

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.

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

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

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

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra 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 hjemmeside (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	3
Logg	4
Forkortelser	6
Metodevurdering av ID2024_032	8
Metode.....	8
Sykdom.....	9
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	11
Utvidet informasjon	14
1. Klinisk evidensgrunnlag	14
1.1 Oversikt over relevante studier.....	14
1.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	18
1.3 Resultater for intervensjonen	22
1.3.1 Effekt	22
1.3.2 Subgruppeanalyser (STK11, KEAP1 og KRAS (ko-)mutasjoner).....	24
1.3.3 Sikkerhet	25
1.4 Resultater for komparator.....	26
1.4.1 Effekt	26
1.4.2 Sikkerhet	27
1.5 Relativ effekt og sikkerhet	28
2. Økonomi	31
2.1 Legemiddelkostnader	31
2.2 Administrasjonskostnader	32
2.3 Totale kostnader for et behandlingsløp	33
2.4 Budsjettkonsekvenser	33
Referanser	35
Appendiks 1: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for durvalumab	36
Appendiks 2: Evidenssyntese	37
Appendiks 3: Subgruppeanalyser	39
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	42
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	43

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	15-12-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-09-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	04-11-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-03-2026*
Saken tildelt saksutreder(e)	26-11-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	30-01-2026
Rapport ferdigstilt	29-04-2026
Total tid hos DMP ¹	176 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	20 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	156 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	134 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	22 dager

*Tre medisinske fageksperter ble rekruttert til saken følgende datoer: 19.12.2025, 09.03.2026 og 18.03.2026

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

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

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

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Maria Moksnes Bjaanæs	Helse Sør-Øst
Marie Grøn Sælen	Helse Nord
Øystein Fløtten	Helse vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Martina Stipic	Utredningsleder	Rådgiver
Ida Jonson	Saksveileder og kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AE	Bivirkning (av eng. «adverse event»)
AUP	Apotekenes utsalgspris
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
AUC	Arealet under kurven (av eng. «area under the curve»)
CD	Cluster of Differentiation
CNS	Sentralnervesystem (av eng. «central nervous system»)
CT	Kjemoterapi (av eng. «chemotherapy»)
CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert antigen 4
D + T	Durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi
D + T + CT	Durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DoR	Responsens varighet (av eng. «duration of response»)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået (av eng. «European Medicines Agency»)
EPAR	European Public Assessment Report
HF	Helseforetak
HR	Hazard ratio
ITC	Indirekte sammenligning (av eng. «indirect treatment comparison»)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidensintervall
LIS	Legemiddelinnkjøps samarbeidet
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MT	Markedsføringstillatelse
Mva.	Merverdiavgift
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft (av eng. «non-small cell lung cancer»)
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse (av eng. «overall survival»)
P + CT	Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi
PD-1	Programmerbar celledød-1

PD-L1	Programmerbar celledød-ligand 1
PD-L2	Programmerbar celledød-ligand 2
PFS	Progresjonsfri overlevelse (av eng. «progression-free survival»)
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (av eng «quality-adjusted life years»)
RHF	Regionale helseforetak
SAE	Alvorlige bivirkninger (av eng. «serious adverse events»)
TC	Tumorceller

Metodevurdering av ID2024_032

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddele Imfinzi (durvalumab) og Imjudo (tremelimumab) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk NSCLC uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at durvalumab og tremelimumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. 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 AstraZeneca AS. De regionale helseforetakene har oppnevnt 3 medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt aktuell pasientgruppe i klinisk praksis, forventede effekter og toksisitet av behandlingen sammenlignet med dagens behandling, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_032: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, hvor effekt og sikkerhet oppsummeres, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	AstraZeneca AS
Preparat	Imfinzi og Imjudo
Virkestoff	Durvalumab og tremelimumab
ATC-kode	L01FF03 og L01FX20
Aktuell indikasjon	Durvalumab i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk NSCLC uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	ID2022_115: Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon som førstelinjebehandling til voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (innført) Durvalumab er godkjent til en rekke ulike indikasjoner, for en utfyllende liste over indikasjoner og status i Nye Metoder se Appendiks 1.
Virkningsmekanisme	PD-L1-uttrykk er en kjent mekanisme som tumorceller kan benytte for å unngå immunsystemet ved å hemme T-celler og dermed forhindre dem i å eliminere kreftcellene. Det er godt dokumentert at PD-L1 kan fungere som en prediktiv biomarkør for behandlingsrespons ved PD-1/PD-L1-hemmere. (1) 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.

	Tremelimumab er et selektivt humant IgG2 antistoff som blokkerer cytotoksisk T-lymfocytt-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.
Dosering	<p>Under platina-kjemoterapi: Durvalumab 1500 mg i kombinasjon med tremelimumab 75 mg og platinabasert kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser (12 uker).</p> <p>Etter platina-kjemoterapi: Durvalumab 1500 mg hver 4. uke som monoterapi og histologibasert pemetreksed vedlikeholdsbehandling hver 4. uke.</p> <p>En femte dose tremelimumab 75 mg bør gis i uke 16 samtidig med sjette dose av durvalumab.</p> <p>Begge legemidlene er til intravenøs bruk, og skal administreres i løpet av 1 time som separate infusjoner. Hvis det ikke er noen klinisk signifikante bekymringer under syklus 1 hvor durvalumab startes opp ca. 1 time (maksimalt 2 timer) etter tremelimumab og platinabasert kjemoterapi 1 time (maksimalt 2 timer) etter durvalumab, kan durvalumab gis umiddelbart etter tremelimumab, og tidsperioden mellom durvalumabinfusjonens slutt og starten av kjemoterapi kan reduseres til 30 minutter.</p> <p>Behandlingsvarighet for tremelimumab er opptil maks. 5 doser, for durvalumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, og maksimalt opp til 2 år.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input type="checkbox"/> Budsjettanalyse</p> <p>Nei <input checked="" type="checkbox"/></p>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Sykdom

Førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner	
Om sykdommen	<p>Lungekreft er den vanligste kreftformen i Norden (2). Det skilles mellom to typer, ikke-småcellet og småcellet lungekreft. Ikke-småcellet er den vanligste og utgjør cirka 85 % av lungekrefttilfellene.</p> <p>Andelen pasienter med NSCLC som får kurativ behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga. stadium IV (metastatisk) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (3). Alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft skal være testet for PD-L1-uttrykk, og alle ikke-småcellete karsinomer unntatt rene plateepitelkarsinomer bør undersøkes for mutasjoner i EGFR-, BRAF-, KRAS-, MET- og HER2-genene, for translokasjoner av ALK-, ROS1-, NTRK- og RET-genene, samt for fusjonstranskript mellom MET ekson 13 og ekson 15 (4).</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>I 2024 ble det diagnostisert 3 396 nye tilfeller av lungekreft i Norge, hvorav antall NSCLC tilfeller var anslått til 2717-3056. Omtrent halvparten (44 %) av pasientene med NSCLC diagnostiseres med avansert, metastatisk sykdom og har en dårlig prognose.</p> <p>De medisinske fagekspertene anslår at 35–120 pasienter årlig kan være aktuelle for behandlingen, men antallet som faktisk vil få trippelkombinasjonen avhenger av individuelle vurderinger.</p>

Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av ikke-småcellet lungekreft (3). Anbefalt førstelinjebehandling i det nasjonale handlingsprogrammet er kombinasjonsbehandling med PD-1- eller PD-L1-antistoff og kjemoterapi for pasienter med PD-L1 uttrykk < 50%, mens for pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 50 % anbefales PD-1- eller PD-L1-antistoff som monoterapi.</p> <p>Det foreligger tilbud for immunoterapi (PD-1 eller PD-L1-antistoff) ved førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC. (5). Ved kombinasjonsbehandling av pasienter med PD-L1 uttrykk > 1 % er førstevalg cemiplimab, mens pembrolizumab er andre- og tredjevalg (ulike doseringer). Kombinasjonsbehandling med cemiplimab er innført uten øvre begrensning i PD-L1-uttrykk, mens kombinasjonsbehandling med pembrolizumab er innført for pasienter med PD-L1-uttrykk lavere enn 50 %. For pasienter med PD-L1-uttrykk under 1 %, er det kun kombinasjonsbehandling med pembrolizumab som har indikasjon/ er innført.</p> <p>Kjemoterapi som brukes i kombinasjonen er paklitaxel og karboplatin hos pasienter med plateepitelkarsinom, og pemetreksed og karboplatin hos pasienter med ikke- plateepitelkarsinom og uten EGFR eller ALK forandringer (3).</p>
Plassering av durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi i behandlingsalgoritmen	Kombinasjonsbehandling bestående av durvalumab, tremelimumab og platinabasert kjemoterapi vil kunne erstatte PD-1 eller PD-L1-antistoff i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi.

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

Nytte

Pivotalstudien, POSEIDON, er en randomisert, åpen, kontrollert, fase 3 studie som inkluderer pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk NSCLC uten EGFR- eller ALK-avvik. Pasientene ble randomisert til behandling med enten durvalumab og tremelimumab kombinert med kjemoterapi (D + T + CT), durvalumab med kjemoterapi (D + CT), eller kun kjemoterapi (CT). Dagens behandling i norsk klinisk praksis er imidlertid hverken kjemoterapi i kombinasjon med durvalumab eller kjemoterapi alene, men pembrolizumab eller cemiplimab (PD-1-hemmere) i kombinasjon med kjemoterapi. Valg av PD-1-hemmer styres av Onkologianbudet, der cemiplimab er rangert som nr. 1 og pembrolizumab som nr. 2. Siden de mest robuste dataene foreligger for pembrolizumab, brukes dette som komparator for effekt og sikkerhet i sammenligningen med D + T + CT. Spesialistgruppen ved Sykehusinnkjøp har tidligere konkludert med at cemiplimab og pembrolizumab, begge i kombinasjon med kjemoterapi, har sammenlignbar effekt.

I POSEIDON-studien hadde 63 % av pasientene ikke-plateepitelkarsinom, og 37 % hadde plateepitelkarsinom. Studien var stratifisert på histologi, noe som styrker validiteten av resultatene i disse undergruppene. Effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er dokumentert for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom i KEYNOTE-189 og for pasienter med plateepitelkarsinom i KEYNOTE-407. I begge KEYNOTE-studiene var komparator placebo i kombinasjon med kjemoterapi (CT).

Hasard ratio (HR) for totaloverlevelse (OS) i POSEIDON studien var 0,76 (95 % KI 0,65 – 0,89) for ITT-populasjonen for armen med durvalumab og tremelimumab kombinert med kjemoterapi sammenliknet med kun kjemoterapi. For pasienter med ikke-plateepitelkarsinom var HR for OS i POSEIDON-studien 0,69 (95 % KI 0,56 – 0,85), sammenlignet med 0,60 (95 % KI 0,50 – 0,72) i KEYNOTE-189-studien. For pasienter med plateepitelkarsinom var HR for OS 0,85 (95 % KI 0,65 – 1,10) i POSEIDON-studien mens den var 0,71 (95 % KI 0,59 – 0,85) i KEYNOTE-407-studien. HR for progresjonsfri overlevelse (PFS) i POSEIDON studien var 0,72 (95 % KI 0,60 - 0,86) for ITT-populasjonen. For pasienter med ikke-plateepitelkarsinom var HR for OS i POSEIDON- studien 0,66 (95 % KI 0,52 - 0,84), sammenlignet med 0,50 (95 % KI 0,42 - 0,60) i KEYNOTE- 189- studien. For pasienter med plateepitelkarsinom var HR for PFS 0,77 (95 % KI 0,58 -1,01) i POSEIDON- studien mens den var 0,62 (95 % KI 0,52 - 0,74) i KEYNOTE-407 studien.

DMP har begrenset vurderingen av relativ sikkerhet til POSEIDON-studien, hvor forskjellen mellom D + T + CT-armen og D + CT-armen reflekterer effekten av tillegg av CTLA-4-hemming på sikkerhetsprofilen. Tillegg av tremelimumab til durvalumab og kjemoterapi er assosiert med økt forekomst av behandlingsrelaterte og immunmedierte bivirkninger, inkludert en økning i alvorlige hendelser. De medisinske fagekspertene vurderer at tillegg av CTLA-4-hemming til PD-(L)1-hemming og kjemoterapi sannsynligvis vil medføre økt belastning for både pasienter og helsevesenet. I EPAR fremheves det at eksplorative sammenligninger mellom de eksperimentelle armene (D+T+CT vs. D+CT) antyder en marginal effektmessig fordel ved tillegg av tremelimumab, noe som utfordrer den kliniske relevansen av dobbel immun-sjekkpunkthemming, særlig gitt den økte risikoen for immuntoksitet. Den økte toksisiteten understrekes i ASCO-retningslinjene, av medisinske fagekspertene og i EPAR.

Basert på tilgjengelig dokumentasjon vurderer DMP at det ikke er grunnlag for å konkludere at durvalumab og tremelimumab med kjemoterapi gir større nytte enn dagens standardbehandling. Det kan heller ikke utelukkes at trippelkombinasjonen har dårligere effekt enn pembrolizumab/cemiplimab med kjemoterapi, da de ujusterte indirekte effektsammenligningene indikerer en trend i retning av redusert effekt for trippelkombinasjonen. Videre er det forventet en økt forekomst av immunologiske bivirkninger ved tillegg av CTLA-4-hemming. Eksplorative subgruppeanalyser fra POSEIDON antyder

en mulig økt relativ effekt i OS av trippelkombinasjonen hos pasienter med STK11-, KEAP1- eller KRAS-(ko) mutasjoner, samt hos pasienter med lavt eller negativt PD-L1-uttrykk. Evidensgrunnlaget for disse mutasjonene er imidlertid begrenset og basert på post-hoc analyser, og funnene må betraktes som hypotesegenererende.

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken vurderer at behandling med tremelimumab og durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi kan være et alternativ for et selektert fåtall pasienter med god allmentilstand. Det kliniske ønsket om å ta i bruk kombinasjonen av durvalumab, tremelimumab og kjemoterapi synes i hovedsak å være basert på den observerte forskjellen mellom durvalumab + kjemoterapi og trippelkombinasjonen i POSEIDON. DMP vurderer imidlertid at denne sammenligningen ikke er relevant da durvalumab + kjemoterapi ikke har vist statistisk signifikant mereffekt sammenlignet med kjemoterapi alene og ekvivalens med pembrolizumab + kjemoterapi ikke er fastslått. De medisinske fagekspertene fremhever også den økte toksisiteten ved trippelkombinasjonen, noe som reiser spørsmål om hvorvidt den potensielle mereffekten er klinisk relevant. Hvem som eventuelt tilbys trippelkombinasjonen vil avhenge av individuelle klinisk vurderinger, der faktorer som alder, skrøpelighet, komorbiditet og ECOG-status, spiller en avgjørende rolle i behandlingsbeslutninger.

Ressursbruk

Den årlige kostnaden for behandling med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi, inkludert legemiddel- og administrasjonskostnader, er estimert til ca. NOK 960 000 basert på maksimal AUP ekskludert mva. ved en behandlingsvarighet på 6,5 måneder. Til sammenligning varierer behandlingens kostnader for dagens standardbehandling ved samme behandlingsvarighet mellom ca. NOK 510 000 og 680 000 (maksimal AUP ekskludert mva.)

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av metastatisk NSCLC. Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga. stadium IV eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer. Med moderne behandling kan målsetningen være både livsforlengende – til dels betydelig livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende (3). I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av NSCLC i samme linje og tilsvarende pasientpopulasjon, har DMP beregnet et absolutt prognosetap på mellom 11 og 15 QALY (6).

Budsjettvirkninger

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi ved behandling av metastatisk NSCLC vil være om lag 28 millioner NOK (inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 50 pasienter vil behandles med durvalumab per år, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Usikkerhet

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi mot dagens standardbehandling for den aktuelle pasientgruppen. AstraZeneca har levert indirekte sammenligninger basert på POSEIDON-, KEYNOTE-189- og KEYNOTE-407-studiene, med kjemoterapi som anker. Slike indirekte analyser er forbundet med usikkerhet, da de bygger på separate studier uten felles randomisering, noe som kan introdusere bias og svekke sammenlignbarheten.

AstraZeneca har levert indirekte effektsammenligninger (MAIC-analyser), justert for region og røykestatus, faktorer de vurderer som effektmodifiserende. DMP vurderer imidlertid at det er

begrenset dokumentasjon som støtter at disse faktorene faktisk er effektmodifiserende for kjemoimmunterapi, og at justering for disse faktorene kan introdusere ytterligere skjevhet. Videre understreker tilbakemelding fra de medisinske fagekspertene at det ikke er behov for å justere disse populasjonene, da de vurderes som tilstrekkelig sammenlignbare med hensyn til effektmodifiserende faktorer.

DMP vurderer at pasientpopulasjonene i de to studiene er tilstrekkelig sammenlignbare til at ujusterte indirekte effektsammenligninger (Bucher-analyser) er mer hensiktsmessig enn justerte MAIC-analyser. Samtidig er også sammenligningen via Bucher-metoden forbundet med en viss grad av usikkerhet, da den baserer seg på en antakelse om likhet mellom studiene. Dersom disse antakelsene ikke oppfylles fullt ut, kan analysen resultere i skjeve estimater, og også denne sammenligningen bør tolkes med forsiktighet.

DMP har derfor presentert resultater fra både de justerte og de ujusterte indirekte sammenligningene, samt presentert resultatene fra de individuelle studiene for sammenligning. DMP anerkjenner begrensningene som ligger i alle tilnærmingene.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevante studier

EMA har vurdert at durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten sensibiliserende EGFR- mutasjoner eller ALK- positive mutasjoner.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er POSEIDON. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 1. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

POSEIDON	
Studie ID	NCT03164616
Design	Fase III, kontrollert, åpen studie med tre behandlingsarmer
Studielokasjon	Global (Europa, Nord- og Sør-Amerika, Asia og Afrika)
Populasjon	<p>Pasienter med metastatisk NSCLC uten sensibiliserende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-mutasjon eller genomiske tumoravvik i anaplastisk lymfomkinase (ALK)</p> <p>Inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ingen tidligere kjemoterapibehandling eller systemisk behandling - bekreftet PD- L1 status - ECOG status lik 0 eller 1 <p>Eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom - aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser - tidligere immunsvikt - administrering av systemisk immunsuppresjon innen 14 dager før oppstart <p>n= 1013 randomisert 1:1:1</p> <p>Stratifiseringsfaktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PD-L1-ekspresjon (TC ≥ 50 % vs. TC < 50 %) - sykdomsstadium (stadium IVA vs. stadium IVB) - histologi (ikke- plateepitel vs. plateepitel)
Intervensjon	<p><u>Behandlingsarm 1:</u> tremelimumab 75 mg med durvalumab 1500 mg og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av durvalumab 1500 mg hver 4. uke som monoterapi. En femte dose med tremelimumab 75 mg ble gitt i uke 16 sammen med durvalumabdose nr. 6</p> <p><u>Behandlingsarm 2:</u> durvalumab 1500 mg og platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av durvalumab 1500 mg hver 4. uke som monoterapi</p> <p>Behandlingslengde var maksimum 5 doser for tremelimumab, og inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet for durvalumab.</p> <p>Se feltet under for dosering av platinumbasert kjemoterapi.</p>
Komparator	Platinumbasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser. Pasientene kunne få 2 ekstra sykluser (totalt 6 sykluser etter randomisering), iht. klinisk indikasjon, etter utprøvers skjønn.

	<p>Platinumbasert kjemoterapi i alle behandlingsarmer:</p> <p>Ikke-plateepitel NSCLC: pemetreksed 500 mg/m² med karboplatin AUC 5-6 eller cisplatin 75 mg/m² hver 3. uke. Med mindre det er kontraindisert av utprøver, kunne pemetreksed vedlikeholdsbehandling gis.</p> <p>Plateepitel NSCLC: gemcitabin 1000 mg/m² eller 1250 mg/m² på dag 1 og 8 med cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uke.</p> <p>Ikke-plateepitel eller plateepitel NSCLC: nab-paklitaksel 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 med karboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uke.</p> <p>Behandlingslengde var inntil 6 sykluser, med mulighet for vedlikeholdsbehandling med pemetreksed for pasienter med ikke-plateepitel NSCLC.</p>
Primært endepunkt	Dobbelt primært endepunkt: progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) for durvalumab + platinumbasert kjemoterapi (behandlingarm 2) vs. platinumbasert kjemoterapi alene (komparatorarm)
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> - PFS og OS for tremelimumab + durvalumab + platinumbasert kjemoterapi (behandlingarm 1) vs. platinumbasert kjemoterapi alene (komparatorarm) - objektiv responsrate (ORR) - responsens varighet (DoR)
Observasjonstid	OS: Median oppfølgingstid på 63,4 måneder (5 års analyse av OS) PFS: median oppfølgingstid på 33,9 måneder (sluttanalyse PFS)
Datakutt	Primæranalyse OS: 12. mars 2021 (median oppfølgingstid 34,9 måneder) 5 års analyse av OS: 24. august 2023 PFS sluttanalyse: 24. juli 2019

Effekt og sikkerhet av durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi vurderes opp mot effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi. Effekt og sikkerhet av pembrolizumab med kjemoterapi hos tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk NSCLC er undersøkt i KEYNOTE-189-studien (ikke-plateepitel) og KEYNOTE-407-studien (plateepitel). En oppsummering av studiedesignene for KEYNOTE-studiene er gitt i Tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over andre relevante studier for metodevurderingen.

KEYNOTE-189	
Studie ID	NCT02578680
Design	Randomisert, dobbelblindet fase III studie
Studielokasjon	Global, 118 sentre i 16 land
Populasjon	<p>Pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft, uten sensibiliserende EGFR eller ALK mutasjoner</p> <p>Inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ingen tidligere kjemoterapibehandling eller systemisk behandling - ECOG status lik 0 eller 1 - Adekvat organfunksjon og forventet levetid på minst 3 mnd. <p>Eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom - aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser (CNS og hjernehinne) - aktiv infeksjon eller kjent/tidligere HIV eller hepatitt B/C, eller andre medisinske tilstander som kan påvirke studiedeltakelse eller resultater - står på systemisk steroidbehandling <p>n = 616 randomisert 2:1</p>
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg gitt intravenøst hver 3. uke (inntil 35 sykluser), kombinert med standard kjemoterapi: pemetreksed (500 mg/m ²) og platinabasert legemiddel (cisplatin 75 mg/m ² eller karboplatin AUC 5) i 4 sykluser, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med pembrolizumab kombinert med pemetreksed
Komparator	<p>Placebo gitt intravenøst hver 3. uke (inntil 35 sykluser), kombinert med identisk kjemoterapi som i intervensjonsarmen: pemetreksed og platinabasert legemiddel i 4 sykluser, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med placebo kombinert med pemetreksed</p> <p>Behandlingsbytte til pembrolizumab monoterapi var tillatt ved bekreftet sykdomsprogresjon.</p>
Primært endepunkt	PFS og OS
Viktige sekundære endepunkter	Respons rate, responsvarighet, sikkerhet
Observasjonstid	OS: median 64,6 måneder (5-års OS) PFS: median 46,3 måneder (primæranalyse)
Datakutt	OS: 8. Mars 2022 (5- års OS) PFS: 28. August 2020 (primæranalyse)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

KEYNOTE-407	
Studie ID	NCT02775435
Design	Randomisert, dobbelblindet fase III studie
Studielokasjon	Global, 137 sentre i 17 land
Populasjon	<p>Pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk (stadium IV) plateepitel ikke- småcellet lungekreft</p> <p>Inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ingen tidligere kjemoterapibehandling eller systemisk behandling - ECOG status lik 0 eller 1 - Adekvat organfunksjon og forventet levetid på minst 3 mnd. <p>Eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom - aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser (CNS og hjernehinne) - aktiv infeksjon eller kjent/tidligere HIV eller hepatitt B/C, eller andre medisinske tilstander som kan påvirke studiedeltakelse eller resultater - står på systemisk steroidbehandling <p>n = 559 randomisert 1:1</p>
Intervensjon	Pembrolizumab 200 mg gitt intravenøst på dag 1 hver 3. uke (inntil 35 sykluser), kombinert med kjemoterapi de første 4 syklusene: karboplatin (AUC 6 mg/mL/min) på dag 1 og enten paklitaksel (200 mg/m ²) på dag 1 eller nab- paklitaksel (100 mg/m ²) på dag 1, 8 og 15
Komparator	<p>Placebo gitt intravenøst på dag 1 hver 3. uke (inntil 35 sykluser), kombinert med identisk kjemoterapi som i intervensjonsarmen de første 4 syklusene.</p> <p>Behandlingsbytte til pembrolizumab monoterapi var tillatt ved bekreftet sykdomsprogresjon.</p>
Primært endepunkt	PFS og OS
Viktige sekundære endepunkter	Responstrate, responsvarighet, sikkerhet
Observasjonstid	OS: median 56,9 måneder (5-års OS) PFS: median 40,1 måneder (primæranalyse)
Datakutt	OS: 23. Februar 2022 (5-års OS) PFS: 30. September 2020 (primæranalyse)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

1.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

I norsk klinisk praksis er standardbehandling for aktuelle pasienter en PD-1-hemmer, enten cemiplimab eller pembrolizumab, i kombinasjon med kjemoterapi. Cemiplimab er rangert som førstevalg i Onkologianbudet for majoriteten av aktuelle pasienter (PD-L1-uttrykk på minst 1 %), mens pembrolizumab er rangert som andre- og tredjevalg (hhv. 400 mg hver 6. uke og 200 mg hver 3. uke). På grunn av tilgjengeligheten av mer robuste data for pembrolizumab, brukes denne som sammenligningsalternativ for vurdering av effekt og sikkerhet i metodevurderingen. I forbindelse med anbudsprosessen har spesialistgruppen ved Sykehusinnkjøp vurdert at cemiplimab og pembrolizumab har sammenlignbar effekt i kombinasjon med kjemoterapi for den aktuelle indikasjonen.

POSEIDON-studien inkluderte tre behandlingsarmer, hvor én av armene bestod av PD-L1-hemmer durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi (D + CT). Det kan fremstå som naturlig å sammenligne trippelkombinasjonsarmen med denne, ettersom begge behandlingsregimene er dokumentert innenfor samme randomiserte kliniske studie. En slik sammenligning har imidlertid begrensninger. For det første forutsetter det at durvalumab + kjemoterapi og pembrolizumab + kjemoterapi er ekvivalente behandlinger innenfor denne indikasjonen, en antakelse som ikke er vitenskapelig fastslått. Det er også viktig å understreke at durvalumab + kjemoterapi ikke har demonstrert en statistisk signifikant overlevelsesfordel (OS) sammenlignet med kjemoterapi alene (CT), og dermed ikke har markedsføringstillatelse for denne indikasjonen. Disse faktorene svekker validiteten til durvalumab + kjemoterapi som et sammenligningsgrunnlag.

I mangel på direkte sammenlignende data har AstraZeneca levert en ankret indirekte sammenligning (ITC) som sammenligner effekt og sikkerhet for durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi (D + T + CT) med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (P + CT). For effekt har AstraZeneca utført en Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)-analyse ved bruk av individuelle pasientdata fra POSEIDON-studien og publiserte aggregerte data fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-407. POSEIDON-studien inkluderte pasienter med både ikke-plateepitel- og plateepitel-karsinom. Effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med ikke-plateepitelkarsinom er undersøkt i KEYNOTE-189 og hos pasienter med plateepitelkarsinom i KEYNOTE-407. Tabell 2 oppsummerer studiene KEYNOTE-189 og KEYNOTE-407.

AstraZeneca vurderer at studiedesign, inklusjonskriterier og definisjoner av endepunkter (OS, PFS) generelt er konsistente og har god overlapp mellom POSEIDON og KEYNOTE-studiene. Rase, røykestatus og histologi ble identifisert av AstraZeneca som potensielle effektmodifiserende faktorer gjennom en global interaksjonstest i POSEIDON-studien, hvor alle subgrupper ble testet for konsistens av behandlingseffekter for D + T + CT versus CT på totaloverlevelse (OS). Disse tre faktorene viste signifikant interaksjon med behandlingen, og subgruppeanalyser av OS (Figur 3) antydte at D + T + CT så ut til å ha større effekt i ikke-asiatiske versus asiatiske pasienter, nåværende/tidligere røykere versus aldri-røykere, og pasienter med ikke-plateepitel versus pasienter med plateepitel histologi. Lignende trend ble observert i subgruppeanalyser av PFS. Basert på sammenligningen av baselinekarakteristika i POSEIDON, KEYNOTE-189 og KEYNOTE-407, ble det konkludert med at det er forskjeller i mulige effektmodifiserende faktorer mellom POSEIDON og komparatorstudiene.

Vekting av pasientpopulasjonen i POSEIDON studien til pasientpopulasjoner i KEYNOTE studiene ble utført for å matche pasientkarakteristikker for røykestatus og rase for pasienter med de to histologiene separat. Pasientkarakteristika for pasienter med ikke-plateepitelkarsinom før og etter vekting til KEYNOTE-189 er vist i Tabell 15 i Appendiks 2. Tilsvarende pasientkarakteristika for plateepitelkarsinom før og etter vekting mot KEYNOTE-407 er vist i Tabell 18. Etter vektingen ble HR-verdier for totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) estimert ved bruk av Cox-regresjonsmodeller, og deretter inkludert i Bucher ITC-analyser for indirekte sammenligninger.

Sikkerhet

For sammenligning av sikkerhet (bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd og bivirkninger av grad 3–5) gjennomførte AstraZeneca parvise Bucher ITC-analyser uten justering for forskjeller i baselinekarakteristikker mellom studiene. AstraZeneca antar at baselinekarakteristikker som ble identifisert som behandlingsmodifiserende faktorer for OS, ikke nødvendigvis også er det for sikkerhetsutfall. Konklusjonen fra den indirekte sammenligningen var at forskjellene i resultater mellom D + T + CT og P + CT ikke var statistisk signifikante, men at D + T + CT viste numerisk mer fordelaktige resultater for bivirkninger.

DMPs vurdering

Randomiseringen av pasienter i POSEIDON-studien er stratifisert etter histologi, noe som er positivt da det muliggjør direkte sammenligning med KEYNOTE-407 (for plateepitel NSCLC) og KEYNOTE-189 (for ikke-plateepitel NSCLC). Inklusjons- og eksklusjonskriteriene er i stor grad sammenlignbare mellom studiene når det gjelder sykdomsstadium, behandlingslinje, PD-L1-ekspressjon, ECOG prestasjonsstatus, CNS-metastaser og tidligere eksponering for immunterapi.

Det finnes imidlertid forskjeller som kan føre til skjevheter i sammenligningen mellom studiene. KEYNOTE-studiene krevde at pasientene skulle ha en forventet levetid på minst 3 måneder, mens dette kriteriet ikke er inkludert i POSEIDON-studien. Dette kan føre til at sykere pasienter og pasienter med mer aggressiv sykdom ekskluderes fra KEYNOTE-studiene, noe som kan påvirke resultatene. Videre inkluderer POSEIDON-studien et behandlingsregime med dobbel immunterapi, som er kjent for å gi flere immunrelaterte bivirkninger sammenlignet med enkel immunkjemoterapi. Dette kan også ha innvirkning på hvilke pasienter som selekteres til studien.

For pasienter med plateepitelkarsinom benyttes ulike kjemoterapiregimer i studiene KEYNOTE-407 og POSEIDON, noe som innebærer at behandlingene ikke sammenlignes på et felles kjemoterapigrunnlag. Denne forskjellen i behandlingsregimene introduserer klinisk heterogenitet og svekker forutsetningen om sammenlignbarhet mellom studiene, slik at en indirekte sammenligning mellom D + T + CT og P + CT blir mer usikker.

En annen forskjell er studiedesignet. KEYNOTE-studiene er dobbeltblindet, mens POSEIDON-studien er åpen, noe som betyr at både pasienter og forskere visste hvilken behandling som ble gitt. Åpne studier kan føre til skjevheter, særlig i vurderingen av subjektive endepunkter. OS, et objektivt endepunkt, antas derimot å være mindre påvirket av studiedesignet. Det er også verdt å merke seg at PFS i POSEIDON-studien ble vurdert av en blindet, uavhengig komité. Dette reduserer risikoen for skjevhet knyttet til det åpne studiedesignet. Likevel kan det åpne designet fortsatt påvirke rapporteringen av mer subjektive endepunkter.

Studiene sammenligner hver sin intervensjon mot lignende komparator (kjemoterapi) og den innleverte sammenligningen er ankret. Den relative effekten mellom intervensjonene estimeres indirekte gjennom deres effekt mot den felles komparatoren. Randomisering skal sikre at den relative effekten innen hver studie er uten systematiske skjevheter i den aktuelle studiepopulasjonen. For å sikre at den indirekte sammenligningen mellom studiene er robust, er det avgjørende å vurdere om det finnes forskjeller i pasientpopulasjonene som kan påvirke resultatene. Effektmodifiserende faktorer er pasientkarakteristika eller sykdomsrelaterte variabler som kan ha innvirkning på den relative effekten av behandlingen. Dersom disse faktorene ikke er jevnt fordelt mellom studiene, eller ikke justeres for, kan det føre til skjevheter i den indirekte sammenligningen.

Ikke-plateepitelkarsinom (vs. KEYNOTE-189)

DMP vurderer at pasientpopulasjonene i de to studiene generelt er sammenlignbare. Det er noen forskjeller, den største forskjellen er i andel pasienter fra Asia, der andelen i intervensjonsarmen i POSEIDON er 29 % mot 1 % (øst-Asia) i KEYNOTE-189. Mindre forskjeller mellom intervensjonsarmene inkluderer også kjønn (62 % mot 80 % menn i hhv. POSEIDON og KEYNOTE-189), røykestatus (17,5 % mot 11,7 % aldri-røykere i hhv. POSEIDON og KEYNOTE-189) og hjernemetastaser (9,8 % mot 17,8 % med hjernemetastaser i hhv. POSEIDON og KEYNOTE-189). DMP vurderer imidlertid at det er begrenset med dokumentasjon for i hvilken grad noen av disse faktorene er effektmodifiserende for immunkjemoterapi. Ved justering for region og røykestatus i MAIC-analysen fra AstraZeneca blir den effektive utvalgsstørrelsen (ESS) redusert med 40 % (fra 428 til 256,7), noe som påvirker balansen av prognostiske faktorer mellom intervensjonsarmen og kontrollarmen i POSEIDON-studien (se Tabell 15 i Appendiks 2). Etter justeringen er det en betydelig overvekt av pasienter med levermetastaser i kontrollgruppen (CT) sammenlignet med for D + T + CT-armen. Levermetastaser en sterk prognostisk faktor for NSCLC og en slik ubalanse kan ha en innvirkning på den relative effekten fra POSEIDON.

Plateepitelkarsinom (vs. KEYNOTE-407)

DMP vurderer at pasientpopulasjonene i de to studiene er sammenlignbare. For gruppen med plateepitelkarsinom er forskjellen mellom pasientpopulasjonene fra POSEIDON og KEYNOTE-407 betydelig mindre, noe som også medfører at ESS etter justeringen kun er redusert med 6 % (fra 246 til 231,14). Også for denne subgruppen vurderer DMP at det er begrenset med dokumentasjon for i hvilken grad det finnes effektmodifiserende faktorer for immunkjemoterapi.

DMP har også bedt medisinske fagekspertene om å vurdere i hvilken grad pasientpopulasjonene i POSEIDON- og KEYNOTE-studiene kan anses som sammenlignbare med tanke på potensielle effektmodifiserende faktorer. Fagekspertene har vurdert populasjonene som sammenlignbare, uten behov for å justere for noen faktorer. Kjønn var den eneste faktoren som ble fremhevet som en potensiell effektmodifiserende faktor, men det ble ikke påpekt et behov for justering da skjevheten mellom studiene er relativt beskjeden. Kjønn er ikke nevnt som en effektmodifiserende faktor eller justert for i MAIC-analysen utført av AstraZeneca. Tilbakemeldingen fra de medisinske fagekspertene støtter at det ikke er hensiktsmessig å foreta justering eller vektning slik AstraZeneca har gjort i sin analyse.

AstraZeneca beskriver at de finner evidens for en signifikant interaksjon mellom behandling og pasientkarakteristikkene region og røykestatus (samt histologi). Subgruppeanalyser, både fra POSEIDON og fra KEYNOTE-189 og -407 antyder at behandlingseffekten kan variere med region og røykestatus (men med overlappende konfidensintervaller). Det er imidlertid slik at retningen på denne effekten varierer mellom studiene. I KEYNOTE-studiene ser asiatiske pasienter ut til å ha noe større nytte av PD-1-hemmer i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter, mens i POSEIDON-studien viser asiatiske pasienter en noe redusert nytte av trippelkombinasjonen med PD-L1- og CTLA-4-hemmer i kombinasjon med kjemoterapi. Dette motstridende mønsteret skaper en metodologisk utfordring i den indirekte sammenligningen.

AstraZeneca har justert for region og røykestatus med KEYNOTE-studiene som referanse. Men fordi effekten er motsatt på tvers av studier, er effekten av justeringen sensitiv for valget av referansestudie. Når POSEIDON-populasjonen vektet med KEYNOTE-studiene som referanse, vil den relative effekten fra POSEIDON justeres opp (i favør av POSEIDON) på grunn av den lavere andelen asiatiske pasienter i KEYNOTE-studiene. Dersom man derimot hadde kunnet bruke POSEIDON-studien som referanse, og vekte KEYNOTE-populasjonene, ville den relative effekten fra KEYNOTE-studiene blitt justert opp (i favør av KEYNOTE) på grunn av den høyere andelen asiatiske pasienter i POSEIDON-studien.

Dermed blir den justerte relative sammenligningen mellom de to behandlingene avhengig av hvilken populasjon som brukes som referanse. Dette understreker begrensningen ved justeringer på studienivå og DMP vil presentere hasardratioer fra både justerte og ujusterte analyser.

Videre er det en metodisk svakhet ved de ankrede indirekte sammenligningene at det ikke er dokumentert hvorvidt proporsjonal hasard-antagelsen holder i hverken POSEIDON eller i KEYNOTE-studiene i innsendt dokumentasjon. Både Bucher- og MAIC-metoden baserer seg på hasardratioer estimert fra Cox proporsjonal hasardmodell, som forutsetter konstante relative effekter over tid. Uten eksplisitt testing og rapportering av denne antagelsen, er det uklart om hasardratioene utgjør et gyldig og sammenlignbart effektmål. Dersom proporsjonal hasard ikke holder, kan bruken av én enkelt hasardratio for de ulike studiene gi et misvisende bilde av behandlingseffekten, og den indirekte sammenligningen kan dermed være utsatt for skjevhet og gi misvisende estimater på relativ effekt.

Sikkerhet

For sikkerhet (forekomsten av bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd og bivirkninger av grad 3–5) gjennomførte AstraZeneca en ujustert indirekte sammenligning. En slik ujustert sammenligning vurderes som lite egnet til å trekke pålitelige konklusjoner om relative forskjeller i sikkerhet.

Forekomsten av uønskede hendelser påvirkes av en rekke faktorer som kan variere mellom studier, herunder pasientkarakteristika, sykdomsgrad, tidligere behandling, oppfølgingstid og behandlingsvarighet. I tillegg kan definisjon, registrering og rapportering av uønskede hendelser variere mellom studiene. Den ene studien er åpen, mens den andre er dobbeltblindet, noe som kan påvirke både rapportering og registrering av bivirkninger. Slike forskjeller kan gi tilsynelatende ulik forekomst av uønskede hendelser uten at dette nødvendigvis reflekterer reelle forskjeller mellom behandlingene. DMP vurderer at en ITC for sikkerhet er lite informativ da det vil være for mange kjente og ukjente faktorer som ikke kan justeres for ved en slik sammenligning, ikke minst forskjellen i studiedesign vedrørende blindet vs. åpent design.

For å oppsummere vurderer DMP at pasientpopulasjonene fra POSEIDON og KEYNOTE-studiene er tilstrekkelig sammenlignbare til å utføre en ujustert Bucher ITC. AstraZeneca har ikke vist at den justerte MAIC-analysen reduserer skjevheten ved en indirekte behandlingssammenligning.

1.3 Resultater for intervensjonen

1.3.1 Effekt

Det primære endepunktet i POSEIDON studien var totaloverlevelse for durvalumab + platinumbasert kjemoterapi (behandlingsarm 2) vs. platinumbasert kjemoterapi (CT, komparatorarmen). Viktige sekundære endepunkter var totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse for durvalumab + tremelimumab + platinumbasert kjemoterapi (D + T + CT, behandlingsarm 1) vs. komparatorarmen (CT). De sekundære endepunktene er relevante for metodevurderingen. Behandlingsarm 1 vil videre omtales som intervensjonsarmen.

Totaloverlevelse (OS)

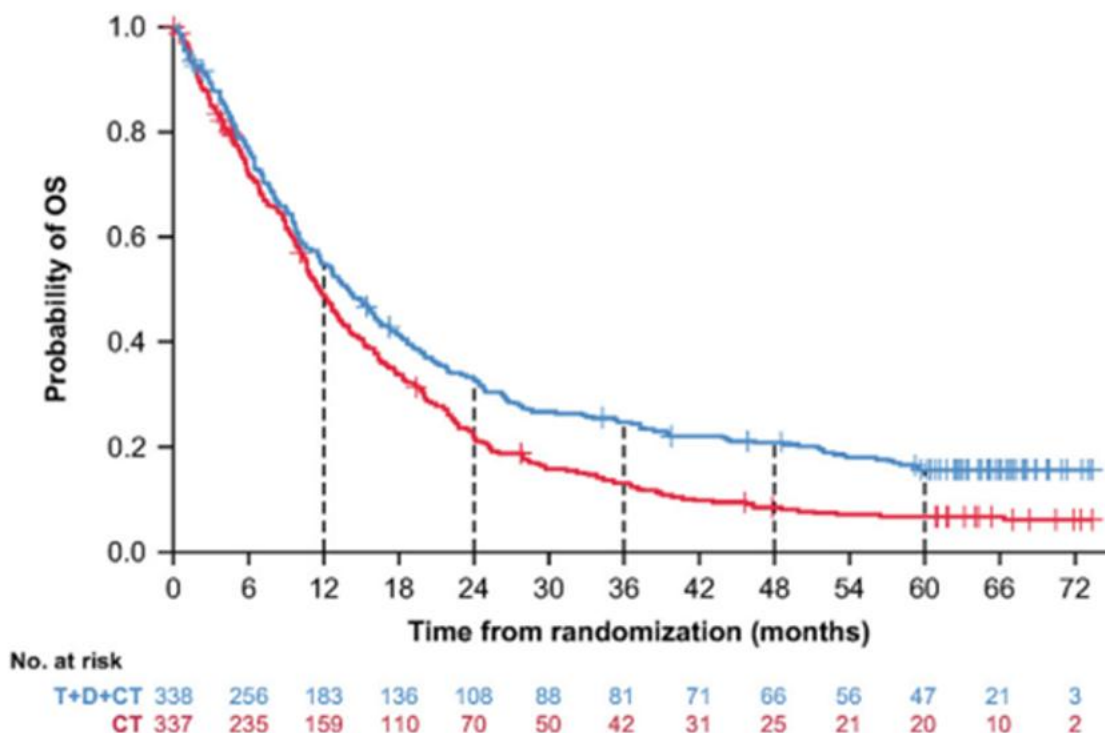
Ved 5-års OS-analyse (median oppfølgingstid 63,4 måneder) var median overlevelse i ITT-populasjonen 14,0 måneder i intervensjonsarmen (D + T + CT) og 11,6 måneder i komparatorarmen (CT). Totalt ble det registrert 279 (82,5 %) dødsfall i intervensjonsarmen og 304 (90,2 %) i komparatorarmen. HR for OS var 0,76 (95 % KI 0,65-0,89) (7).

I POSEIDON-studien var andelen pasienter med plateepitelkarsinom 36,9 % og med ikke-plateepitelkarsinom 62,9 %. Ved 5-års OS-analyse var median overlevelse 17,2 måneder blant pasienter med ikke-plateepitel NSCLC i intervensjonsarmen og 13,0 måneder i komparatorarmen. I den samme undergruppen ble det registrert totalt 167 dødsfall i intervensjonsarmen (n= 214) og 186 dødsfall i komparatorarmen (n= 214). HR for OS var 0,69 (95 % KI 0,56 - 0,85) for pasienter med ikke-plateepitel NSCLC. Blant pasienter med plateepitel NSCLC var median overlevelse 10,4 måneder i intervensjonsarmen og 10,5 måneder i komparatorarmen. I den undergruppen ble det registrert 112 dødsfall i intervensjonsarmen (n= 124) og 117 i komparatorarmen (n= 122). HR for OS for pasienter med plateepitel NSCLC var 0,85 (95 % KI 0,65, 1,10).

Tabell 3. Oversikt over OS resultater fra POSEIDON studien, datakutt 24.08.2023 (7)

ITT	D + T + CT (n= 338)	CT (n= 337)	HR (95 % KI)
Median overlevelsestid (måneder)	14,0	11,6	0,76 (0,65 - 0,89)
Antall dødsfall n (%)	279 (82,5 %)	304 (90,2 %)	
Ikke-plateepitel NSCLC	D + T + CT (n= 214)	CT (n= 214)	HR (95 % KI)
Median overlevelsestid (måneder)	17,2	13,0	0,69 (0,56 - 0,85)
Antall dødsfall n (%)	167 (78,0 %)	186 (86,9 %)	
Plateepitel NSCLC	D + T + CT (n= 124)	CT (n= 122)	HR (95 % KI)
Median overlevelsestid (måneder)	10,4	10,5	0,85 (0,65 - 1,10)
Antall dødsfall n (%)	112 (90,3 %)	117 (95,9 %)	

Forkortelser: ITT= intention- to- treat; D + T + CT= durvalumab i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi; CT= kjemoterapi; HR= hazard ratio; n= antall; KI= konfidensintervall; OS= totaloverlevelse; NSCLC= ikke småcellet lungekreft



Figur 1. 5- års OS for totalpopulasjon behandlet med durvalumab + tremelimumab + platinumbasert kjemoterapi og behandlet med platinumbasert kjemoterapi alene, datakutt 24.08.2023 (7)

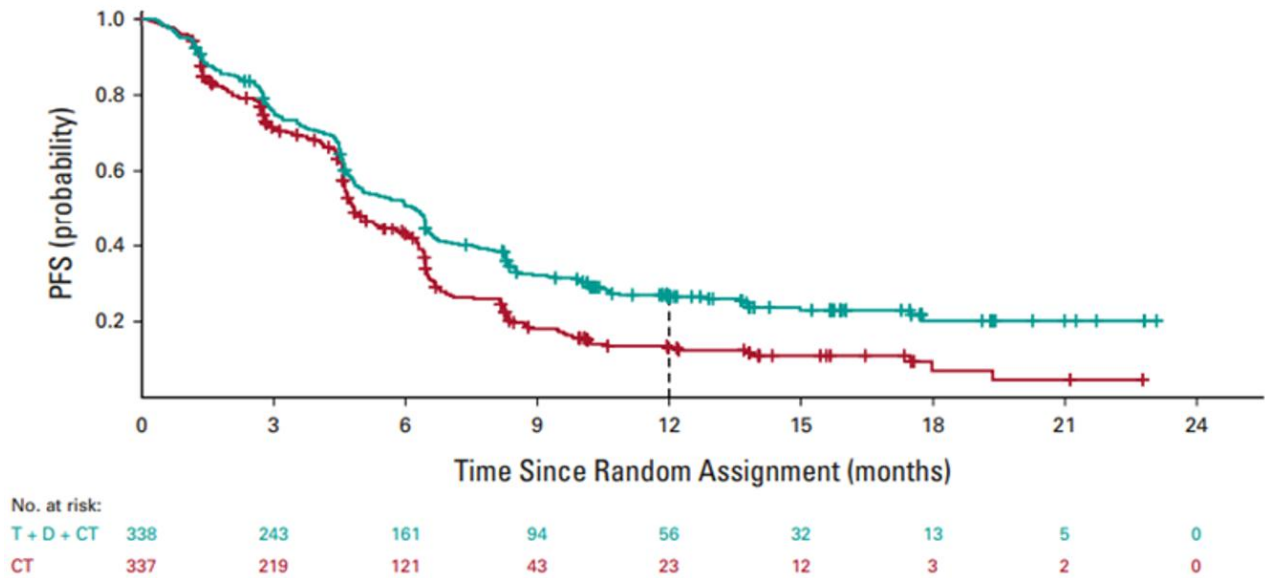
Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved endelig PFS analyse (median oppfølgingstid 33,9 måneder) var progresjonsfri overlevelse i ITT populasjonen 6,2 måneder i intervensjonsgruppen (D + T + CT) og 4,8 måneder i komparatorarmen (CT) (8). HR for PFS var 0,72 (95 % KI 0,60 - 0,86). Blant pasienter med ikke-plateepitel NSCLC var median progresjonsfri overlevelse i intervensjonsarmen 6,8 måneder og 5,5 måneder i komparatorarmen. Dette ga en HR for PFS for pasienter med ikke-plateepitel NSCLC på 0,66 (95 % KI 0,52 - 0,84). Blant pasienter med plateepitel NSCLC var median progresjonsfri overlevelse i intervensjonsarmen 4,6 måneder og 4,6 måneder i komparatorarmen. HR for PFS for pasienter med plateepitel NSCLC var 0,77 (95 % KI 0,58 - 1,01).

Tabell 4. Oversikt over PFS resultater fra POSEIDON studien, datakutt 24.07.2019 (8)

ITT	D + T + CT (n= 338)	CT (n= 337)	HR (95 % KI)
Median PFS (måneder)	6,2	4,8	0,72 (0,60 - 0,86)
Ikke-plateepitel NSCLC	D + T + CT (n= 214)	CT (n= 214)	HR (95 % KI)
Median PFS (måneder)	6,8	5,5	0,66 (0,52 - 0,84)
Plateepitel NSCLC	D + T + CT (n= 124)	CT (n= 122)	HR (95 % KI)
Median PFS (måneder)	4,6	4,6	0,77 (0,58 - 1,01)

Forkortelser: ITT= intention- to- treat; D + T + CT= durvalumab i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi; CT= kjemoterapi; HR= hazard ratio; n= antall; KI= konfidensintervall; NSCLC= ikke småcellet lungekreft; PFS= progresjonsfri overlevelse



Figur 2. PFS resultater for totalpopulasjon, datakutt 24.07.2019 (8)

1.3.2 Subgruppeanalyser (STK11, KEAP1 og KRAS (ko-)mutasjoner)

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for hele 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. Forest plot med subgruppeanalyser er vist i Appendiks 2.

I innsendt dokumentasjon fremhever AstraZeneca pasienter med STK11-, KEAP1- og/eller KRAS-(ko)mutasjoner som spesielt aktuelle for behandling med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi. Disse mutasjonene er assosiert med dårligere prognose, immunmodulerende effekter og begrenset respons på standardbehandling, inkludert immunterapi. Selv om det ikke finnes norske data for forekomsten av STK11- og KEAP1-mutasjoner, anslår AstraZeneca, basert på data fra andre land, at STK11-mutasjoner forekommer i 10–20 % av ikke-plateepitel NSCLC-tilfeller, mens KEAP1-mutasjoner finnes i 10–15 % av tilfellene. Følgelig estimerer AstraZeneca at opptil 7 pasienter årlig vil være spesielt aktuelle for behandling med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi. Antall pasienter aktuelle for behandling er diskutert nærmere i kapittel 2.4 Budsjettkonsekvenser.

I POSEIDON studien for pasientene ikke-plateepitelkarsinom og avklart mutasjonsstatus (n= 612) hadde 87 (14,2 %), 182 (29,7 %) og 37 (6,0 %) henholdsvis STK11-, KRAS- og KEAP1-mutasjoner. I den totale populasjonen uavhengig av histologi hadde 51 (5,2 %) KEAP1-mutasjoner.

Ved 5-års OS-analyse (7), viste subgruppeanalyser for pasienter med ikke-plateepitel NSCLC og STK11-mutasjon en HR på 0,57 (95 % KI 0,32 - 1,04) og for pasienter med KRAS-mutasjon var HR 0,55 (0,36 - 0,83). Blant pasienter med KEAP1-mutasjon (uavhengig av histologi) var HR 0,43 (95 % KI 0,16 - 1,25). HR for OS i gruppen med STK11-mutasjon og i gruppen med KEAP1-mutasjon er ikke statistisk signifikante. AstraZeneca ønsket ikke å levere en forest plot med subgruppeanalyser som inkluderer disse subgruppene etter DMPs forespørsel. De nevnte resultatene er dermed ikke vist i subgruppeanalysene i Appendiks 2. Studien var ikke designet for og manglet statistisk styrke til å

undersøke effekten i disse subgruppene, og subgruppeanalysene er post-hoc og utforskende. Studien var i tillegg ikke stratifisert på mutasjonsstatus og AstraZeneca har ikke levert eller publisert pasientkarakteristika for disse subgruppene separat, det er derfor ikke mulig å vurdere om kontroll- og intervensjonsarmene for subgruppene faktisk er sammenlignbare eller om observerte forskjeller til dels kan skyldes underliggende ubalanser. Hasardratioene skal derfor tolkes som beskrivende estimater og ikke som dokumentert effekt.

Det pågår en studie, TRITON, som undersøker effekten av durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, og som har mutasjoner og/eller ko-mutasjoner i STK11, KEAP1 eller KRAS. Primært datakutt er forventet i juli 2027, og studien er planlagt avsluttet i mars 2031.

De medisinske fagekspertene har gitt innspill om at testing for mutasjoner i STK11, KEAP1 og KRAS utføres i varierende grad i norsk klinisk praksis. KRAS-mutasjoner testes rutinemessig hos alle pasienter med ikke-plateepitelkarsinom. STK11- og KEAP1-mutasjoner testes kun ved enkelte sykehus og/eller i enkelte tilfeller (inngår i utvidet NGS) og rapporteres ikke systematisk, da det per i dag ikke har noen klinisk konsekvens. Forekomsten av KRAS-mutasjoner er estimert til å være positiv hos omtrent 30-35 % av ikke-plateepitelkarsinomene.

Videre har de medisinske fagekspertene påpekt at prediktive biomarkører som STK11, KEAP1 og KRAS potensielt kan inngå som en del av en helhetlig vurdering ved behandlingsbeslutninger i fremtiden, men at disse ikke vil være førende for valg av behandling i dag da det foreløpig ikke foreligger robuste data som dokumenterer en økt relativ effekt for disse mutasjonene. Det vurderes som lite sannsynlig at en innføring av durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi vil endre testfrekvensen for disse mutasjonene, basert på antakelsen om at trippelkombinasjonen vil være tilgjengelig uavhengig av mutasjonsstatus ved en eventuell innføring.

1.3.3 Sikkerhet

De vanligste (> 10 %) bivirkningene observert hos pasienter behandlet med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi (n=330) i POSEIDON studien var anemi (49,7 %), kvalme (41,5 %), nøytropeni (41,2 %), fatigue (36,1 %), redusert appetitt (28,2 %), utslett (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %), diaré (21,5 %), leukopeni (19,4 %), forstoppelse (19,1 %), oppkast (18,2 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (17,6 %), pyreksi (16,1 %), øvre luftveisinfectionsjoner (15,5 %), pneumoni (14,8 %), hypotyreose (13,3 %), artralgi (12,4 %), hoste/produktiv hoste (12,1%) og pruritus (10,9 %).

De vanligste (> 2 %) bivirkningene av grad ≥ 3 var nøytropeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), fatigue (5,2 %), økt lipase (3,9 %), økt amylase (3,6 %), febril nøytropeni (2,4 %), kolitt (2,1 %) og økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (2,1 %).

Bivirkninger som førte til behandlingspause oppstod hos 189 (57,3 %) pasienter blant de som ble behandlet med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Bivirkninger som førte til seponering oppstod hos 73 (22,1 %) pasienter blant de som ble behandlet med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi. De vanligste årsakene var pneumoni (2,4 %), anemi (1,5 %), akutt leverskade (1,2 %) og økt kreatinin (1,2 %) (9

1.4 Resultater for komparator

1.4.1 Effekt

Ikke-plateepitelkarsinom

I KEYNOTE 189-studien, som inkluderte 616 pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft uten EGFR/ALK-alterasjoner, ble pasientene randomisert 2:1 til behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi eller kjemoterapi alene. Ved 5-års OS-analysen (median oppfølgingstid 64,6 måneder) var median overlevelse 22,0 måneder (95 % KI 19,5 - 24,5) i intervensjonsarmen og 10,6 måneder (95 % KI 8,7 - 13,6) i komparatorarmen i ITT-populasjonen (10). Totalt ble det registrert 329 (80,2 %) dødsfall i intervensjonsarmen og 183 (88,8 %) i komparatorarmen for OS. HR for OS var 0,60 (95 % KI 0,50 - 0,72). Median progresjonsfri overlevelse var 9,0 måneder (95 % KI 8,1 - 10,4) i intervensjonsarmen og 4,9 måneder (95 % KI 4,7 - 5,5) i komparatorarmen. Totalt ble det for PFS registrert 369 (90,0 %) hendelser i intervensjonsarmen og 201 (97,6 %) i komparatorarmen. HR for PFS var 0,50 (95 % KI 0,42 - 0,60).

Plateepitelkarsinom

I KEYNOTE 407-studien, som inkluderte 519 pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk plateepitel NSCLC, ble pasientene randomisert 1:1 til behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi eller kjemoterapi alene. Ved 5-års OS-analysen (median oppfølgingstid 56,9) var median overlevelse 17,2 måneder (95 % KI 14,4 - 19,7) i intervensjonsarmen og 11,6 måneder (95 % KI 10,1 - 13,7) i komparatorarmen i ITT-populasjonen (11). Totalt ble det registrert 225 (80,9 %) dødsfall i intervensjonsarmen og 248 (88,3 %) i komparatorarmen for OS. HR for OS var 0,71 (95 % KI 0,59 - 0,85). Median progresjonsfri overlevelse var 8,0 måneder (95 % KI 6,3 - 8,5) i intervensjonsarmen og 5,1 måneder (95 % KI 4,3 - 6,0) i komparatorarmen. Totalt ble det for PFS registrert 241 (86,7 %) hendelser i intervensjonsarmen og 265 (94,3 %) i komparatorarmen. HR for PFS var 0,62 (95 % KI 0,52 - 0,74).

Tabell 5. OS og PFS fra KEYNOTE-189 (datakutt 08.03.2022, (10)) og fra KEYNOTE-407 (datakutt 23.02.2022, (11))

KEYNOTE-189 ikke-plateepitel NSCLC	P + CT (n= 410)	CT (n= 206)	HR (95 % KI)
Median OS (måneder)	22,0	10,6	0,60 (0,50 - 0,72)
Median PFS (måneder)	9,0	4,9	0,50 (0,42 - 0,60)
KEYNOTE-407 plateepitel NSCLC	P + CT (n= 278)	CT (n= 281)	HR (95 % KI)
Median OS (måneder)	17,2	11,6	0,71 (0,59 - 0,85)
Median PFS (måneder)	8,0	5,1	0,62 (0,52 - 0,74)

Forkortelser: NSCLC= ikke småcellet lungekreft; P + CT = pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi; CT= kjemoterapi; HR= hazard ratio; KI= konfidensintervall; OS= totaloverlevelse; PFS= progresjonsfri overlevelse;

1.4.2 Sikkerhet

I KEYNOTE-189 var de vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 40 %) i begge behandlingsgruppene kvalme, anemi og fatigue (12). Diaré og utslett ble imidlertid rapportert med høyere hyppighet blant pasienter som mottok pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med de som kun fikk kjemoterapi.

Legemiddelrelaterte grad ≥ 3 bivirkninger var hovedsakelig assosiert med det kjente toksisitetsprofilen til kjemoterapeutiske midler, dominert av blod- og lymfesykdommer (25,8 % vs. 23,5 % i henholdsvis pembrolizumab + kjemoterapi og kjemoterapi alene), som er sjeldne ved bruk av pembrolizumab som monoterapi. Tillegget av pembrolizumab forverret sikkerhetsprofilen til kjemoterapi og ser ut til å øke risikoen for noen forventede toksisiteter knyttet til kjemoterapi. Pneumonitt og akutt nyreskade var blant de viktigste årsakene til seponering av pembrolizumab.

I KEYNOTE-407 studien var de vanligste bivirkningene (forekomst ≥ 30 %) karakteristiske for kjemoterapi, men noen av disse bivirkningene, som vanligvis tilskrives kjemoterapi, ble rapportert med høyere frekvens i kombinasjonsgruppen enn i gruppen som kun fikk kjemoterapi (13). Mønsteret for bivirkninger var likt mellom de to behandlingsgruppene, men forekomsten av bivirkningene var generelt høyere blant pasientene som fikk kombinasjonsbehandling.

Bivirkninger av grad ≥ 3 forekom med lignende frekvens i begge behandlingsgruppene, men febril nøytropeni, hyponatremi, diaré, pneumonitt, kolitt, autoimmun hepatitt og infusjonsrelaterte reaksjoner var mer vanlig blant pasientene som mottok kombinasjonsbehandling enn i gruppen som kun fikk kjemoterapi.

Bivirkninger som førte til seponering av pembrolizumab i kombinasjonsgruppen inkluderte hovedsakelig immunrelaterte bivirkninger.

1.5 Relativ effekt og sikkerhet

Relativ effekt

AstraZeneca har levert en ankret MAIC-justert indirekte sammenligning mellom durvalumab + tremelimumab + kjemoterapi (D + T + CT) og pembrolizumab + kjemoterapi (P + CT). DMP vurderer imidlertid at denne sammenligningen har metodologiske svakheter, som er nærmere omtalt i kapittel 1.2. DMP vurderer at pasientpopulasjonene i de to studiene er tilstrekkelig sammenlignbare til at en ujustert Bucher-ITC er mer hensiktsmessig enn en justert MAIC, som kan introdusere ytterligere bias i fravær av tydelig identifiserte effektmodifiserende faktorer. Samtidig er også sammenligningen via Bucher-metoden forbundet med en viss grad av usikkerhet, da den baserer seg på en antakelse om likhet mellom studiene, som kan resultere i skjeve estimater dersom disse antakelsene ikke oppfylles fullt ut, og også denne sammenligningen bør tolkes med forsiktighet. DMP vil derfor presentere resultater fra både den justerte og den ujusterte ITC-analysen, samt presentere resultatene fra de individuelle studiene for sammenligning.

I POSEIDON-studien var median totaloverlevelse (OS) i ITT-populasjonen 14,0 måneder i intervensjonsarmen (D + T + CT), sammenlignet med 11,6 måneder i komparatorarmen (CT). Hasardratio (HR) for OS i ITT-populasjonen var 0,76 (95 % KI: 0,65–0,89).

Blant pasienter med ikke-plateepitelkarsinom viste POSEIDON-studien en HR for OS på 0,69 (95 % KI: 0,56–0,85), mens KEYNOTE-189 rapporterte en HR på 0,60 (95 % KI: 0,50–0,72). I den justerte ITC-analysen var HR 0,92 (95 % KI: 0,67–1,28), mens den ujusterte analysen viste en HR på 1,13 (95 % KI: 0,85–1,51).

For pasienter med plateepitelkarsinom viste POSEIDON-studien en HR for OS på 0,85 (95 % KI: 0,65–1,10), mens KEYNOTE-407 rapporterte en HR på 0,71 (95 % KI: 0,59–0,85). I den justerte ITC-analysen var HR 1,06 (95 % KI: 0,77–1,47), mens den ujusterte analysen viste en HR på 1,17 (95 % KI: 0,85–1,61).

OS og PFS resultater fra POSEIDON og KEYNOTE-studiene er oppsummert i Tabell 6 og resultater fra de indirekte sammenligningene er oppsummert i Tabell 7. Ingen av de justerte eller ujusterte ITC-analysene viste signifikante forskjeller mellom behandlingene for OS eller PFS.

Tabell 6. Hasardratioer for OS og PFS fra POSEIDON og KEYNOTE-189 og -407 (7, 8, 10)

	POSEIDON ITT	ikke- plateepitelkarsinom		plateepitelkarsinom	
		POSEIDON	KEYNOTE-189	POSEIDON	KEYNOTE-407
HR for OS (95 % KI)	0,76 (0,65 - 0,89)	0,69 (0,56 - 0,85)	0,60 (0,50 - 0,72)	0,85 (0,65 - 1,10)	0,71 (0,59 - 0,85)
HR for PFS (95 % KI)	0,72 (0,60 - 0,86)	0,66 (0,52 - 0,84)	0,50 (0,42 - 0,60)	0,77 (0,58 - 1,01)	0,62 (0,52 - 0,74)

Forkortelser: ITT= intention- to- treat; HR= hazard ratio; KI= konfidensintervall; OS= totaloverlevelse; PFS= progresjonsfri overlevelse

Tabell 7. Resultater for OS og PFS fra de indirekte sammenligningene

D + T + CT vs. P + CT	Bucher-ITC (ujustert)		MAIC (justert)	
	OS	PFS	OS	PFS
HR for ikke-plateepitel subgruppen vs. KEYNOTE-189 (95 % KI)	1,13 (0,85 – 1,51)	1,32 (0,99 – 1,78)	0,92 (0,67 – 1,28)	1,22 (0,86 – 1,74)
HR for plateepitel subgruppen vs. KEYNOTE-407 (95 % KI)	1,17 (0,85 – 1,61)	1,31 (0,93 – 1,82)	1,06 (0,77 – 1,47)	1,24 (0,89 – 1,73)

Forkortelser: D + T + CT= durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi; ITC= indirekte sammenligning; HR= hazard ratio; KI= konfidensintervall, OS= totaloverlevelse; PFS= progresjonsfri overlevelse

Sikkerhet

Direkte sammenligning av sikkerhetsutfall på tvers av kliniske studier uten bruk av formell indirekte metodikk medfører betydelig metodologisk usikkerhet. Forekomsten av bivirkninger påvirkes av pasientenes underliggende risikoprofil, inkludert alder, komorbiditet, organfunksjon og samtidig medikasjon. Selv moderate forskjeller i disse faktorene kan gi vesentlige variasjoner i observerte insidensrater, uavhengig av intervensjonenes iboende sikkerhetsprofil. DMP anerkjenner at det kan være forskjeller i sikkerhetsprofilene mellom pembrolizumab og durvalumab, og det kan ikke utelukkes at sikkerhetsprofilen til pembrolizumab + kjemoterapi er mindre gunstig sammenlignet med durvalumab + kjemoterapi. Samtidig vurderes disse potensielle forskjellene som mindre kritiske enn risikoen for å trekke misvisende konklusjoner basert på ujusterte sammenligninger. På bakgrunn av dette har DMP valgt å se bort fra den innsendte ITC-analysen på sikkerhet og begrenset vurderingen av relativ sikkerhet til bivirkninger rapportert i POSEIDON-studien. Her vurderes forskjellen mellom D + T + CT-armen og D + CT-armen, som reflekterer bidraget fra CTLA-4-hemmeren til sikkerhetsprofilen.

Tillegg av tremelimumab til durvalumab og kjemoterapi er assosiert med en økning i behandlingsrelaterte bivirkninger. I POSEIDON-studien ble andelen pasienter med alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger observert å øke fra 19,8 % til 27,6 % ved tillegg av tremelimumab. Forekomsten av behandlingsrelaterte dødsfall var lav, med en liten økning fra 2,1 % for D + CT til 3,3 % for D + T + CT. Videre ble det registrert en merkbar økning i immunmedierte bivirkninger, fra 19,2 % til 33,6 % ved tillegg av tremelimumab. Andelen pasienter med alvorlige immunmedierte bivirkninger økte også, fra 6,0 % til 9,7 %. Uønskede hendelser fra POSEIDON er presentert i tabellen under.

Tabell 8: Uønskede hendelser fra POSEIDON-studien, D + T + CT og D + CT (8, 9)

	D + T + CT	D + CT
Alvorlige bivirkninger, n (%)	151 (45,8)	136 (40,7)
Bivirkninger som resulterte i dødsfall, n (%)	43 (13,0)	36 (10,8)
Behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger, n (%)	91 (27,6)	66 (19,8)
Behandlingsrelaterte dødsfall, n (%)	11 (3,3)	7 (2,1)
Immunmedierte bivirkninger, n (%)	111 (33,6)	64 (19,2)
Alvorlige immunmedierte bivirkninger, n (%)	32 (9,7)	20 (6,0)

Forkortelser: D + T + CT= durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi; D + CT= durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi, n= antall

DMPs vurdering

DMP vurderer økningen i forekomsten av uønskede hendelser som merkbar, men ikke dramatisk, noe som kan skyldes at tremelimumab administreres som et kort induksjonsregime med fem doser. Samtidig ble det observert en økning i andelen pasienter med alvorlige og immunmedierte bivirkninger. Basert på sikkerhetsdata fra POSEIDON vurderer de medisinske fagekspertene at tillegg av CTLA-4-hemming til PD-(L)1-hemming og kjemoterapi sannsynligvis vil medføre økt belastning for både pasienter og helsevesenet.

I American Society of Clinical Oncology (ASCO) Living Guideline vurderes pembrolizumab med kjemoterapi som en sterk anbefaling, mens durvalumab og tremelimumab med kjemoterapi gis en betinget anbefaling (14). Retningslinjene påpeker at kombinasjonen av durvalumab og tremelimumab medfører økt toksisitet sammenlignet med PD-(L)1-basert dobbelterapi, samtidig som langtidsresultatene for enkelte undergrupper, som pasienter med plateepitel NSCLC, er beskjedne. Det fremheves at trippelkombinasjonen kan vurderes for pasienter med driver-mutasjonsnegativ NSCLC, men dette krever nøye vurdering av effekt, toksisitet, pasientseleksjon og en individuell

vurdering av risiko versus nytte. Retningslinjene nevner også subgruppeanalysene fra POSEIDON-studien som antyder en mulig økt relativ effekt hos pasienter med mutasjoner i KRAS, STK11 og KEAP1. Det presiseres også her at disse funnene er basert på små pasientantall og ikke forhåndsdefinerte analyser, og resultatene anses derfor som hypotesegenererende.

Innspill fra de medisinske fagekspertene samsvarer i stor grad med vurderingene over. De vurderer at man ikke kan konkludere med mereffekt av trippelkombinasjonen når man sammenligner POSEIDON med KEYNOTE-studiene, men understreker at det er vanskelig å sammenligne på tvers av studier. De vurderer også at det kan være relevant å se til forskjellen mellom intervensjonsarmene i POSEIDON (D + T + CT vs. D + CT). I vurderingen av mereffekten av å legge tremelimumab til durvalumab og kjemoterapi mener den ene fageksperten at mereffekten er klinisk relevant hos pasienter med ikke-plateepitelkarsinom, mens den synes å være fraværende hos pasienter med plateepitelkarsinom. Fageksperten fremhever imidlertid den økte toksisitet ved tillegg av tremelimumab og understreker at behandlingsvalg må baseres på en helhetlig vurdering av flere faktorer, inkludert pasientens generelle helsetilstand og toleranse for behandling. To av fagekspertene mener det må stilles spørsmål ved om mereffekten er klinisk relevant gitt den økte toksisiteten. Også i EPAR påpekes det at mereffekten ved å legge til tremelimumab synes å være marginal, og at dette stiller spørsmål ved den kliniske relevansen gitt den økte toksisiteten (9).

Når det gjelder biomarkørene STK11, KEAP1 og KRAS (ko-) mutasjoner, vurderer fagekspertene at disse ikke vil være førende for valg av behandling da det ikke per i dag foreligger robuste data som dokumenterer en økt relativ effekt for disse mutasjonene. Fagekspertene estimerer at rundt 5-10 % av pasienter med metastatisk NSCLC som er innenfor indikasjonen, kan være kandidater for behandling med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi, noe som tilsvarer omtrent 50 pasienter årlig. Det er imidlertid usikkert hvor mange av disse som etter en helhetlig vurdering vil tilbys trippelkombinasjonen.

Basert på tilgjengelig dokumentasjon vurderer DMP at det ikke er grunnlag for å konkludere at durvalumab og tremelimumab med kjemoterapi gir større nytte enn dagens standardbehandling. Det kan heller ikke utelukkes at trippelkombinasjonen har dårligere effekt enn pembrolizumab eller cemiplimab med kjemoterapi, da Bucher-ITC viser en trend mot dårligere effekt for trippelkombinasjonen. Videre er det forventet en økt forekomst av immunologiske bivirkninger ved tillegg av CTLA-4-hemming.

Eksplorative subgruppeanalyser fra POSEIDON antyder en mulig økt relativ effekt av trippelkombinasjonen hos pasienter med STK11-, KEAP1- eller KRAS-(ko) mutasjoner, samt hos pasienter med lavt eller negativt PD-L1-uttrykk (7). Evidensgrunnlaget er imidlertid begrenset og basert på post-hoc analyser, og funnene må betraktes som hypotesegenererende.

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken vurderer at behandling med tremelimumab og durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi kan være et alternativ for enkelte pasienter.

2. Økonomi

2.1 Legemiddelkostnader

DMP har oppsummert legemiddelkostnadene knyttet til behandling med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi, samt behandlingene som er tilgjengelige i dag: pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi. Keytruda (pembrolizumab) er også innført som subkutan formulering. Anbefalt dose er enten:

- 395 mg hver 3. uke administrert som en subkutan injeksjon over 1 minutt eller
- 790 mg hver 6. uke administrert som en subkutan injeksjon over 2 minutter.

DMP har ikke tatt med den subkutane formuleringen i beregninger da cemiplimab for tiden er anbudsvinner og pembrolizumab er et mindre relevant alternativ i klinisk praksis.

Behandling med durvalumab, pembrolizumab og cemiplimab gis i opptil 24 måneder eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Kostnadene knyttet til kjemoterapi og evt. vedlikeholdsbehandling med pemetreksed er ikke inkludert, da disse utgjør en minimal del av de totale kostnadene og er felles for både behandlingen som metodevurderes og sammenligningsalternativene.

Det foreligger konfidensielle, rabatterte priser for durvalumab, tremelimumab, pembrolizumab og cemiplimab. Kostnader basert på disse vil forekomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF.

Tabell 9. Pakninger og priser for relevante preparater.

Preparat (virkestoff)	Varenummer	Form, styrke, pakningsstørrelse	Maksimal AUP, ekskludert mva.
Imjudo (tremelimumab)	102888	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 20 mg/ml, hetteglass 1,25 ml	NOK 18 267,60
Imfinzi (durvalumab)	059211	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 50 mg/ml, hetteglass 10 ml	NOK 26 994,64
Keytruda (pembrolizumab)	585359	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 25 mg/ml, hetteglass 4 ml	NOK 32 625,44
Libtayo (cemiplimab)	570391	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 350 mg, hetteglass 7 ml	NOK 53 179,28

Forkortelser: AUP= apotekenes utsalgspris; mva.= merverdiavgift

Anbefalte doseringer for behandlingene oppgis som faste doser, men med varierende intervaller. For durvalumab er doseringsintervallet hver 3. uke i den innledende fasen (de første 4 syklusene), før det endres til hver 4. uke. Pembrolizumab 400 mg hver 6. uke brukes ofte etter oppstart med 200 mg hver 3. uke. DMP har derfor beregnet kostnad per syklus, der sykluslengden er definert av doseringsintervallet, samt månedskostnader ved de ulike intervallene (Tabell 10). Alle kostnader er beregnet basert på maksimal AUP (apotekenes utsalgspris) ekskludert merverdiavgift (mva.) for preparatene oppgitt i Tabell 9.

Tabell 10. Oppsummering av legemiddelkostnader per syklus og per måned.

Legemiddel og dosering	Kostnad per syklus (maksimal AUP ekskludert mva.)	Månedskostnad (maksimal AUP ekskludert mva.)
Durvalumab 1500 mg hver 3. uke i 4 sykluser, deretter hver 4. uke	NOK 80 983,92	Hver 3. uke intervall: NOK 115 691,31 Hver 4. uke intervall: NOK 86 768,49
Tremelimumab 75 mg hver 3. uke i 4 sykluser	NOK 54 802,80	NOK 78 289,71*
Cemiplimab 350 mg hver 3. uke	NOK 53 179,28	NOK 75 970,40
Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke	NOK 65 250,88	NOK 93 215,54
Pembrolizumab 400 mg hver 6 uke	NOK 130 501,76	NOK 93 215,54

Forkortelser: AUP= apotekenes utsalgspris; mva.= merverdiavgift

*Dose nr. 5 av tremelimumab 75 mg administreres samtidig med dose nr. 6 av durvalumab 1500 mg i uke 16. Denne tremelimumabdosen er ikke tatt med i beregningen av månedskostnaden.

2.2 Administrasjonskostnader

I den innsendte dokumentasjonen har AstraZeneca lagt til grunn en administrasjonskostnad på 3 809,50 kr. Dette beløpet er basert på 2 973 kr fra enhetsdatakostnadsbasen til DMP fra 2018, justert for inflasjon. DMP benytter beløpet på 3 774 kr, basert på satsen på 3 665 fra enhetsdatakostnadsbasen til DMP fra 2024, justert med KPI.

Kostnader som påløper ved administrering av kjemoterapi og evt. vedlikeholdsbehandling med pemetreksed er ikke beregnet, ettersom de er like for alle alternativer som omtales her. Cemiplimab og pembrolizumab gis som i.v. infusjon over 30 minutter. Durvalumab og tremelimumab gis begge i løpet av 1 time. DMP legger til grunn en sats for administrasjonskostnad per administrering av cemiplimab og pembrolizumab, 1,5x sats ved administrering av både durvalumab og tremelimumab (initieell fase) og 1x sats ved administrering av kun durvalumab (vedlikeholdsfase) (Tabell 11), i tråd med DMPs rapport tilhørende Enhetskostnadsdatabasen.

Tabell 11. Administrasjonskostnader per syklus for de ulike behandlingene (NB! Ulik sykluslengde).

Behandling	Administrasjonskostnad per syklus
Durvalumab 1500 mg og tremelimumab 75 mg hver 3. uke	NOK 5 661
Durvalumab monoterapi hver 4. uke	NOK 3 774
Cemiplimab 350 mg hver 3. uke	NOK 3 774
Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke	NOK 3 774
Pembrolizumab 400 mg hver 6. uke	NOK 3 774

I første syklus skal durvalumab administreres ca. én time (maks. to timer) etter tremelimumab, og kjemoterapi gis ca. én time (maks. to timer) etter durvalumab. Intervallet kan forkortes i videre behandling, med mindre det oppstår klinisk signifikante bekymringer i syklus 1. For enkelte pasienter

kan derfor inkludering av tremelimumab i behandlingsregimet føre til forlenget infusjonstid, noe som resulterer i økt ressursbruk og belastning på helsepersonell grunnet lengre tidsbruk per pasient.

2.3 Totale kostnader for et behandlingsløp

DMP har beregnet totale kostnader per år for behandling med durvalumab og tremelimumab, samt dagens behandling i Tabell 12 under. Beregninger er basert på legemiddel- og administreringskostnader per syklus (og Tabell 11). Det er sannsynlig at årlige behandlingskostnader vil være betydelig lavere, ettersom behandlingsvarighet i KEYNOTE studiene og POSEIDON var kortere enn et år. I POSEIDON studien var median antall administrerte durvalumab doser 8, og DMP legger til grunn en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 6,5 måneder for alle behandlingene. Dette vil si 8 sykluser med durvalumab og tremelimumab, 9 sykluser for pembrolizumab 200 mg og cemiplimab, samt totalt 7 sykluser for pembrolizumab 400 mg, hvor de første 4 er pembrolizumab 200 mg hver 3. uke.

Tabell 12. Totale kostnader (legemiddel- og administrasjonskostnader) per pasient (maksimal AUP ekskludert mva.)

Behandling	Legemiddel- og administrasjonskostnad per år	Legemiddel- og administrasjonskostnad for gjennomsnittlig behandlingsvarighet
Durvalumab 1500 mg og tremelimumab 75 mg hver 3. uke i 4 sykluser, deretter durvalumab monoterapi hver 4. uke. En femte dose med tremelimumab 75 mg gis i uke 16 sammen med durvalumabdose nr. 6	År 1: NOK 1 554 817,80 År 2 (14 sykluser): NOK 1 186 610,88	NOK 961 512,36
Cemiplimab 350 mg hver 3. uke	NOK 1 025 159,04 (18 sykluser årlig)	NOK 512 579,52
Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke	NOK 1 242 447,84 (18 sykluser årlig)	NOK 621 223,92
Pembrolizumab 400 mg hver 6. uke	NOK 1 208 481,84 (9 sykluser årlig)	NOK 678 926,80

Forkortelser: AUP= apotekenes utsalgspris; mva.= merverdiavgift

2.4 Budsjettkonsekvenser

I den innsendte dokumentasjonen har AstraZeneca estimert at opptil 50 pasienter årlig vil omfattes av den godkjente indikasjonen for durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi. Videre opplyser AstraZeneca at pasienter som forventes å motta denne behandlingen hovedsakelig vil være de med STK11-, KEAP1- og/eller KRAS (ko-)mutasjoner, noe som anslås å utgjøre opptil 7 pasienter årlig.

De medisinske fagekspertene som er rekruttert til saken vurderer at, med dagens kunnskapsgrunnlag, STK11-, KEAP1- og/eller KRAS (ko-)mutasjoner ikke vil være førende for valg av behandling for aktuelle pasienter. Når det gjelder pasientgrunnlaget, anslås det at opp mot 1200 pasienter kan omfattes av indikasjonen hvert år i Norge, avhengig av hvilke pasientgrupper som inkluderes. Imidlertid vurderes det at kun 5-10 % av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med durvalumab i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi. Dette tilsvarer et estimat

på mellom 35 og 120 pasienter årlig, med et gjennomsnitt på rundt 50 pasienter. Anslaget er forbundet med usikkerhet, da det endelige antallet vil avhenge av individuelle kliniske vurderinger, inkludert faktorer som alder, skrøpeligheit, komorbiditet og ECOG-status, som spiller en avgjørende rolle i behandlingsbeslutninger.

Ved beregning av budsjettkonsekvenser (Tabell 14) har DMP lagt til grunn at 50 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi, og dette sammenlignes med scenario hvor alle 50 pasienter behandles med cemiplimab dersom metoden ikke innføres. Legemiddelutgifter per pasient per år som inngår i budsjettberegninger er vist i Tabell 13. Utgiftene inkluderer administrasjonskostnader og legemiddelkostnader (maksimal AUP inkludert mva.) og er basert på gjennomsnittlig behandlingsvarighet (6,5 måneder).

Tabell 13. Legemiddel- og administrasjonskostnader per pasient som inngår i budsjettberegninger (maksimal AUP inkludert mva.)

Behandling	Behandlingskostnader for gjennomsnittlig behandlingsvarighet
Durvalumab 1500 mg og tremelimumab 75 mg hver 3. uke i 4 sykluser, deretter durvalumab monoterapi hver 4. uke. En femte dose med tremelimumab 75 mg gis i uke 16 sammen med durvalumabdose nr. 6	NOK 1 191 983,70
Cemiplimab 350 mg hver 3. uke	NOK 632 232,90

Tabell 14. Forventet budsjettvirkning dersom metoden innføres (maksimal AUP inkludert mva.)

	2027	2028	2029	2030	2031
Durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi blir innført og alle pasienter behandles med metoden (NOK)	59 599 185	59 599 185	59 599 185	59 599 185	59 599 185
Durvalumab og tremelimumab i kombinasjon med kjemoterapi blir ikke innført og alle pasienter behandles med cemiplimab i kombinasjon med kjemoterapi (NOK)	31 611 645	31 611 645	31 611 645	31 611 645	31 611 645
Budsjettvirkning (NOK)	27 987 540	27 987 540	27 987 540	27 987 540	27 987 540

Referanser

1. European Medicines Agency. Keytruda- preparatomtale.
2. Kreftlex. Lunge [Available from: <https://www.kreftlex.no/Lunge>].
3. Helsedirektoratet. 8. Ikke-kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft [updated 19 Jan 2026. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/ikke-kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft/medikamentell-behandling-i-forstelinje>].
4. Helsedirektoratet. 6.9. Histopatologisk diagnostikk [updated 19 Jan 2026. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/diagnostikk-og-utredning/histopatologisk-diagnostikk>].
5. Sykehusinnkjøp. Onkologi anbefaling [updated 02 Feb 2026. Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/492481/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
6. Direktoratet for medisinske produkter. ID2020_056 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALKtranslokasjon. 2021.
7. Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol*. 2025;20(1):76-93.
8. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1213-27.
9. European Medicines Agency. Imfinzi- Assessment report. 2022, . Contract No.: EMEA/H/C/004771/III/0041.
10. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-8.
11. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999-2006.
12. European Medicines Agency. Keytruda- Assessment report. 2018. Contract No.: EMEA/H/C/003820/III/0043.
13. European Medicines Agency. Keytruda- Assessment report. 2019. Contract No.: EMEA/H/C/003820/III/0060.
14. ASCO guidelines. Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.0 [Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO-25-02825>].

Appendiks 1: Godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for durvalumab

Er innført ID2025_090: durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med FLOT-kjemoterapi som neoadjuvant og adjuvant behandling, etterfulgt av durvalumab monoterapi, for behandling av voksne med resektabelt gastrisk eller gastroøsofageal overgang (GEJ) adenokarsinom

Er innført ID2025_021: durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med cisplatinbasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av durvalumab som monoterapi som adjuvant behandling etter radikal cystektomi, for behandling av voksne med muskelinvasiv blærekreft (MIBC)

Er innført ID2024_078: som monoterapi til behandling av begrenset småcellet lungekreft (LS-SCLC) hos voksne med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon

Er innført ID2024_059: durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av durvalumab som monoterapi som adjuvant behandling, til behandling av voksne med resektabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall og ingen kjente EGFR mutasjoner eller ALK-rearrangering

Er innført ID2024_020: durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab (Imfinzi) som monoterapi ved endometriekreft som er mismatch repair deficient (dMMR)

Er innført ID2023_040: som monoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom

Er innført ID2022_116: I kombinasjon med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel eller metastatisk galleveiskreft

Er innført ID2020_010: durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

Er innført ID2018_022: til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 \geq 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon

Er innført ID2022_115: Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC)

Er ikke innført da firma ikke har levert dokumentasjon ID2024_021: I kombinasjon med karboplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med olaparib ved endometriekreft som er mismatch repair proficient (pMMR).

Appendiks 2: Evidenssyntese

Ikke-plateepitelkarsinom:

Tabell 15: Pasientkarakteristika før og etter vekting mot KEYNOTE-189

Characteristic	POSEIDON non-squamous subgroup (N=428)	KEYNOTE-189 ITT (N=616)	After weighting to KN189 POSEIDON (ESS=256.71)	After weighting to KN189 POSEIDON D+T+CT	After weighting to KN189 POSEIDON CT
Age, <65 years %	54.7%	50.6%	56.1%	57.5%	54.7%
Sex, Male %	70.1%	58.9%	71.7%	73.8%	69.6%
Race, %					
Asian	36.7%	1.6%	2.3%	1.9%	2.8%
Non-Asian	63.3%	98.4%	97.7%	98.1%	97.2%
ECOG performance status, %					
0	33.2%	43.2%	33.6%	32.2%	35.0%
1	66.8%	56.2%	66.4%	67.8%	65.0%
Smoking status, %					
Never	25.2%	11.9%	12.1%	10.3%	14.0%
Current or former	74.8%	88.1%	87.9%	89.7%	86.0%
Metastases at baseline ^a , %					
Liver	18.7%	-	22.5%	16.4%	30.1%
Brain/CNS	13.3%	17.5%	12.9%	11.4%	14.8%
PD-L1 expression, %					
<1%	38.1%	30.8%	43.1%	43.9%	41.9%
≥1%	61.9%	63.0%	56.9%	56.1%	58.1%
≥50%	30.1%	32.8%	27.3%	26.6%	28.0%

Tabell 16: HR for OS og PFS for D + T + CT sammenlignet med CT fra POSEIDON-studien før og etter vekting mot KEYNOTE-189

HR (95% CI)	Before weighting D+T+CT vs CT	After weighting to KN189 D+T+CT vs CT
OS	0.68 (0.55, 0.85)	0.55 (0.42, 0.73)
PFS	0.66 (0.52, 0.84)	0.61 (0.45, 0.83)
OS (24 th August 2023)	0.69 (0.56, 0.85)	0.55 (0.42, 0.71)

Tabell 17: HR for OS og PFS for D + T + CT sammenlignet med pembrolizumab + CT før og etter vekting av POSEIDON mot KEYNOTE-189

D+T+CT vs P+CT	Before weighting		After weighting	
	OS	PFS	OS	PFS
HR (95% CI)	1.13 (0.85, 1.51)	1.32 (0.99, 1.78)	0.92 (0.67, 1.28)	1.22 (0.86, 1.74)
HR (95% CI) (24 th August 2023)	1.15 (0.87, 1.52)		0.91 (0.66, 1.26)	

Plateepitelkarsinom:

Tabell 18: Pasientkarakteristika før og etter vekting mot KEYNOTE-407

Characteristic	POSEIDON squamous subgroup (N=246)	KEYNOTE-407 ITT (N=559)	After weighting to KN407		
			POSEIDON squamous subgroup (ESS=231.14)	POSEIDON D+T+CT	POSEIDON CT
Age, <65 years %	54.1%	45.4%	54.9%	61.3%	48.4%
Sex, Male %	87.8%	81.4%	89.4%	91.9%	86.9%
Race, %					
Asian	26.4%	19.0%	19.1%	17.7%	20.5%
Non-Asian	73.6%	81.0%	80.9%	82.3%	79.5%
ECOG performance status, %					
0	35.4%	29.2%	37.0%	39.5%	34.4%
1	64.6%	70.8%	63.0%	60.5%	65.6%
Smoking status, %					
Never	12.2%	7.3%	7.3%	5.6%	9.0%
Current or former	87.8%	92.7%	92.7%	94.4%	91.0%
Metastases at baseline ^a , %					
Liver	28.0%	-	27.8%	27.3%	28.4%
Brain/CNS	8.5%	7.9%	7.5%	6.7%	8.3%
PD-L1 expression, %					
<1%	37.4%	34.7%	38.8%	35.4%	42.3%
≥1%	62.6%	63.1%	61.2%	64.6%	57.7%
≥50%	27.6%	26.1%	26.4%	28.2%	24.6%

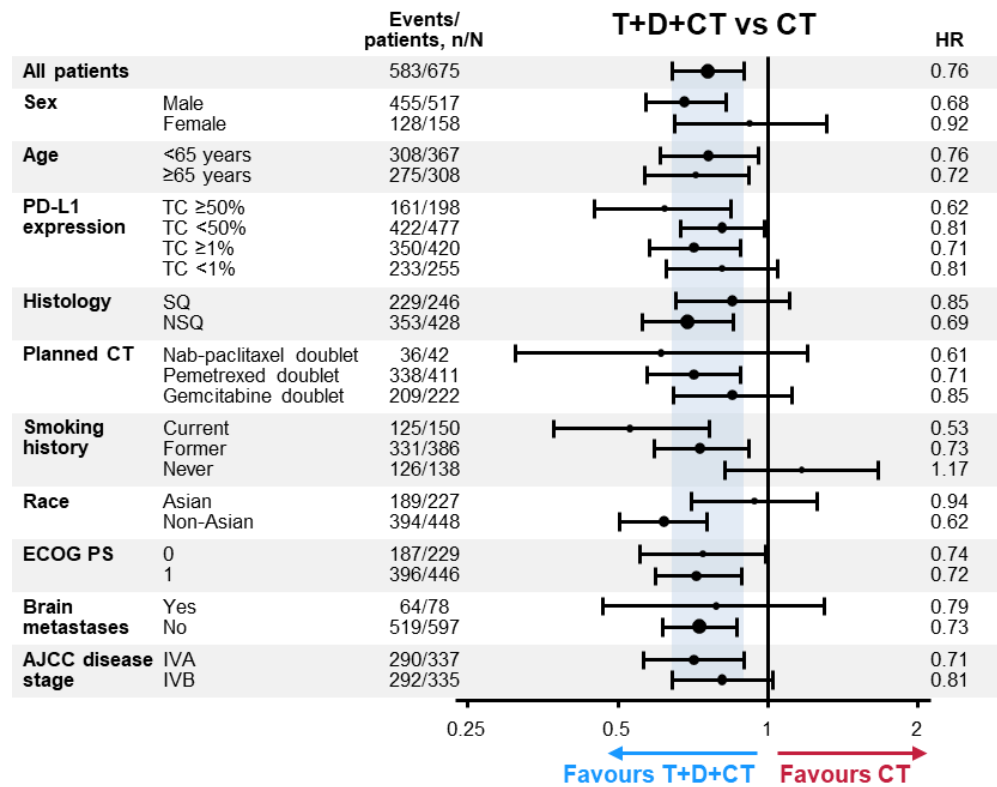
Tabell 19: HR for OS og PFS for D + T + CT sammenlignet med CT fra POSEIDON-studien før og etter vekting mot KEYNOTE-407

HR (95% CI)	Before weighting D+T+CT vs CT	After weighting to KN407 D+T+CT vs CT
OS	0.83 (0.64, 1.08)	0.75 (0.58, 0.98)
PFS	0.77 (0.58, 1.01)	0.73 (0.55, 0.96)
OS (24 th August 2023)	0.85 (0.65, 1.10)	0.77 (0.60, 1.01)

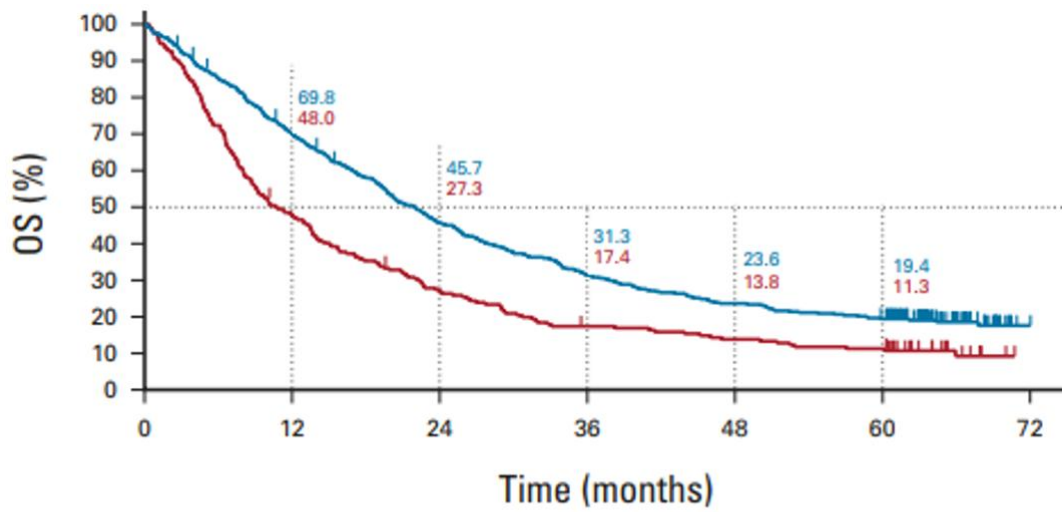
Tabell 20: HR for OS og PFS for D + T + CT sammenlignet med pembrolizumab + CT før og etter vekting mot KEYNOTE-407

D+T+CT vs P+CT	Before weighting		After weighting	
	OS	PFS	OS	PFS
HR (95% CI)	1.17 (0.85, 1.61)	1.31 (0.93, 1.82)	1.06 (0.77, 1.47)	1.24 (0.89, 1.73)
HR (95% CI) (24 th August 2023)	1.20 (0.87, 1.64)		1.09 (0.79, 1.50)	

Appendiks 3: Subgruppeanalyser



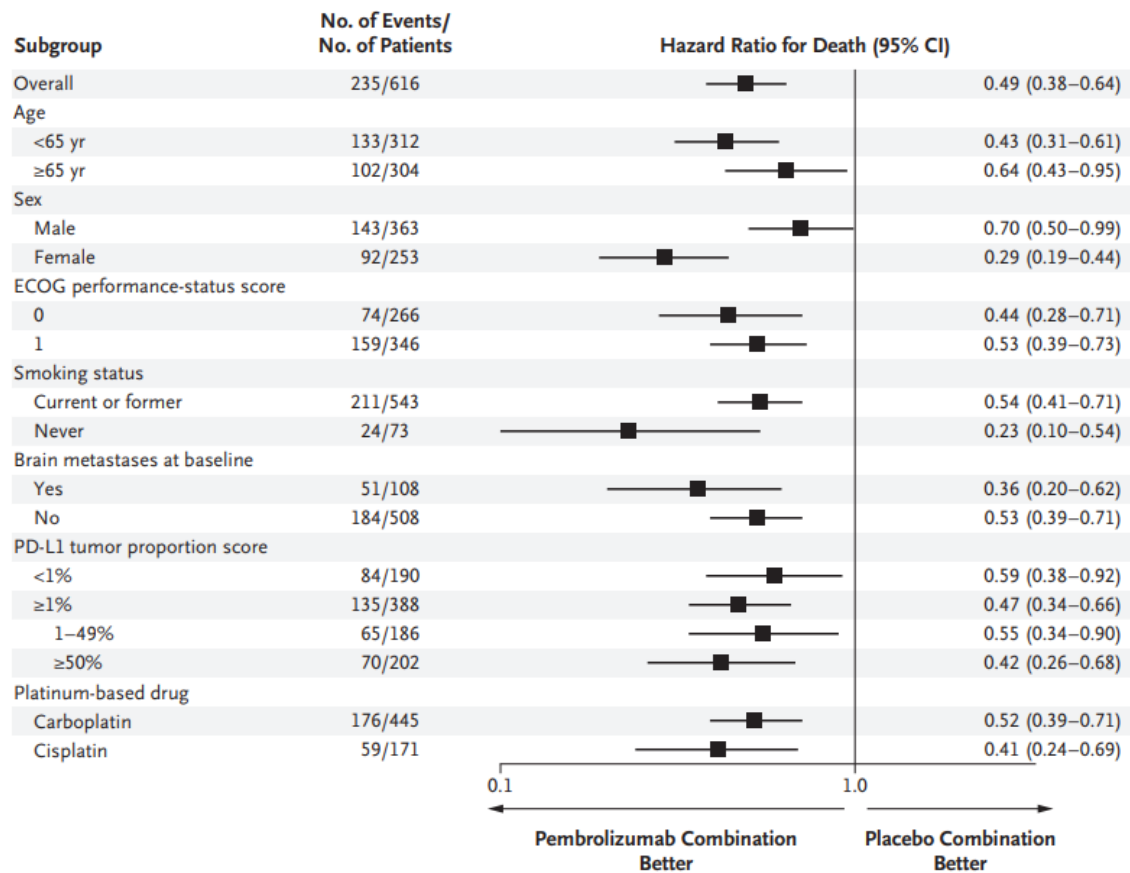
Figur 3. Subgruppeanalyse av OS i POSEIDON studien



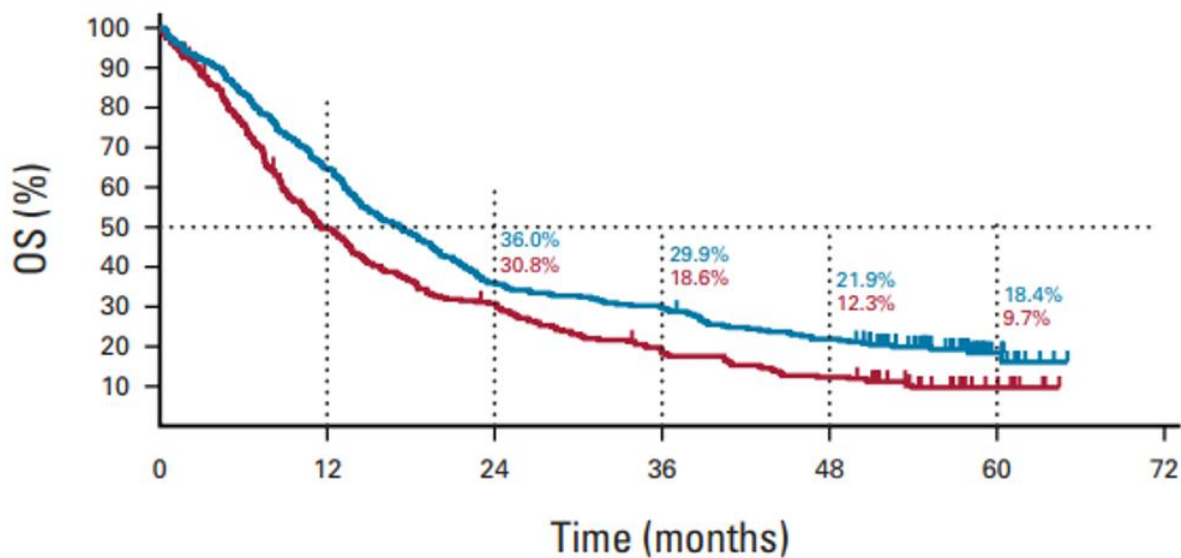
No. at risk:

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumab + chemo	410	283	184	126	95	77	0
Placebo + chemo	206	98	55	34	27	22	0

Figur 4. 5 års OS for totalpopulasjon i KEYNOTE-189



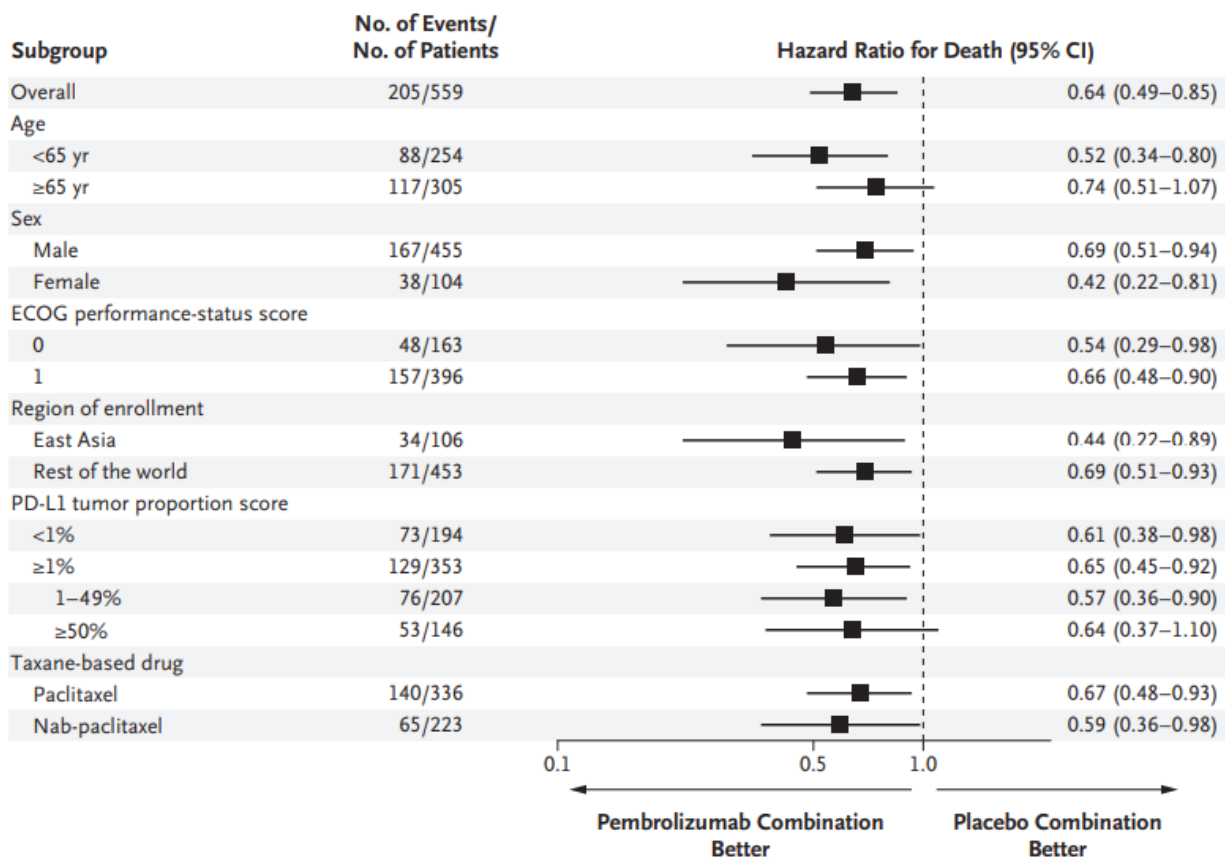
Figur 5. Subgruppeanalyse for OS i KEYNOTE- 189



No. at risk:

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumab plus chemo	278	180	100	83	60	10	0
Placebo plus chemo	281	137	84	50	33	7	0

Figur 6. 5 års OS for totalpopulasjon i KEYNOTE-407



Figur 7. Subgruppeanalyse for OS i KEYNOTE- 407

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 3 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt aktuell pasientgruppe i klinisk praksis, forventede effekter og toksisitet av behandlingen sammenlignet med dagens behandling, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

AstraZeneca (AZ) appreciates the Norwegian Medicinal Products Agency (NOMA)'s thorough evaluation of durvalumab (D) and tremelimumab (T) in combination with chemotherapy (CT) for first-line metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC). AZ will focus on a clearly defined patient subgroup with a documented high unmet medical need and a plausible, clinically meaningful added benefit with D+T+CT compared to the current standard of care: adults with non-squamous mNSCLC harbouring STK11, KEAP1 and/or KRAS (co-) mutations and low/negative PD-L1 expression, who are treated with pembrolizumab+CT today.

High unmet need in patients with STK11 or KEAP1 mutations

As discussed on page 24 in the NOMA assessment report, patients with STK11 and KEAP1 alterations, frequently co-occurring with KRAS, represent a biologically distinct subset characterized by primary immune resistance, attenuated benefit from PD-(L)1-based regimens, and consistently poorer outcomes on current standards, including PD-(L)1i+CT, highlighting a higher unmet need not addressed by existing reimbursed options. Low/negative PD-L1 expression further compounds this risk profile.

In the POSEIDON trial, D+T+CT demonstrated clinically meaningful benefits in 1L mNSCLC patients⁴. Five-year OS updates suggest that adding CTLA-4 inhibition to PD-L1 blockade and CT may extend long-term survival, particularly in patients with STK11-, KEAP1- and/or KRAS-mutated tumors⁵, subgroups for which outcomes are poor in real-world practice. The observed OS advantages with D+T+CT in these subgroups in POSEIDON are therefore biologically plausible and clinically meaningful, especially given the poor outcomes on PD-(L)1i+CT alone. DMP's assessment explicitly notes a potential added benefit of dual checkpoint blockade with D+T for patients harboring these (co-)mutations and with low/negative PD-L1 expression. While these subgroup analyses were exploratory, they are directionally consistent across endpoints and have a clear biological rationale.

Offering D+T+CT to this defined subgroup provides clinicians with a clinically credible option to improve outcomes in patients who fare poorly on current PD-(L)1+chemotherapy.

Pembrolizumab is the relevant comparator in this subgroup

AZ acknowledge DMP's rationale that both cemiplimab and pembrolizumab are appropriate comparators in the full mNSCLC population. For the proposed subgroup, pembrolizumab is the most relevant benchmark for two main reasons:

- PD-L1 <1% reimbursement: Pembrolizumab+CT is the **only** PD-(L)1 regimen reimbursed today for patients with PD-L1 <1% in first-line non-squamous mNSCLC in Norway. These patients constitute a meaningful share of the molecular subgroup in focus.
- Current practice: Pembrolizumab+CT remains widely used in Norwegian clinics for non-squamous mNSCLC and therefore should be considered a relevant comparator, ref NOMA submission guidelines on the choice of comparator(s)⁶.

Accordingly, pembrolizumab+CT should be the primary comparator to inform benefit and cost for the defined subgroup, with cemiplimab+CT as contextual background for the broader population.

⁴ Johnson, M.L., et al., *Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study*. J Clin Oncol, 2023. **41**(6): p. 1213-1227.

⁵ Peters, S., et al., *Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial*. Journal of Thoracic Oncology, 2025. **20**(1): p. 76-93.

⁶ dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-november-2025.pdf

Durvalumab and tremelimumab represent a cost-effective treatment option with minimal budget impact

Medical experts recruited by NOMA consider that D+T+CT may be an option for a selected subset of patients. A restricted reimbursement focused on this high-need subgroup is consistent with Norwegian prioritization criteria and represents a cost-effective allocation of resources:

- Targeted patient population: NOMA's estimate of 50 patients applies to the full indication. The proposed biomarker-defined subgroup (non-squamous mNSCLC with STK11, KEAP1 and/or KRAS co-mutations and PD-L1 <50%) is small in clinical practice, approximately 3–7 patients annually. Restricting reimbursement to this group focuses benefit where incremental value is greatest and limits budget impact.
- Severity: As outlined above, this biomarker-defined subgroup responds worse to standard of care and consequently faces even poorer prognosis, implying a higher severity. When combined with the added clinical benefit in this subgroup, the cost-effectiveness is expected to fall within, or below, acceptable ranges.

Using NOMA's estimated average treatment costs at list price, the incremental budget impact versus pembrolizumab 400 mg every six weeks is approximately NOK 18 million for 50 patients and NOK 2.6 million for 7 patients.

In summary, the convergence of (1) a clearly higher unmet need in this subgroup; (2) a coherent mechanistic rationale for dual checkpoint inhibition to overcome primary resistance; and (3) consistent long-term OS data from POSEIDON supports a targeted reimbursement for D+T+CT in adults with non-squamous mNSCLC harbouring STK11, KEAP1 and/or KRAS (co-)mutations and PD-L1 expression <50%. Restricting D+T+CT to this specified subgroup ensures cost-effectiveness and a negligible budget impact.