



## Innhold

<b>INNHold</b> .....	<b>2</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>3</b>
<b>METODEVURDERING AV ID2022_115</b> .....	<b>4</b>
Metode .....	4
Bakgrunn.....	7
Klinisk dokumentasjon .....	11
Metodevurderinger fra andre land.....	19
Legemiddelkostnader .....	21
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet .....	23
<b>REFERANSER</b> .....	<b>26</b>
<b>APPENDIKS 1: LOGG</b> .....	<b>27</b>
<b>APPENDIKS 2: HVA ER EN METODEVURDERING?</b> .....	<b>29</b>
<b>VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT</b> .....	<b>30</b>

## Ordliste

Ordliste	
AFP	Alfa-føtoprotein
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Responsvarighet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
HCC	Levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom)
HR	Hasard ratio
MT	Markedsføringstillatelse
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TKI	Tyrosinkinasehemmer

## Metodevurdering av ID2022\_115

### Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlene Imfinzi (durvalumab) og Imjudo (tremelimumab) i kombinasjon. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget, ved bruk av kombinasjonen durvalumab/tremelimumab som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabelt hepatocellulært karsinom (HCC). Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at kombinasjonen durvalumab/tremelimumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

I oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 26.09.2022, ble det bestilt en forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt og sikkerhet (tidligere løp B). Etter innspill fra AstraZeneca om å endre bestillingen, besluttet Bestillerforum i møte 28.08.2023 å ikke gjøre endringer i oppdraget, og at DMP skulle melde inn saken på ny til Bestillerforum etter å ha konferert med fagekspertter som er rekruttert til arbeidet med metodevurderingen. Saken ble revurdert av Bestillerforum 22.04.2024, og oppdraget ble endret til en metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse, med en oppsummering av effekt, sikkerhet og ressursbruk (legemiddelkostnader), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør av durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon, hos voksne med avansert eller inoperabelt hepatocellulært karsinom. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

AstraZeneca har sendt inn dokumentasjon til en metodevurdering for kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab som inkluderer en kostnadsminimeringsanalyse mot kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab, basert på indirekte sammenlikninger (ITC). DMP har vært i kontakt med medisinske fagekspertter, og det er vurdert at kombinasjonsbehandlingen atezolizumab/bevacizumab ikke er relevant som komparator i henhold til norsk klinisk praksis. På bakgrunn av ovennevnte forhold, går DMP ikke videre med vurdering av den innsendte ITC og/eller den helseøkonomiske analysen (kostnadsminimeringsanalyse). I stedet gjøres det en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata fra den pivotale kliniske studien som også lå til grunn for MT (HIMALAYA). I HIMALAYA-studien blir kombinasjonen durvalumab/tremelimumab og durvalumab monoterapi sammenliknet med sorafenib (en tyrosinkinasehemmer; TKI). Tyrosinkinasehemmere vurderes som relevante komparatorer for aktuell pasientpopulasjon, i henhold til norsk klinisk praksis.

Durvalumab fikk første MT i Norge og EU 21.09.2018, men for en annen indikasjon enn den som gjelder for denne metodevurderingen. Durvalumab er ellers godkjent for flere andre indikasjoner<sup>1</sup>, både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling. Durvalumab i kombinasjon med tremelimumab fikk MT i Norge og EU 30.01.2023 for indikasjonsutvidelsen «*som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC)*».

Durvalumab monoterapi ble innmeldt i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler», og metoden er besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder (22.04.2024) til

---

<sup>1</sup> Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), småcellet lungekreft (SCLC) og galleveiskreft (BTC; «biliary tract cancer»).

førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (1), dvs. ved samme indikasjon som for kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab i denne metodevurderingen.

Det har tidligere blitt utført en metodevurdering av atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av voksne pasienter med avansert eller inoperabel levercellekarsinom (HCC) som ikke tidligere har fått systemisk behandling (ID2020\_030) (2). Kombinasjonsbehandlingen ble besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder (15.02.2021) for denne indikasjonen (3).

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen (ID2022\_115)

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	Oppdatert bestilling ID2022_115 (22.04.2024): En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, med en oppsummering av effekt, sikkerhet og ressursbruk (legemiddelkostnader) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør av durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	AstraZeneca AS
Preparat	I): Imfinzi II): Imjudo
Virkestoff	I): Durvalumab II): Tremelimumab
ATC-kode	Durvalumab: L01F F03 Tremelimumab: L01F X20
Aktuell indikasjon	Hepatocellulært karsinom (HCC; «Hepatocellular Carcinoma»): Imfinzi i kombinasjon med tremelimumab er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).
Virkningsmekanisme	Durvalumab er et humant, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80. Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering. Durvalumab induserer ikke antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC).  Tremelimumab er et selektivt humant IgG2 antistoff som blokkerer cytotoxic T-lymfocyt-assosiert antigen (CTLA-4)-interaksjonen med CD80 og CD86, og som dermed forsterker T-celle-aktivering og -proliferasjon, og resulterer i økt T-cellemangfold og forsterker antitumoraktivitet.

	<p>Kombinasjonen av durvalumab og tremelimumab gir forbedret antitumor-T-celleaktivering og funksjon i flere stadier av immunresponsen, noe som resulterer i forbedret anti-tumorrespons.</p>
Dosering	<p>Anbefalt dose er 1 500 mg durvalumab administrert i kombinasjon med 300 mg tremelimumab som en enkeltdose på syklus 1/dag 1, etterfulgt av durvalumab monoterapi hver 4. uke.</p> <p>Begge behandlingene er til intravenøs bruk, og skal administreres som en intravenøs infusjonsoppløsning i løpet av 1 time. Når durvalumab gis i kombinasjon med tremelimumab, gis tremelimumab først, etterfulgt av durvalumab på doseringsdagen (administreres som separate intravenøse infusjoner).</p> <p>Doseøkning eller -reduksjon anbefales ikke. Å holde tilbake dosen eller midlertidig seponering kan være nødvendig ut fra individuell sikkerhet og toleranse.</p> <p>Behandlingslengde: inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>
Kommentar	<p>DMP har utredet saken i henhold til oppdatert bestilling fra Bestillingsforum for nye metoder av 22.04.2024, og har derfor ikke vurdert innsendt ITC og/eller helseøkonomisk analyse (kostnadsminimeringsanalyse).</p> <p>DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med ulike behandlingalternativer ved avansert eller inoperabelt HCC. Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Legemiddelkostnader basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>

## Bakgrunn

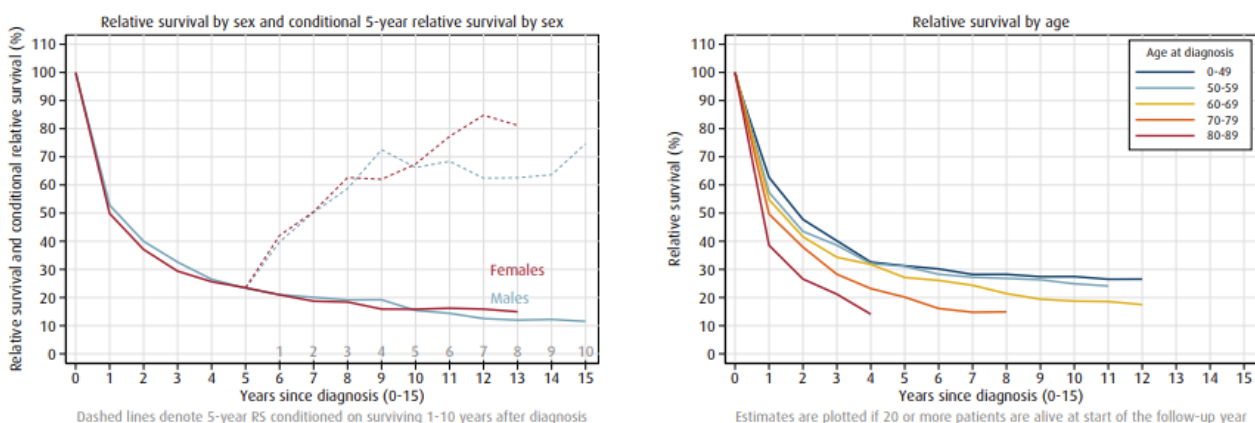
### Sykdom

Primær leverkreft inndeles i hepatocellært karsinom (HCC; kreft utgått fra leverceller [hepatocytter]) og intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC; kreft utgått fra gallegangsepitel i leveren). HCC er den vanligste typen og utgjør om lag 90 % av tilfellene med primær leverkreft. HCC forekommer sjelden i Norge, men er en av de vanligste kreftsykdommene på verdensbasis. HCC forekommer hyppigst hos menn. Mer enn 90 % av HCC-tilfellene oppstår hos pasienter med kronisk leversykdom, og levercirrhose (skrumplever) er den klart viktigste risikofaktoren for utvikling av HCC. Infeksjon med hepatittvirus (hepatitt B og C), høyt alkoholforbruk, fedme (fettlever), metabolsk syndrom og diabetes type 2 (insulinresistens) er andre risikofaktorer for både cirrhose og HCC. Det er også kjent at HCC kan utvikles uten påvisbar leversykdom. Dette er vanligere i Norge enn i andre deler av verden. Imidlertid er forekomsten av hepatitt, spesielt hepatitt C, økende i Norge. Det kan derfor forventes at frekvensen av HCC vil stige noe framover (4, 5).

Kronisk leversykdom er ofte asymptomatisk inntil komplikasjoner til etablert cirrhose inntreffer. Typiske symptomer vil kunne være vekttap/underernæring, nedsatt allmenntilstand, diffust ubehag i området, dårlig appetitt, gulsott, stor mage, hovne ankler, og eventuelt feber. HCC oppdages ofte hos pasienter som går til kontroll for erkjent leversykdom. Funn blir da oftest gjort på CT eller ved ultralyd. Stigning i tumormarkøren  $\alpha$ -fotoprotein (AFP) gir også mistanke om HCC, men bare halvparten av pasientene med HCC i Norge har forhøyet AFP. Primær leverkreft (HCC/IHCC) sprer seg hovedsakelig til lymfekjertler, lunger og skjelett, og ved HCC foregår spredningen vesentlig med blodbanen (4, 5).

Ifølge data fra Kreftregisteret, var den relative ettårsoverlevelsen for primær leverkreft i tidsperioden 2019-2023 på 52,8 % (49,7–56,2) for menn og 49,9 % (45,8–54,3) for kvinner, mens den relative femårsoverlevelsen var på 23,3 % (20,2–26,8) for menn og 23,5 % (19,8–27,8) for kvinner, og relativ tiårsoverlevelse var på 15,4 % (9,9–24,0) for menn og 15,8 % (12,3–20,3) for kvinner (6).

Figur 1 viser relative overlevedesdata fra diagnostidspunkt og 15 år fram i tid hos pasienter med primær leverkreft diagnostisert i perioden 2019-2023 i Norge. Dette gjelder alle stadier av leverkreft.



Figur 1: Til venstre: relativ overlevelse fordelt på kjønn. Til høyre: relativ overlevelse fordelt etter aldersgrupper (6).

## Pasientanslag

Ifølge tall fra Kreftregisteret, var det 394 personer som fikk diagnostisert primær leverkreft<sup>2</sup> i Norge i 2023, 235 menn og 159 kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet var 72 år for perioden 2019-2023 (begge kjønn). I Norge er insidensen av histologisk verifisert HCC om lag 110 nye tilfeller årlig, men den reelle insidensen er sannsynligvis vesentlig høyere, ettersom pasienter med kun klinisk og radiologisk diagnose ikke inngår i disse tallene. Insidensraten for HCC er økende for begge kjønn. I 2022 døde 333 personer av primær leverkreft i Norge (tall for 2023 er p.t. ikke tilgjengelig), mens det per 31.12.2023 er registrert 926 kreftoverlevende (begge kjønn) knyttet til primær leverkreft (4, 6).

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med kombinasjonen durvalumab/tremelimumab er estimert av AstraZeneca, og er basert på følgende antakelser:

- Det er antatt at 100 pasienter med avansert eller inoperabelt HCC vil være aktuelle for systemisk behandling årlig. Dette samsvarer med antakelsene som lå til grunn i forbindelse med den tidligere metodevurderingen av kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab (ID2020\_030) (2).
- Av disse blir om lag 80 pasienter behandlet med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab og om lag 20 pasienter behandlet med en TKI (sorafenib) som førstelinjebehandling per i dag.

Basert på disse antakelsene, har AstraZeneca estimert at i underkant av 20 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med kombinasjonen durvalumab/tremelimumab (inkludert durvalumab monoterapi) det første året etter innføring i norsk klinisk praksis. Det antas at kombinasjonen durvalumab/tremelimumab i økende grad vil fortrenge dagens standardbehandling og at antall pasienter vil øke opp til 40 pasienter per år i det femte budsjettåret etter innføring i Norge (dette antallet inkluderer også durvalumab monoterapi). AstraZeneca legger til grunn i sine antakelser at det er kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab som hovedsakelig vil bli fortrenget, noe medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med er uenige i (se kapittel «*Dagens behandling*» for utfyllende informasjon).

Medisinske fageksperter mener videre at det er noe upresist å anta at behandling med TKI er ensbetydende med sorafenib, ettersom bruken av lenvatinib er økende i norsk klinisk praksis til pasientgruppen som ikke kan få behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab. En av de medisinske fagekspertene informerer om at sorafenib i praksis ikke lenger brukes som førstelinjebehandling til disse pasientene på grunn av bivirkningsprofilen, og at pasientene som er aktuelle for systemisk kreftrettet behandling får lenvatinib dersom de ikke kan tilbys behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab. Erfaringen til den andre medisinske fageksperten er at fordelingen mellom sorafenib og lenvatinib er om lag 1:1. Bruken av lenvatinib er dermed ikke neglisjerbar.

Basert på ovennevnte forhold, antar DMP at opptil om lag 20 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med kombinasjonen durvalumab/tremelimumab årlig i Norge, i henhold til godkjent indikasjon og norsk klinisk praksis (dvs. pasientgruppen som ikke kan få behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab, og som vil bli vurdert for behandling med TKI, enten lenvatinib eller sorafenib).

---

<sup>2</sup> Diagnosekoden C22 primær leverkreft inkluderer både hepatocellulært karsinom (HCC) og intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC), som ikke behandles på samme måte. Ifølge handlingsprogrammet for kreft i galleveier og galleblære er det ca. 130 pasienter med IHC per år i Norge, men ikke alle er histologisk verifiserte.

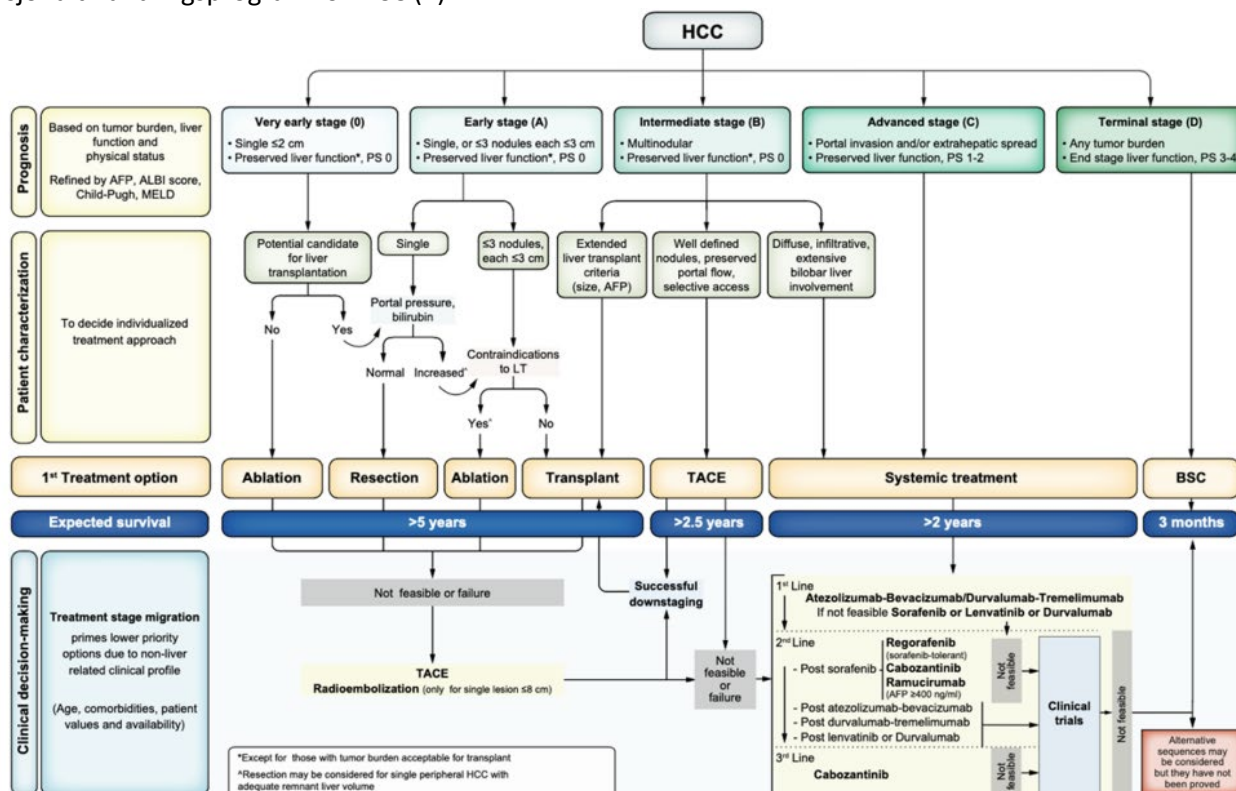


## Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av levercellekarsinom (HCC) fra Helsedirektoratet, oppdatert og publisert i april 2024 (4).

Behandlingsmuligheter og prognose ved HCC er avhengig av sykdomsutbredelse, eventuell underliggende kronisk leversykdom og pasientens generelle helsetilstand. Flere enn to av tre pasienter med HCC har noen grad av levercirrhose som kan begrense behandlingsmulighetene. Et skåringsystem for å bestemme cirrhosegraden er Child-Pugh, som er basert på blodprøver (protrombintid-INR, albumin og bilirubin), samt ev. tilstedeværelse av ascites og encefalopati. Child-Pugh klassifiserer pasientene i cirrhosegrad A, B eller C, der klasse A indikerer laveste alvorlighetsgrad og C høyeste alvorlighetsgrad. Redusert funksjonsnivå og tilleggssykdommer kan også begrense behandlingsmulighetene. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-algoritmen tar hensyn til pasientens allmentilstand, sykdomsutbredelse og leverfunksjon, og danner en ramme der disse faktorene fører til en stadieinndeling, en spesifikk terapianbefaling og et estimat for forventet overlevelse. Stadieinndelingen strekker seg fra BCLC-0 (svært tidlig stadium), BCLC-A (tidlig stadium), BCLC-B (intermediært stadium), BCLC-C (avansert stadium) og til BCLC-D (terminalt stadium) (4).

Figur 2 viser de ulike BCLC-stadieinndelingene og tilhørende anbefalte behandlingsstrategier, og er hentet fra nasjonalt handlingsprogram for HCC (4).



**Fig. 1. BCLC staging and treatment strategy in 2022.** The BCLC system establishes a prognosis in accordance with the 5 stages that are linked to first-line treatment recommendation. The expected outcome is expressed as median survival of each tumour stage according to the available scientific evidence. Individualised clinical decision-making, according to the available data on November 15, 2021, is defined by teams responsible for integrating all available data with the individual patient's medical profile. Note that liver function should be evaluated beyond the conventional Child-Pugh staging. AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; TACE, transarterial chemoembolisation.

Figur 2: BCLC-stadieinndelinger og anbefalte behandlingsstrategier (4)

Den godkjente indikasjonen for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab, som er aktuell for denne metodevurderingen, er som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med avansert eller inoperabel HCC, altså avansert stadium (BCLC-C). For denne pasientpopulasjonen er det aktuelt å gi systemisk medikamentell behandling. Systemisk behandling vurderes når sykdommen ikke er tilgjengelig for kirurgisk (ablasjon, reseksjon) eller annen lokal behandling, og forutsetter at leverfunksjon og allmentilstand/funksjonsgrad er tilfredsstillende, og at det ikke er kontraindikasjoner mot medikamentene. Ved god respons vil mulighet for reseksjon eller annen lokalbehandling bli revurdert. Systemisk behandling vurderes også i ventetiden til eventuell transplantasjon (4, 7).

### **Plassering av kombinasjonen durvalumab/tremelimumab i behandlingsalgoritmen**

I henhold til det nasjonale handlingsprogrammet, er kombinasjonsbehandling med atezolizumab/bevacizumab førstevalg/foretrukket behandling i norsk klinisk praksis til den aktuelle pasientpopulasjonen (avansert eller inoperabelt HCC), så lenge pasientene vurderes å være egnet for slik kombinasjonsbehandling. TKI-hemmerne sorafenib og lenvatinib er også godkjente alternativer til førstelinjebehandling av avansert eller inoperabelt HCC. Behandling med sorafenib eller lenvatinib blir fortrinnsvis gitt til pasienter som av ulike medisinske grunner ikke kan få behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab. Dette blir også bekreftet av medisinske fagekspertter som DMP har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen.

Sorafenib var i mange år førstevalg ved behandling av pasienter med avansert eller inoperabelt HCC, inntil godkjenningen av kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab (besluttet innført i februar 2021) (3). Lenvatinib ble godkjent som førstelinjebehandling av HCC i Norge i august 2019 (8), og medisinske fagekspertter informerer om at lenvatinib i stadig økende grad blir benyttet i norsk klinisk praksis til pasientgruppen som ikke kan få behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab. Dette er på bakgrunn av REFLECT-studien, som viste ikke-underlegenhet (non-inferiority) i effekt (totaloverlevelse, OS) og en annerledes bivirkningsprofil for lenvatinib sammenliknet med sorafenib hos pasienter med HCC (9).

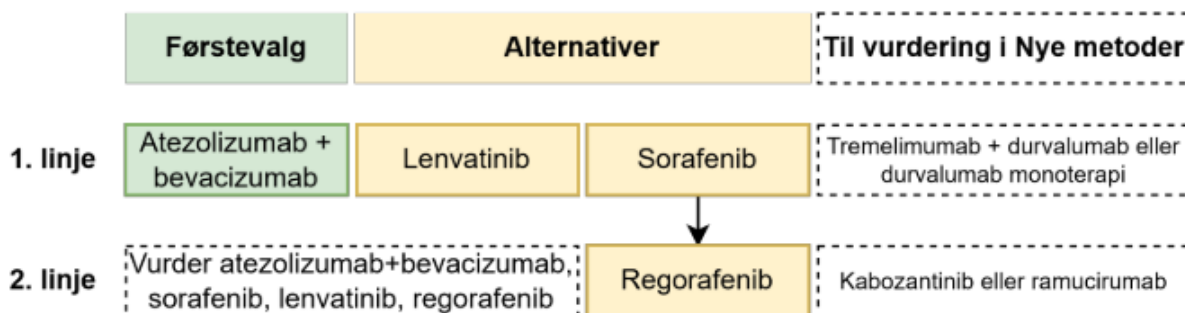
De medisinske fagekspertene er av den oppfatning at kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab mest sannsynlig vil komme inn som et alternativ til dagens førstelinjebehandling hos pasienter som ikke kan få atezolizumab/bevacizumab, men som likevel kan tåle kombinasjonsbehandling med immunterapi. Det er dermed per i dag ikke sannsynlig at kombinasjonen durvalumab/tremelimumab vil foretrekkes framfor atezolizumab/bevacizumab, hvis sistnevnte kan gis. Med andre ord betyr det at det er bruken av TKI-hemmerne sorafenib og/eller lenvatinib som vil bli fortrent eller forskjøvet til en senere behandlingslinje, dersom kombinasjonen durvalumab/tremelimumab blir innført i norsk klinisk praksis.

Til sammenlikning har medisinske fagekspertter gitt tilbakemelding om at behandling med durvalumab monoterapi vil bli vurdert gitt til pasienter der kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab vurderes som for toksisk, dvs. der pasienten ikke framstår som robust nok til å tåle en høyere risiko for immunrelaterte bivirkninger (f.eks. eldre og/eller komorbide pasienter). Durvalumab monoterapi ble innmeldt i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler», og metoden er besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder (22.04.2024) til førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom, dvs. ved samme indikasjon som for kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab i denne metodevurderingen (1).

Videre er regorafenib (Stivarga) godkjent til bruk som andrelinjebehandling etter progresjon på sorafenib (10). Det er foreløpig uavklart hva som er beste andrelinjebehandling etter kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab, men aktuelle behandlinger som kan vurderes vil være lenvatinib, sorafenib og regorafenib.

Andrelinjebehandling bør vurderes ved bevart leverfunksjon og godt funksjonsnivå hos pasienten, etter både TKI-hemmere og immunterapi-behandling, ettersom data tyder på lengre sykdomskontroll enn ved kun én linjes behandling (4).

Figur 3 viser en skjematisk oversikt over aktuelle systemiske behandlinger ved HCC.



Figur 3: Skjematisk oversikt over aktuelle systemiske behandlinger ved HCC (4)

## Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen «som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC)» (11, 12).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er HIMALAYA-studien. Oversikt over studien er presentert i Tabell 2 og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (HIMALAYA), oppsummert fra preparatomtalen (11), EMAs vurderingsrapport (13) og publisasjon (14)

<b>Studiedesign</b>	Åpen, randomisert (1:1:1), aktiv kontrollert, fase III-studie
<b>Pasientpopulasjon</b>	<p>Pasienter <math>\geq 18</math> år med bekreftet inoperabelt hepatocellulært karsinom (HCC), som ikke tidligere hadde mottatt systemisk behandling for HCC. «Barcelona Clinic Liver Cancer» (BCLC) stadium B (ikke kvalifisert for lokoregional terapi) eller stadium C. Child-Pugh-skår klasse A. ECOG funksjonsstatus 0-1</p> <p>Studien ekskluderte pasienter med hjernemetastaser eller en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infeksjon av viral hepatitt B og C, aktiv eller tidligere dokumentert gastrointestinal (GI) blødning innen 12 måneder, ascites som krevde ikke-farmakologisk intervensjon innen 6 måneder, hepatisk encefalopati innen 12 måneder før behandlingsstart, og aktive eller tidligere dokumenterte autoimmune eller inflammatoriske lidelser. Pasienter med øsofagusvaricer ble inkludert, unntatt de med aktiv eller tidligere dokumentert GI-blødning innen 12 måneder før studiestart.</p>

	N=1171
<b>Intervensjon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durvalumab 1 500 mg hver 4. uke (monoterapi) (n=389)</li> <li>- Tremelimumab 300 mg som enkeltdose + durvalumab 1 500 mg, etterfulgt av durvalumab 1 500 mg hver 4. uke (STRIDE<sup>3</sup>-regime) (n=393)</li> <li>- Tremelimumab 75 mg hver 4. uke (totalt 4 doser) + durvalumab 1 500 mg hver 4. uke (T75+D-regime). Denne behandlingsarmen ble prematurt avsluttet (preliminære data viste ikke bedre effekt enn durvalumab monoterapi). (n=153)</li> </ul> <p>Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykket, eller avsluttet av andre grunner.</p>
<b>Komparator</b>	Sorafenib 400 mg to ganger daglig (n=389)
<b>Utfallsmål</b>	<p>Primært:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totaloverlevelse (OS) (for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus sorafenib) (superioritet)</li> </ul> <p>Sekundære, bl.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Totaloverlevelse (OS) (for durvalumab monoterapi versus sorafenib) (non-inferioritet, superioritet)</li> <li>- Progresjonsfri overlevelse (PFS)</li> <li>- Tid til progresjon</li> <li>- Objektiv responsrate (ORR)</li> <li>- Responsvarighet (DoR), i henhold til RECIST v1.1.</li> </ul>
<b>Sikkerhet</b>	Et viktig sekundært endepunkt i studien var å evaluere sikkerhet (bivirkninger) av behandlingen

### Resultater - Effekt

Demografi og baseline sykdoms karakteristika var generelt godt balansert på tvers av behandlingsgruppene i HIMALAYA-studien (total studiepopulasjon). Det var overvekt av menn (83,7 %) og 50,4 % av pasientene var yngre enn 65 år. Pasientene var hovedsakelig av asiatisk opprinnelse (50,7 %) eller hvite (44,6 %), med en ECOG funksjonsstatus på 0 hos 62,6 % av pasientene, og Child-Pugh-skår klasse A hos 99,5 % av pasientene. 25,2 % av pasientene hadde makrovaskulær invasjon, og ekstrahepatisk spredning forekom hos 53,4 % av pasientene. Baseline AFP var <400 ng/ml hos 63,7 % av pasientene og ≥400 ng/ml hos 34,5 % av pasientene. Viral etiologi fordelte seg mellom hepatitt B (30,6 %), hepatitt C (27,2 %) og ikke-infiserte (42,2 %). Evaluerbare PD-L1-data var tilgjengelig for 86,3 % av pasientene, og PD-L1

<sup>3</sup> STRIDE: [Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab](#))

«Tumour Area Positivity» (TAP)  $\geq 1$  % forekom hos 38,9 % av pasientene og PD-L1 TAP  $< 1$  % hos 48,3 % av pasientene.

Effektresultater fra HIMALAYA-studien er presentert i Tabell 3. Studien var ikke lagt opp til å ha statistisk styrke til å kunne sammenlikne kombinasjonen durvalumab/tremelimumab med durvalumab monoterapi. Det presenteres ikke effektdata fra behandlingsarmen som ble prematurt avsluttet (T75+D-regimet).

Tabell 3: Effektresultater for de ulike behandlingsgruppene i HIMALAYA-studien (11)

	<b>IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)</b>	<b>Sorafenib (n = 389)</b>	<b>IMFINZI (n = 389)</b>
<b>Oppfølgingsvarighet</b>			
Median oppfølging (måneder) <sup>a</sup>	33,2	32,2	32,6
<b>OS</b>			
Antall dødsfall (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
<b>Median OS (måneder) (95 % KI)</b>	<b>16,4 (14,2, 19,6)</b>	<b>13,8 (12,3, 16,1)</b>	<b>16,6 (14,1, 19,1)</b>
HR (95 % KI) <sup>b,c</sup>	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-verdi <sup>d</sup>	0,0035		-
HR (95 % KI) <sup>b,c,e</sup>	-	0,86 (0,73, 1,03)	
<b>PFS</b>			
Antall hendelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
<b>Median PFS (måneder) (95 % KI)</b>	<b>3,78 (3,68-5,32)</b>	<b>4,07 (3,75-5,49)</b>	<b>3,65 (3,19-3,75)</b>
HR (95 % KI)	0,90 (0,77, 1,05)		-
HR (95 % KI)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
<b>ORR</b>			
<b>ORR n (%)<sup>f</sup></b>	<b>79 (20,1)</b>	<b>20 (5,1)</b>	<b>66 (17,0)</b>
Komplett respons n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Delvis respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
<b>DoR</b>			
<b>Median DoR (måneder)</b>	<b>22,3</b>	<b>18,4</b>	<b>16,8</b>

#### Totaloverlevelse (OS)

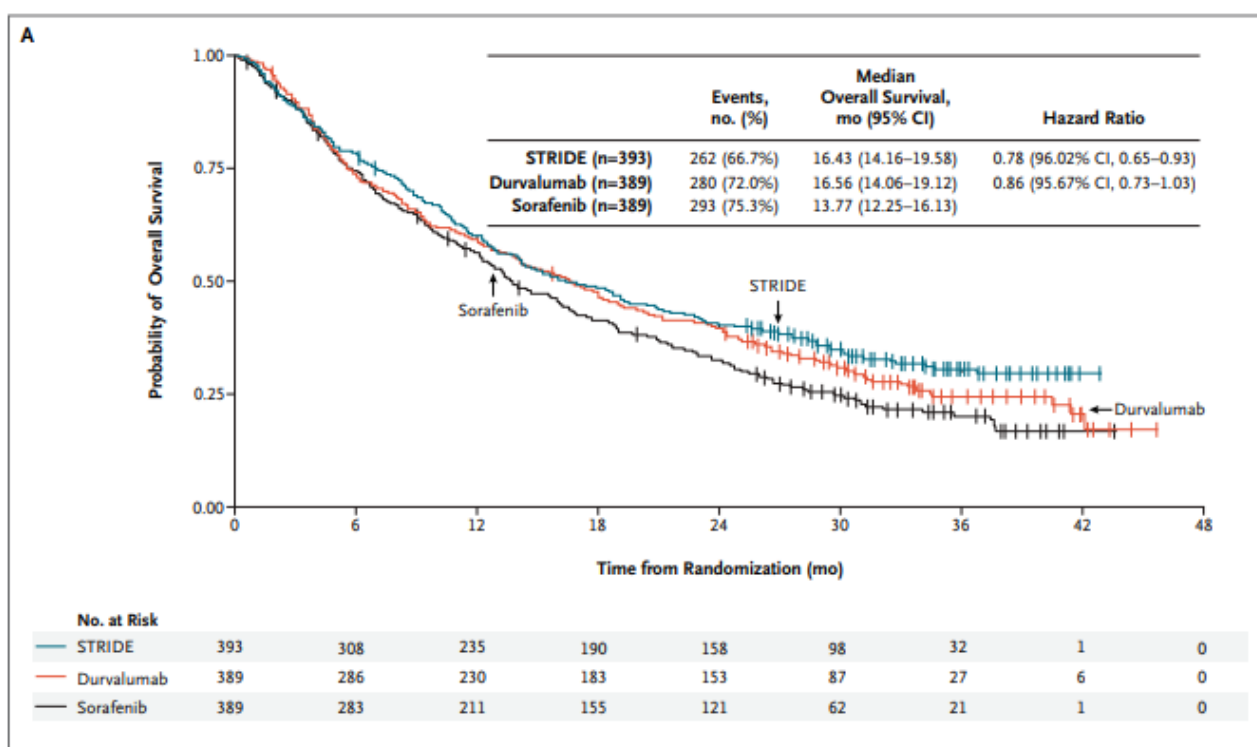
##### Kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab versus sorafenib

Ved analysetidspunktet (datakutt 27.08.2021) var median oppfølgingsstid i studien 33,2 måneder (spredning: 31,74-34,53) for kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab og 32,2 måneder (spredning: 30,42-33,71) for sorafenib-armen. 66,7 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab var døde, mens 75,3 % av pasientene var døde i sorafenib-armen, noe som tilsier modne OS-data. Studien viste en statistisk signifikant forbedring i totaloverlevelse (OS) for pasienter som ble behandlet med kombinasjonen durvalumab/tremelimumab (median 16,4 måneder; 95 % KI: 14,16-19,58) sammenliknet med pasienter som ble behandlet med sorafenib (median 13,8 måneder; 95 % KI: 12,25-16,13) (HR=0,78; 95 % KI: 0,66-0,92; p=0,0035).

### Durvalumab monoterapi versus sorafenib

Ved analysetidspunktet var median oppfølgingstid i studien 32,6 måneder (spredning: 31,57-33,71) for durvalumab monoterapi-armen og 32,2 måneder (spredning: 30,42-33,71) for sorafenib-armen. 72,0 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen var døde, mens 75,3 % av pasientene var døde i sorafenib-armen, noe som tilsier modne OS-data (HR=0,86; 95 % KI: 0,73-1,03). Studien viste ikke-underlegenhet (non-inferiority) i OS for behandling med durvalumab monoterapi sammenliknet med sorafenib, men klarte ikke å vise overlegenhet av durvalumab monoterapi sammenliknet med sorafenib ( $p=0,0674$ ). Median OS for durvalumab monoterapi var 16,6 måneder (95 % KI: 14,06-19,12), mens den var 13,8 måneder for sorafenib (95 % KI: 12,25-16,13).

Kaplan-Meier-kurvene for OS for de tre behandlingsarmene i HIMALAYA-studien er vist i Figur 4.

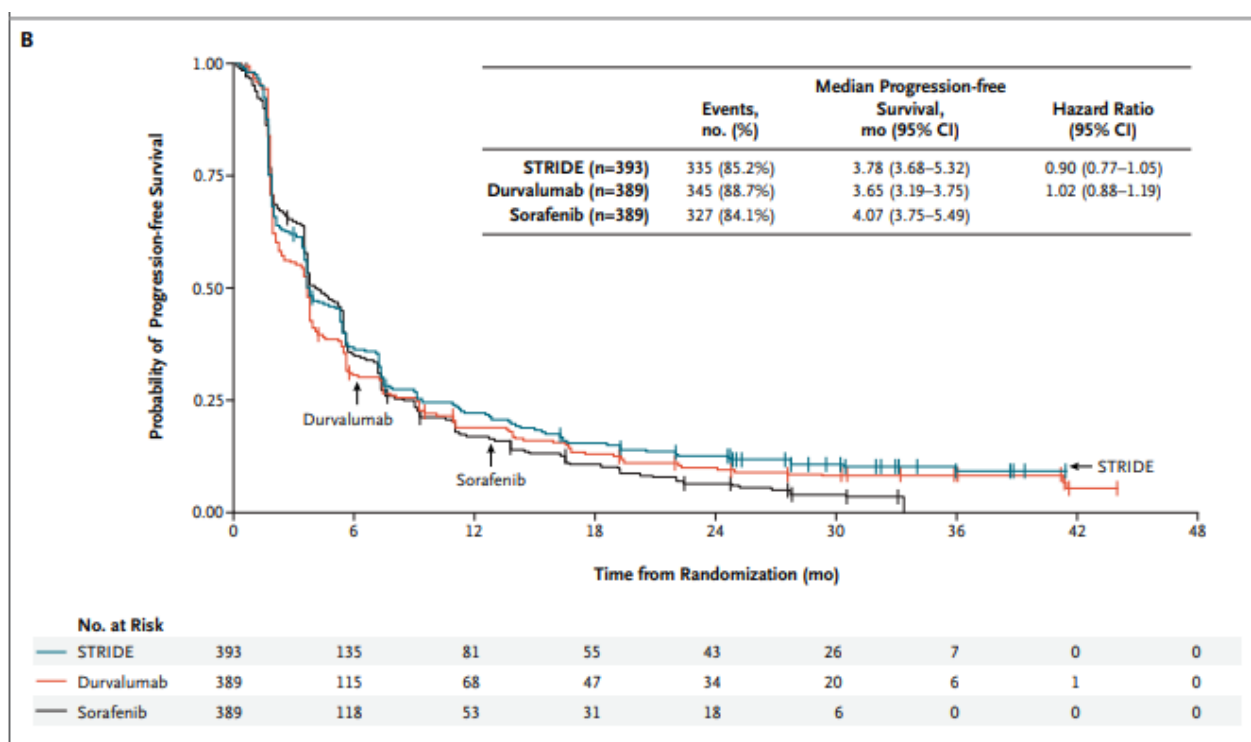


Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse (OS) i HIMALAYA-studien, ITT-populasjonen (14)

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Totalt var det 85,2 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 88,7 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen og 84,1 % av pasientene i sorafenib-armen som progredierte eller døde i løpet av studien, slik at også PFS-data er modne. Hasard ratio for PFS var 0,90 (95 % KI: 0,77-1,05) for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus sorafenib, og 1,02 (95 % KI: 0,88-1,19) for durvalumab monoterapi versus sorafenib. Andelen pasienter som fortsatt var progresjonsfrie ved analysetidspunktet var 12,5 % i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 8,2 % i durvalumab monoterapi-armen og 4,9 % i sorafenib-armen. Mediantid til progresjon var 5,4 måneder (95 % KI: 3,8-5,6) i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 3,8 måneder (95 % KI: 3,7-5,4) i durvalumab monoterapi-armen og 5,6 måneder (95 % KI: 5,1-5,8) i sorafenib-armen.

Kaplan-Meier-kurvene for PFS for de tre behandlingsarmene i HIMALAYA-studien er vist i Figur 5.



Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) i HIMALAYA-studien, ITT-populasjonen (14)

### Annet

Bekreftet objektiv responsrate (ORR) var 20,1 % for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab, 17,0 % for durvalumab monoterapi og 5,1 % for sorafenib. Henholdsvis 3,1 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab og 1,5 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen oppnådde komplett respons, mens det var ingen pasienter i sorafenib-armen som oppnådde tilsvarende.

Median responsvarighet var 22,3 måneder i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 16,8 måneder i durvalumab monoterapi-armen og 18,4 måneder i sorafenib-armen. Andelen pasienter som fortsatt hadde respons etter 12 måneder var 65,8 % i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 57,8 % i durvalumab monoterapi-armen og 63,2 % i sorafenib-armen.

Ytterligere detaljer knyttet til effektdata/respons er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Effektdata fra HIMALAYA-studien, ITT-populasjonen (14)

Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Response — no. (%)			
Objective†	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
Complete	12 (3.1)	6 (1.5)	0
Partial	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
Stable disease — no. (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
Disease control rate — %	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Duration of response — mo‡			
Median	22.34	16.82	18.43
IQR	8.54–NR	7.43–NR	6.51–25.99
Time to response — mo			
Median	2.17	2.09	3.78
95% CI	(1.84–3.98)	(1.87–3.98)	(1.89–8.44)

\* CI denotes confidence interval, IQR interquartile range, NR not reached, ORR objective response rate, RECIST v1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, and STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

† Best objective response by investigator assessment using RECIST v1.1. Responses were confirmed.

‡ Time from the first documentation of a response until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment.

## Resultater - Bivirkninger

Sikkerheten til kombinasjonen durvalumab/tremelimumab er basert på sammenslåtte data fra 462 HCC-pasienter (HCC-pool) fra HIMALAYA studien og en annen studie med HCC-pasienter (Studie 22) (11, 12). De vanligste bivirkningene (>10 %) var utslett (32,5 %), pruritus (25,5 %), diaré (25,3 %), abdominal-smerter (19,7 %), økt aspartat-aminotransferase (ASAT)/økt alanin-aminotransferase (ALAT) (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypotyrose (13 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %), perifert ødem (10,4 %) og økt lipase (10,0 %).

De vanligste bivirkningene av alvorlighetsgrad  $\geq 3$  var økt ASAT/ALAT (8,9 %), økt lipase (7,1 %), økt amylase (4,3 %) og diaré (3,9 %). De vanligste alvorlige bivirkningene var kolitt (2,6 %), diaré (2,4%), pneumoni (2,2 %) og hepatitt (1,7 %). Behandlingen ble seponert på grunn av bivirkninger hos 6,5 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var hepatitt (1,5 %) og økt ASAT/ALAT (1,3 %).

Tabell 5 og Tabell 6 viser en samlet oversikt over bivirkninger observert i HIMALAYA-studien (14). I denne oversikten inngår også sikkerhetsdata fra behandlingsarmen som ble prematurt avsluttet i studien (T75+D-regimet). Median total behandlingsvarighet med durvalumab var 5,5 måneder (spredning: 0,4–42,7) i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab og 5,5 måneder (spredning: 0,2–44,4) i durvalumab monoterapi-armen. Median total behandlingsvarighet med sorafenib var 4,1 måneder (spredning: 0,1–38,6).

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos en stor andel av pasientene i HIMALAYA-studien; 97,4 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab (der 50,5 % var av alvorlighetsgrad 3 eller 4), 88,9 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen (der 37,1 % var av alvorlighetsgrad 3 eller 4), og 95,5 % av pasientene i sorafenib-armen (der 52,4 % var av alvorlighetsgrad 3 eller 4). AE resulterte i seponering av behandlingen hos 13,7 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 8,2 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen og hos 16,8 % av pasientene i sorafenib-armen. AE resulterte i død hos 7,7 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 6,7 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen og hos 7,2 % av pasientene i sorafenib-armen.



Immunmedierte AE som krevde behandling med høydose glukokortikoider oppstod hos 20,1 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 9,5 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen og hos 1,9 % av pasientene i sorafenib-armen. De mest vanlig forekommende immunmedierte AE var hepatiske hendelser, diaré/kolitt og dermatitt/utslett. Immunmedierte AE resulterte i seponering av behandlingen hos 5,7 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 2,6 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen og hos 1,6 % av pasientene i sorafenib-armen.

Det ble påvist antistoffer mot durvalumab (post-baseline) hos 3,1 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab (nøytraliserende antistoffer hos 1,7 % av pasientene), og hos 2,5 % av pasientene i durvalumab monoterapi-armen (nøytraliserende antistoffer hos 0,7 % av pasientene). Tilsvarende ble det påvist antistoffer mot tremelimumab (post-baseline) hos 11,0 % av pasientene i kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab (nøytraliserende antistoffer hos 4,4 % av pasientene).

Tabell 5: Oversikt over bivirkninger observert i HIMALAYA-studien, sikkerhetspopulasjonen (14)

Event	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	T75+D (n=152)
Treatment-emergent adverse events of any cause				
Any	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)	145 (95.4)
Any serious	157 (40.5)	115 (29.6)	111 (29.7)	52 (34.2)
Any grade 3 or 4	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)	60 (39.5)
Leading to discontinuation	53 (13.7)	32 (8.2)	63 (16.8)	23 (15.1)
Leading to dose delay	134 (34.5)	95 (24.5)	178 (47.6)	58 (38.2)
Leading to death	30 (7.7)	26 (6.7)	27 (7.2)	12 (7.9)
Immune-mediated requiring high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)	29 (19.1)
Any grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	25 (6.4)	9 (2.4)	19 (12.5)
Immune-mediated leading to death	6 (1.5)	0	0	0
Any grade 3 or 4 hepatic SMQ	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)	26 (17.1)
Treatment-related adverse events				
Any	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)	106 (69.7)
Any serious	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)	28 (18.4)
Grade 3 or 4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)	32 (21.1)
Leading to discontinuation	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)	13 (8.6)
Leading to dose delay	83 (21.4)	54 (13.9)	144 (38.5)	42 (27.6)
Leading to death	9 (2.3) <sup>†</sup>	0	3 (0.8) <sup>‡</sup>	2 (1.3)
Grade 3 or 4 immune-mediated	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)	18 (11.8)
Any immune-mediated leading to death	6 (1.5) <sup>§</sup>	0	0	0
Grade 3 or 4 hepatic SMQ	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)	15 (9.9)

\* Data are presented as no. (%). SMQ denotes Standardized MedDRA Queries, STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab, T75+D 75 mg tremelimumab every 4 weeks for four doses plus 1500 mg durvalumab every 4 weeks.

<sup>†</sup> Treatment-related adverse events leading to death in the STRIDE arm included myasthenia gravis, nervous system disorder, myocarditis, acute respiratory distress syndrome, pneumonitis, hepatic failure, hepatitis (all n=1 each), and immune-mediated hepatitis (n=2).

<sup>‡</sup> Treatment-related adverse events leading to death in the sorafenib arm included cerebral hematoma, hepatic failure, and hematuria (all n=1 each).

<sup>§</sup> Treatment-related immune-mediated adverse events leading to death in the STRIDE arm included pneumonitis, hepatitis, myocarditis, myasthenia gravis (all n=1 each), and immune-mediated hepatitis (n=2).

Tabell 6: Oversikt over bivirkninger som oppstod hos  $\geq 10\%$  av pasientene i de ulike behandlingsarmene i HIMALAYA-studien (uansett alvorlighetsgrad), og bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller 4 som oppstod hos  $\geq 2\%$  av pasientene i de ulike behandlingsarmene i HIMALAYA-studien (sikkerhetspopulasjonen) (14)

Event	STRIDE (n=388)		Durvalumab (n=388)		Sorafenib (n=374)		T75+D (N=152)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Diarrhea	103 (26.5)	17 (4.4)	58 (14.9)	6 (1.5)	167 (44.7)	16 (4.3)	32 (21.1)	4 (2.6)
Constipation	36 (9.3)	0	42 (10.8)	0	35 (9.4)	0	12 (7.9)	1 (0.7)
Abdominal pain	46 (11.9)	5 (1.3)	37 (9.5)	4 (1.0)	63 (16.8)	12 (3.2)	26 (17.1)	3 (2.0)
Nausea	47 (12.1)	0	37 (9.5)	0	53 (14.2)	0	14 (9.2)	0
Pruritus	89 (22.9)	0	56 (14.4)	0	24 (6.4)	1 (0.3)	27 (17.8)	0
Rash	87 (22.4)	6 (1.5)	40 (10.3)	1 (0.3)	51 (13.6)	4 (1.1)	27 (17.8)	0
Alopecia	2 (0.5)	0	5 (1.3)	0	53 (14.2)	0	1 (0.7)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	174 (46.5)	34 (9.1)	3 (2.0)	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	48 (12.4)	20 (5.2)	56 (14.4)	26 (6.7)	24 (6.4)	12 (3.2)	16 (10.5)	10 (6.6)
Alanine aminotransferase increased	36 (9.3)	10 (2.6)	44 (11.3)	12 (3.1)	20 (5.3)	7 (1.9)	10 (6.6)	5 (3.3)
Amylase increased	29 (7.5)	14 (3.6)	9 (2.3)	3 (0.8)	10 (2.7)	4 (1.1)	6 (3.9)	4 (2.6)
Blood bilirubin increased	20 (5.2)	3 (0.8)	23 (5.9)	7 (1.8)	29 (7.8)	8 (2.1)	5 (3.3)	1 (0.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	18 (4.6)	8 (2.1)	12 (3.1)	7 (1.8)	19 (5.1)	7 (1.9)	7 (4.6)	4 (2.6)
Lipase increased	34 (8.8)	24 (6.2)	23 (5.9)	16 (4.1)	15 (4.0)	11 (2.9)	8 (5.3)	5 (3.3)
Decreased appetite	66 (17.0)	5 (1.3)	53 (13.7)	2 (0.5)	67 (17.9)	3 (0.8)	25 (16.4)	1 (0.7)
Asthenia	39 (10.1)	7 (1.8)	49 (12.6)	8 (2.1)	44 (11.8)	10 (2.7)	20 (13.2)	2 (1.3)
Fatigue	66 (17.0)	8 (2.1)	38 (9.8)	0	71 (19.0)	11 (2.9)	25 (16.4)	2 (1.3)
Pyrexia	50 (12.9)	1 (0.3)	36 (9.3)	7 (1.8)	33 (8.8)	0	16 (10.5)	0
Edema peripheral	33 (8.5)	2 (0.5)	24 (6.2)	1 (0.3)	19 (5.1)	0	16 (10.5)	0
Cough	30 (7.7)	0	31 (8.0)	0	22 (5.9)	1 (0.3)	17 (11.2)	0
Insomnia	40 (10.3)	1 (0.3)	21 (5.4)	0	16 (4.3)	0	10 (6.6)	0
Hypothyroidism	47 (12.1)	0	19 (4.9)	0	16 (4.3)	0	20 (13.2)	1 (0.7)
Hypertension	23 (5.9)	7 (1.8)	17 (4.4)	4 (1.0)	68 (18.2)	23 (6.1)	6 (3.9)	3 (2.0)
Anemia	36 (9.3)	11 (2.8)	29 (7.5)	9 (2.3)	33 (8.8)	12 (3.2)	15 (9.9)	3 (2.0)
Hyperkalemia	20 (5.2)	6 (1.5)	20 (5.2)	8 (2.1)	13 (3.5)	9 (2.4)	4 (2.6)	2 (1.3)
Hypokalemia	13 (3.4)	4 (1.0)	9 (2.3)	3 (0.8)	12 (3.2)	2 (0.5)	4 (2.6)	4 (2.6)
Hyponatremia	21 (5.4)	16 (4.1)	12 (3.1)	5 (1.3)	15 (4.0)	11 (2.9)	2 (1.3)	1 (0.7)

\* Data are presented as no. (%). STRIDE denotes Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab and T75+D 75 mg tremelimumab every 4 weeks for four doses plus 1500 mg durvalumab every 4 weeks.

## Metodevurderinger fra andre land

Det foreligger metodevurderinger fra andre land som kan være relevante å se i sammenheng med denne metodevurderingen. Disse er oppsummert under.

**Sverige (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; TLV):** «Hälsoekonomisk bedömning av Imjudo (tremelimumab) i kombination med Imfinzi (durvalumab)» (15).

TLV har gjennomført tre ulike helseøkonomiske analyser i sin metodevurdering av kombinasjonen durvalumab/tremelimumab:

- En «kostnadsnyttoanalys» (kostnad-per-QALY) med sorafenib som komparator, som viser at merkostnaden for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab sammenliknet med sorafenib er ca. 2,4 millioner SEK per vunnet QALY.
- En «kostnadsnyttoanalys» (kostnad-per-QALY) med lenvatinib (Lenvima) som komparator, som viser at merkostnaden for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab sammenliknet med lenvatinib er ca. 1,7 millioner SEK per vunnet QALY.
- En «kostnadsjämförelse» (kostnadsminimeringsanalyse) mot kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab, basert på antakelsen om sammenliknbar OS og PFS (tidshorisonten er ukjent/sladdet). Analysen viser at behandlingens kostnaden til kombinasjonen durvalumab/tremelimumab er ca. 490 000 SEK høyere enn for kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab.

TLVs vurdering: «Baserat på företagens MAIC bedömer TLV att behandling med STRIDE är jämförbar med atezolizumab plus bevacizumab för effektmåttet total överlevnad. För PFS antyder företagens indirekta jämförelse bättre resultat för atezolizumab plus bevacizumab. Med utgångspunkt i företagens kostnadsjämförelse samt de rådande osäkerheterna i företagens indirekta jämförelse mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab antar TLV dock jämförbar effekt mellan alternativen även avseende effektmåttet PFS».

- «TLV bedömer att det är hög osäkerhet i resultaten av den hälsoekonomiska analysen där Imfinzi plus Imjudo jämförs med sorafenib, vilket främst beror på att extrapoleringen av OS är osäker och på valet av livskvalitetsvikter. I analysen där Imfinzi plus Imjudo jämförs med Lenvima är extrapoleringen av OS, PFS och TTD samt val av livskvalitetsvikter förknippade med mycket hög osäkerhet. I jämförelsen mot Tecentriq plus bevacizumab är antagandet om jämförbar effekt mycket osäker».

**Canada, (Canada's Drug Agency; tidligere CADTH):** «CADTH Reimbursement Recommendation: Tremelimumab (Imjudo) in Combination With Durvalumab (Imfinzi)» (16).

- «CADTH recommends that tremelimumab (Imjudo) in combination with durvalumab (Imfinzi) should be reimbursed by public drug plans for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) if certain conditions are met».
- «Imjudo in combination with Imfinzi meets patients' needs by offering another treatment that works, increasing the length of time that a patient is living after the start of their therapy, and having manageable side effects. Additionally, Imjudo in combination with Imfinzi addresses an unmet need for patients with unresectable HCC who are at a higher risk of bleeding and who are

*not eligible for treatment with atezolizumab in combination with bevacizumab».*

- *«Based on CADTH's assessment of the health economic evidence, Imjudo in combination with Imfinzi does not represent good value to the health care system at the public list price. Therefore, a price reduction is required».*
- *«Treatment with Imjudo in combination with Imfinzi is expected to cost approximately \$34,320 in the first 28-day cycle and \$11,733 per 28-day cycle thereafter. This is due to the 1-time, upfront dose of Imjudo».*
- *«Based on public list prices, Imjudo in combination with Imfinzi is estimated to cost the public drug plans \$18,402,899 over the next 3 years. However, the actual budget impact is uncertain given the difference between the sponsor's estimate and CADTH's estimate».*
- *«Using the sponsor-submitted price for tremelimumab and durvalumab and publicly listed prices for all other drug costs, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for tremelimumab in combination with durvalumab compared with sorafenib was \$265,036 per quality-adjusted life-year (QALY) gained. At this ICER, tremelimumab in combination with durvalumab is not cost-effective at a willingness-to-pay threshold of \$50,000 per QALY gained for the indicated population. A price reduction is required for tremelimumab and durvalumab to be considered cost-effective at this threshold».*

*«A price reduction of 50 % would be required for tremelimumab in combination with durvalumab to achieve an ICER of \$50,000 per QALY gained compared to sorafenib».*
- *«Two anchored matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) submitted by the sponsor evaluated the efficacy and safety of tremelimumab in combination with durvalumab against other first-line treatments (atezolizumab in combination with bevacizumab, and lenvatinib) in patients with unresectable HCC. However, no conclusions could be drawn from the MAICs due to methodological limitations and imprecision in the effect estimates. As a result, the cost-effectiveness of tremelimumab in combination with durvalumab compared with atezolizumab in combination with bevacizumab and lenvatinib is uncertain. To account for this uncertainty, a greater price reduction than that noted in Table 1 may be required».*

## Legemiddelkostnader

Tabell 7 gir en oversikt over tilgjengelige behandlinger ved avansert eller inoperabelt HCC, som det kan være relevant å se hen til, og tilhørende legemiddelkostnader for de ulike behandlingsalternativene framkommer av Tabell 8. Priser er oppgitt som maksimal utsalgspris for apotek (AUP), inkludert moms (mva.).

Tabell 7: Legemidler som benyttes i behandlingen av pasienter med avansert eller inoperabelt HCC, med tilhørende priser (oppgitt som maksimal utsalgspris for apotek [AUP], inkludert mva.)

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Mengde per beholder/pakke	Maksimal AUP (inkl. mva.) (NOK)	Dose per administrasjon
Imfinzi (durvalumab)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	50 mg/ml; Hetteglass 10 ml	500 mg	33 794,30	1500 mg
Imjudo (tremelimumab)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	20 mg/ml; Hetteglass 15 ml	300 mg	324 111,60	300 mg
Tecentriq (atezolizumab)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	1200 mg; Hetteglass 20 ml	1200 mg	52 886,80	1200 mg
Bevacizumab	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	25 mg/ml; Hetteglass 4 ml	100 mg	3 598,80	15 mg/kg
Bevacizumab	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	25 mg/ml; Hetteglass 16 ml	400 mg	13 445,70	15 mg/kg
Lenvima (lenvatinib)	Kapsel, hard	4 mg	30 stk.	20 699,40	12 mg (for pasienter med kroppsvekt ≥60 kg)
Sorafenib	Tablett, filmdrasjert	200 mg	112 stk.	37 089,70	400 mg

Tabell 8: Behandlingsalternativer som benyttes i behandlingen av pasienter med avansert eller inoperabelt HCC, med tilhørende legemiddelkostnader (oppgitt som maksimal utsalgspris for apotek [AUP], inkludert mva.)

Behandlingsregime	Legemiddel	Doseringsskjema	Legemiddelkostnad per administrasjon (NOK)	Sum kostnad per første behandlingssyklus/månedskostnad (NOK)*
Imfinzi (durvalumab) monoterapi	Durvalumab	1500 mg (tre hetteglass) hver 4. uke	101 382,90	101 382,90
Kombinasjonsbehandling Imfinzi (durvalumab) + Imjudo (tremelimumab) (STRIDE-regime)	Durvalumab	1500 mg (tre hetteglass) hver 4. uke	101 382,90	425 494,50**
	Tremelimumab	300 mg (ett hetteglass) som en enkeltdose (syklus 1/dag 1)	324 111,60	
Kombinasjonsbehandling Tecentriq (atezolizumab) + bevacizumab	Atezolizumab	1200 mg (ett hetteglass) hver 3. uke	52 886,80	90 574,60
	Bevacizumab	15 mg/kg hver 3. uke	37 687,80***	
Lenvima (lenvatinib)	Lenvatinib	12 mg (tre 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt $\geq$ 60 kg	2 069,90****	62 097,00
Sorafenib	Sorafenib	400 mg x2 daglig (totalt 800 mg daglig)	1 324,60****	39 738,00

\*Behandling gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I norsk klinisk praksis er det vanlig å avslutte behandling med immunterapi etter 2 år, og det antas at dette også vil gjelde for denne indikasjonen, dersom aktuelt. \*\*Tremelimumab gis kun i første behandlingssyklus, og syklus kostnader deretter blir som for durvalumab monoterapi. \*\*\*Beregnet ut fra en gjennomsnittlig kroppsvekt på 70 kg, og med en dosering på 15 mg/kg, tilsvarer dette en totaldose på 1 050 mg bevacizumab. Det billigste alternativet innebærer et forbruk av 3 hetteglass à 4 ml (100 mg) og 2 hetteglass à 16 ml (400 mg). Det antas ingen deling av hetteglass (dvs. svinn blir tatt med). \*\*\*\*Kostnad per dag.

## DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

### Nytte

Effekten av kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab ble undersøkt i den åpne fase III-studien HIMALAYA, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med inoperabelt hepatocellulært karsinom (HCC), som ikke tidligere hadde mottatt systemisk behandling for HCC (dvs. som førstelinje-behandling).

I HIMALAYA-studien blir kombinasjonen durvalumab/tremelimumab og durvalumab monoterapi sammenliknet med tyrosinkinasehemmeren sorafenib. Med en median oppfølgingstid på 33,2 måneder for kombinasjonsarmen durvalumab/tremelimumab, 32,6 måneder for durvalumab monoterapi-armen og 32,2 måneder for sorafenib-armen, var median totaloverlevelse (OS) signifikant lengre for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab (16,4 måneder) versus sorafenib (13,8 måneder) (HR=0,78; 95 % KI: 0,66-0,92; p=0,0035). Til sammenlikning var median OS 16,6 måneder for durvalumab monoterapi versus 13,8 måneder for sorafenib (HR: 0,86; 95 % KI: 0,73-1,03). Studien viste ikke-underlegenhet (non-inferiority) i OS for behandling med durvalumab monoterapi sammenliknet med sorafenib, men klarte ikke å vise overlegenhet av durvalumab monoterapi sammenliknet med sorafenib (p=0,0674). Studien var ikke lagt opp til å ha statistisk styrke til å kunne sammenlikne kombinasjonen durvalumab/tremelimumab med durvalumab monoterapi. I utredningsrapporten fra EMA (EPAR) for durvalumab (13) er det angitt at (prespesifiserte) eksplorative analyser viser en hazard ratio (HR) for OS på 0,90 (95 % KI: 0,76-1,07) for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus durvalumab monoterapi. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var ikke klinisk signifikant forbedret for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab (3,78 måneder) versus sorafenib (4,07 måneder) (HR: 0,90; 95 % KI: 0,77-1,05). Til sammenlikning var median PFS 3,65 måneder for durvalumab monoterapi versus 4,07 måneder for sorafenib (HR: 1,02; 95 % KI: 0,88-1,19). PFS-dataene er å anse som modne, men gir likevel ikke støtte for de observerte OS-dataene, noe som kan synes å være en ikke uvanlig forekommende observasjon når det gjelder immunterapibehandling. Andel pasienter med bekreftet objektiv respons (ORR) var 20,1 % for kombinasjonen durvalumab/ tremelimumab, 17,0 % for durvalumab monoterapi og 5,1 % for sorafenib. Median varighet av respons var 22,3 måneder for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab og 16,8 måneder for durvalumab monoterapi, mens den var på 18,4 måneder for sorafenib.

### Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med kombinasjonen durvalumab/tremelimumab og andre behandlingsalternativer ved avansert eller inoperabelt HCC i kapitlet «Legemiddelkostnader». Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Legemiddelkostnader basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Generelt gjelder at legemiddelkostnadene for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab er langt høyere enn for tyrosinkinasehemmerne sorafenib og lenvatinib, som vurderes som relevante komparatorer for den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen. DMP vurderer at de konkrete beregningene kan ta utgangspunkt i doseringsanbefalinger som er angitt i preparatomtalene for de respektive legemidlene. Behandling med kombinasjonen durvalumab/tremelimumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. En tilnærming der man ser på månedlige og/eller årlige behandlingskostnader i norsk klinisk praksis vurderes av DMP som tilstrekkelig for denne metodevurderingen.

### Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Denne metodevurderingen omhandler pasienter med avansert eller inoperabelt hepatocellulært karsinom (HCC), som er en alvorlig sykdom og hvor prognosen totalt sett er dårlig. I perioden 2019-2023 var estimert 5-års relativ overlevelse for menn 46,7 % ved lokalisert sykdom, 14,6 % ved regional sykdom og 5,7 % ved fjernmetastaser (samlet 23,3 %). Tilsvarende tall for kvinner i samme periode var 45,4 % ved lokalisert sykdom, 27,5 % ved regional sykdom og 4,5 % ved fjernmetastaser (samlet 23,5 %) (6).

I den tidligere metodevurderingen av kombinasjonsbehandlingen atezolizumab/bevacizumab til førstelinjebehandling av avansert eller inoperabelt levercellekarsinom (HCC) (ID2020\_030), har DMP beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for aktuelle pasienter behandlet med sorafenib (2).

### Usikkerhet

HIMALAYA-studien ligger til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjon-utvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert relevante komparatorer hos aktuell pasientpopulasjon. Datagrunnlaget fra HIMALAYA-studien kunne vært egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse for hele pasientpopulasjonen med avansert eller inoperabel HCC, men dette vil likevel ikke gjelde for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis (dvs. pasienter som ikke er egnet for behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab). Det antas at HIMALAYA-studien ikke vil gi tilstrekkelig datagrunnlag for å kunne gjøre en robust helseøkonomisk analyse i en slik subpopulasjon (ikke del av seleksjonskriteriene for inklusjon i HIMALAYA-studien). Det er behandling med en TKI (sorafenib og/eller lenvatinib) som vurderes som relevant komparator i norsk klinisk praksis. DMP er videre av den oppfatning at siden de to legemidlene sorafenib og lenvatinib er vist sammenliknbare i en direkte sammenliknende klinisk studie (RESPECT) i den aktuelle pasientgruppen (HCC) (9), kan relativ effekt for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus sorafenib være en prokxy for sammenlikningen av durvalumab/tremelimumab versus lenvatinib.

Resultatene fra HIMALAYA-studien som omhandler forbedring i totaloverlevelse (OS) er overbevisende når det gjelder kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus sorafenib. Det er imidlertid en svakhet at studien ikke var lagt opp til å ha statistisk styrke til også å kunne sammenlikne kombinasjonen durvalumab/tremelimumab med durvalumab monoterapi. Durvalumab monoterapi ble i april 2024 besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder, til bruk ved samme indikasjon som den som gjelder for denne metodevurderingen. Det er usikkerhet knyttet til sammenlikningen av kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus durvalumab monoterapi. Det er imidlertid noe informasjon tilgjengelig (fra EMA) som kan tyde på at det er en liten (numerisk) forskjell i OS mellom kombinasjonen durvalumab/tremelimumab versus durvalumab monoterapi (HR: 0,90; 95 % KI: 0,76-1,07). Andelen pasienter med objektiv respons (ORR) er også litt høyere for kombinasjonen durvalumab/tremelimumab (20,1 %) sammenliknet med pasienter behandlet med durvalumab monoterapi (17,0 %), og (median) varighet av respons er litt lengre for kombinasjonen durvalumab/ tremelimumab (22,3 måneder) sammenliknet med durvalumab monoterapi (16,8 måneder).



I EPAR reises det avslutningsvis spørsmål om det aktuelle/godkjente doseringsregimet for kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab rent faktisk er det mest optimale (f.eks. kunne det tenkes at flere doser tremelimumab ville ha gitt bedre effekt, og er 300 mg tremelimumab den optimale dosen eller kunne det tenkes at flere og lavere doser med tremelimumab kunne gitt samme effekt, men kanskje bedre sikkerhetsprofil?). På nåværende tidspunkt kan ikke tilgjengelige kliniske data gi svar på dette. EMA har likevel vurdert at kombinasjonsbehandlingen durvalumab/tremelimumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget MT på dette grunnlag.

Direktoratet for medisinske produkter, 22-08-2024

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Elin H.J. Bjørnhaug  
Saksutreder

## Referanser

1. NyeMetoder. ID2023\_040: Durvalumab (Imfinzi) - Indikasjon IV - I monoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom. [updated 22.04.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/durvalumab-imfinzi-indikasjon-iv/>.
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: ID2020\_030 - atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon. 04.01.2021.
3. NyeMetoder. ID2020\_030: Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon X - LEVERKREFT - Kombinasjonsbehandling med bevacizumab til inoperabel levercellekarsinom hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. [updated 15.02.2021. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-tecentriq-indikasjon-x/>.
4. Helsedirektoratet. Hepatocellulært karsinom (HCC) – handlingsprogram: Nasjonal faglig retningslinje. 18.04.2024.
5. (OUS) Ifkoi. Leverkreft [Available from: <https://kreflex.no/Lever>.
6. Krefregisteret. Cancer in Norway 2023: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2024.
7. Westgaard A, Dajani OF. Systembehandling som ledd i multimodal behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) i Norge anno 2023. Onkoytt. 2023;2.
8. NyeMetoder. ID2017\_098: Lenvatinib (Lenvima) - Indikasjon II - Behandling av levercellekarsinom [updated 26.08.2019. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima-indikasjon-ii/>.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391:1163–73.
10. NyeMetoder. ID2017\_032: Regorafenib (Stivarga) - Indikasjon II - Andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom [updated 29.04.2019. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/regorafenib-stivarga-indikasjon-ii/>.
11. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Imfinzi (durvalumab) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_no.pdf).
12. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Imjudo (tremelimumab) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/imjudo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_no.pdf).
13. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Imfinzi (durvalumab). 2022 15.12.2022. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0045.
14. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence. 2022;1(8).
15. Tandvårds- og legemidelførmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Imjudo (tremelimumab) i kombination med Imfinzi (durvalumab). 2024 08.02.2024.
16. Canada's Drug Agency (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation: Tremelimumab (Imjudo) in Combination With Durvalumab (Imfinzi). Canadian Journal of Health Technologies 2023;3(11).

## Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	30-01-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-09-2022 og 22-04-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP <sup>4</sup>	22-04-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	07-10-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	25-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	21-02-2024
Rapport ferdigstilt	22-08-2024
Total tid hos DMP (fra oppdraget ble avklart med Bestillerforum) <sup>5</sup>	122 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	1 dag
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>6</sup></b>	<b>121 dager*</b>
Herunder <sup>7</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	91 dager

\*DMP har i denne saken ventet ekstra lenge på tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter, hovedsakelig på grunn av ferieavvikling.

<sup>4</sup> Dokumentasjon innsendt av AstraZeneca 26.10.2023, før oppdraget var endelig avklart med Bestillerforum. Bestillingen ble endret av Bestillerforum 22.04.2024.

<sup>5</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>6</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>7</sup> 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
Olav Dajani	Helse Sør-Øst
Inger Marie Løes	Helse Vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. sammenlignende behandling og pasientgrunnlag). 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
Elin H. J. Bjørnhaug	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

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

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

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.

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

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

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

## Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

AstraZeneca har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som vedlegges rapporten og følger saken. AstraZeneca har imidlertid valgt å ikke gjøre det i denne saken.