternativ

De oppdaterte EHA-retningslinjene anbefaler PET-adaptert BrECADD til behandlingsegnete pasienter ≤60 år med evidensnivå I,A.

N-AVD omtales som et alternativ i denne aldersgruppen og som det favoriserte alternativet hos pasienter 60–80 år. Retningslinjene støtter dermed en differensiert tilnærming og gir ikke grunnlag for å fremstille N-AVD som en generell erstatning for BrECADD. BrECADD har i tillegg en viktig rolle når immunterapi er lite ønskelig eller kontraindisert.

Det foreligger ingen randomisert direkte sammenligning mellom BrECADD og N-AVD. Resultater fra HD21 og SWOG S1826 må tolkes i lys av ulikt studiedesign, ulike komparatorer, populasjoner og oppfølgingstid.

Regime	Studie og komparator	Effekt og oppfølging
BrECADD	HD21 vs eBEACOPP	5-års PFS 93,6 %; 5-års OS 98 %; HR for PFS 0,64
For eBEACOPP	HD21 vs BrECADD	5-års PFS 90,6 %; 5-års OS 98 %
N-AVD	SWOG S1826 vs BV-AVD	2-års PFS 92 %; OS-data umodne; median oppfølging 2,1 år

Referanser

1. Borchmann P, et al. PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (HD21). Lancet. 2024;404:341–352.
2. Ferdinandus J, et al. Fertility outcomes with BrECADD versus eBEACOPP: secondary analysis of HD21. Lancet Oncology. 2025;26:1081–1090.
3. Herrera AF, et al. Nivolumab plus AVD in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (SWOG S1826). New England Journal of Medicine. 2024.
4. DMP. Metodevurdering ID2025_052, 28. august 2026.
5. EHA. First-line treatment recommendations for classical Hodgkin lymphoma, 2026.