

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum ID2020_010

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	30.11.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2020_010: durvalumab (Imfinzi) til kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED). Det er bestilt (18.10.22) en forenklet vurdering løp A med oppsummering av effekt og sikkerhet.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 184-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 18.10.2022: *Konkurransesgrunnlaget for LIS2207 tilsier at durvalumab i kombinasjonsbehandling med kjemoterapi er sammenlignbart med atezolizumab i kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av ES-SCLC.*

Beslutning:

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En forenklet metodevurdering (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for durvalumab (Imfinzi) til kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Opprinnelig beslutning (30.03.2020) var: *En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for durvalumab (Imfinzi) til kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED).*

På bakgrunn av firmainnspill og konkurransesgrunnlaget for LIS2207 ble bestillingen endret fra løp C til løp A.

Handelsnavn	Imfinzi
Virkestoff	durvalumab
ATC-nr.	L01FF03
Legemiddelfirma	AstraZeneca
Aktuell indikasjon	Imfinzi i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Imfinzi som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon (se pkt. 5.1). Omfatter ID2018_022, besluttet innført 21.10.2019.
MT legemiddel	21.09.2018
MT aktuell indikasjon	27.08.2020
Virkningsmekanisme	PD-L1 hemmer: Binder til programmert celledød-ligand-1 på tumorceller og assosierte immunceller i tumor mikromiljø. Dette fører til blokkering av interaksjon mellom PD-L1 og PD-1 / CD80 (B7.1), noe som fører til forsterket antitumor-immunrespons og økt T-celleaktivering.
Dosering og administrasjonsmåte	Imfinzi gis som i.v. infusjon over 1 time. Anbefalt dosering ved ES-SCLC er 1500 mg i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1500 mg hver 4. uke som monoterapi inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Vektbasert dosering for pasienter under 30 kg.
Klinisk effekt	<p>Effekt og sikkerhet av durvalumab i kombinasjon med etoposid og karboplatin eller cisplatin (D + EP) ved behandlingsnaiv ES-SCLC, ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase 3 studie (CASPIAN). Studien var også utformet for å evaluere effekten av durvalumab i kombinasjon med tremelimumab og etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (D+ T+EP). En uavhengig interimanalyse av OS viste statistisk signifikans for D+EP vs. EP, som tillot avblinding av disse to armene. Studien fortsetter imidlertid blindet for armen D+T+EP, som vil analyseres senere.</p> <p>I armene D + EP eller EP (kontrollgruppen) ble 537 pasienter som var egnet for platinabasert kjemoterapi i 1.linje for ES-SCLC med kroppsvekt over 30 kg og ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 med forventet levetid på minst 12 uker randomisert 1:1 til å motta behandling med D + EP eller EP. Studien ekskluderte blant annet pasienter som tidligere har fått strålebehandling mot brystet og pasienter med autoimmune sykdommer inkludert paraneoplastisk syndrom (PNS). Median oppfølgingstid i den planlagte oppfølgingsanalysen var 25,1 måneder. Resultater fra denne analysen er gjengitt i tabellen nedenfor:</p>

	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid + enten karboplatin eller cisplatin (n=269)
OS		
Antall dødsfall (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Median OS (måneder) (95 % KI)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (95 % KI) ^b	0,75 (0,625, 0,910)	
p-verdi ^c	0,0032	
OS ved 18 måneder (%) (95 % KI)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
PFS		
Antall hendelser (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)
HR (95 % KI) ^b	0,80 (0,665, 0,959)	
PFS ved 6 måneder (%) (95 % KI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)
PFS ved 12 måneder (%) (95 % KI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)
ORR n (%) (95 % KI)^d	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)
Fullstendig respons n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Delvis respons n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{d,c}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)
^a Oppfølgingsanalyser av OS, PFS, ORR og DoR ved data-cut-off 27. januar 2020. ^b Analysen ble utført ved bruk av en stratifisert log-rank-test, justert for planlagt platinabehandling i syklus 1 (karboplatin eller cisplatin), og ved bruk av tilnærmingen med rank-tester for sammenheng. ^c Ved interimanalysen (data-cut-off 11. mars 2019) var p-verdien for OS 0,0047, som oppfyllte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,0178 for en 4 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets, med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser. ^d Bekreftet objektiv respons. ^e Post-hoc-analyse.		
<p>Forbedringene av OS i favør av pasienter som fikk durvalumab + etoposid + platina sammenlignet med de som fikk etoposid + platina alene, var konsistent observert på tvers av de forhåndsdefinerte undergruppene basert på demografi, geografisk region, bruk av karboplatin eller cisplatin og sykdomskarakteristika.</p> <p>Det pågår en norsk forskerinitiert studie (TRIPLEX; NCT05223647) for å undersøke mereffekten av å tillegge stråling mot thorax til D + EP (altså R + D + EP), sammenlignet med D+EP. De første resultatene fra TRIPLEX-studien forventes å foreligge i 2026, og kan komme til å påvirke norsk behandlingspraksis for ES-SCLC.</p>		
Bivirkninger	<p>De hyppigste (> 20 %) bivirkningene når durvalumab ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av monoterapi hver 4. uke (n=265), var nøytropeni (48,7 %), anemi (38,5 %), kvalme (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopesi (31,3 %), trombocytopeni (21,1 %) og leukopeni (20,0 %).</p> <p>Grad 3-4 bivirkninger med forekomst over 5% var nøytropeni (24%), anemi (9%) trombocytopeni (6%), leukopeni (6%), nedsatt antall nøytrofiler (6%), febril nøytropeni (5%).</p> <p>Immunmedierte bivirkninger forekommer med durvalumab.</p>	

<p>Dagens behandling</p>	<p>Ved ES-SCLC gis kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi uten konkomitant radioterapi.</p> <p>Atezolizumab (Tecentriq) er innført til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC; NyeMetoder ID2019_044).</p> <p>I legemiddelanbudet «Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer for 2022» er atezolizumab og durvalumab vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenlignet med hverandre for SL-SCLC.</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av durvalumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>
<p>Kilder</p>	<p>Preparatomtalen for Imfinzi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_no.pdf</p> <p>European public assessment-report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</p> <p>Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi: https://www.mercell.com/nb-no/anbud/176511702/lis-2207-onkologi-anbud.aspx</p>

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 184-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2020_010 kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 30-11-2022

Elisabeth Bryn,
Enhetsleder

Maria Almlöf
Saksutreder