

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_115
Metodens tittel:	Durvalumab (Imfinzi) / tremelimumab til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Reidun Os Husteli
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AstraZeneca
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	reidunos.husteli@astrazeneca.com / 901 36 775

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>Bakgrunn: Den aktuelle metoden fikk markedsføringstillatelse for følgende indikasjon 20. februar 2023¹: <i>Tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon med durvalumab (Imfinzi) indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).</i></p> <p>Durvalumab-tremelimumab kombinasjonen har fått markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen på bakgrunn av HIMALAYA studien (blindet RCT i fase 3)^{2,3}. HIMALAYA inkluderte pasienter med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) i 1L. Studien hadde flere behandlingsarmer (inkludert følgende som er relevant for denne saken):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremelimumab (300 mg engangsdose) + durvalumab (1500 mg Q4W) (akronym STRIDE) • Sorafenib (400 mg BID)

I norsk klinisk praksis blir de fleste pasientene med avansert/inoperabelt HCC (uHCC) 1L behandlet med atezolizumab + bevacizumab (atezo-bev) eller sorafenib⁴. Atezo-bev fikk MT basert på Imbrave150 studien, hvor sorafenib var komparator⁵.

Tremelimumab er et anti-CTLA-4 legemiddel, durvalumab og atezolizumab er PD-(L)1 hemmere, bevacizumab er et anti-VEGF legemiddel og sorafenib er en tyrosin kinase hemmer (TKI). Alle disse legemidlene er forbundet med ulike bivirkninger som kan ha reell klinisk betydning for den enkelte HCC-pasient og derfor også hvilke preparater pasienten kan bruke.

I norsk klinisk praksis mottar pasienter som kan tolerere systemisk behandling i størst grad atezo-bev. Pasienter som ikke er kandidater for PD-(L)1 hemmer (atezolizumab) og/eller anti-VEGF legemiddel (bevacizumab) mottar alternativt en TKI (og da i størst grad sorafenib i 1L⁴).

Tidligere beslutninger i Nye Metoder for uHCC 1L:

- Atezolizumab + bevacizumab → godkjent 15.02.2021 med sorafenib som komparator for den helseøkonomiske (HE) analysen⁴.
- Sorafenib er ikke metodevurdert etter at RHFene overtok finansieringsansvaret i 2017, men er i bruk med redusert LIS-pris, og det er vurdert at det ikke er usannsynlig at sorafenib er kostnadseffektiv med denne prisen^{4, 6, 7}.
- Lenvatinib → godkjent 01.10.2019⁶ med sorafenib som komparator for den HE analysen.

Før atezo-bev ble innført var fordeling mellom TKIene sorafenib og lenvatinib om lag 90:10⁴.

AstraZeneca mener at dette samlet taler for at sorafenib er en aktuell komparator for durvalumab-tremelimumab, og da for den populasjonen av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan motta bevacizumab. Dette forklares nærmere i avsnittene under.

Problemstilling:

HCC populasjonen er heterogen og svært mange av pasientene har flere ulike komorbiditeter. Risikofaktorer for HCC inkluderer hepatitt B og C (HBV og HCV), høyt alkoholforbruk, NAFLD/NASH, diabetes, aflatoksiner (muggsoppgifter), hemakromatose og overvekt. I Norge har flertallet av pasientene ikke-viral etiologi for sin sykdom. En del av pasientene med uHCC vil dø av organsvikt før kreft⁸.

Typisk vil uHCC pasientene ha kumulative tilstander som predisponerer for komplikasjoner ved kreftbehandling. Ifølge klinikere konsultert på adboards er det derfor vanskelig å anbefale behandling på gruppenivå, og i klinisk praksis gjøres det individuelle vurderinger ved valg av behandling. Helsedirektoratet har ikke publisert nasjonale behandlingsretningslinjer for HCC. Norsk Gastrointestinal Cancergruppe har publisert faglige retningslinjer for utredning og behandling, denne er for øyeblikket under oppdatering⁹.

I forrige runde med innspill til metodevurdering av durvalumab til denne indikasjonen, ble det gitt innspill fra klinikere til Nye Metoder¹⁰ som har relevans i forhold til dette innspillet:

- *Dersom metoden godkjennes for bruk i denne pasientgruppen vil den mest sannsynlig komme inn som et alternativ til kombinasjonsbehandling med atezo-bev. (eller TKI) i 1. linje hos pasienter med kontraindikasjoner for bevacizumab.*
- *Det skal også nevnes at TKI har dels plagsomme bivirkninger, slik at alternative behandlingsregimer med bedre toksisitetsprofil vil være ønskelig.*

Det er per i dag altså et umøtt behov for flere behandlinger med ulike virkemekanismer og bivirkningsprofiler for uHCC.

Det er i dag bestilt en metodevurdering med løp B for den aktuelle indikasjonen. AstraZeneca mener at et løp B ikke er egnet i dette tilfellet ettersom det er vanskelig å kvantifisere klinisk signifikante forskjeller i bivirkningsprofilene av de ulike legemidlene i en indirekte sammenligning. Se «PICO» delen for beskrivelse av klinisk signifikante forhold ved bevacizumabs sikkerhetsprofil (under avsnitt 5 lenger ned i skjemaet).

Samtidig er det også behov for alternative behandlinger for den subpopulasjonen av uHCC-pasienter som av medisinske årsaker ikke kan motta atezo-bev, ettersom også TKler (sorafenib) er forbundet med bivirkninger. I en tidligere metodevurdering fra Legemiddelverket trekkes følgende fram som de viktigste alvorlige bivirkningene for sorafenib⁴: *infarkt/utilstrekkelig oksygentilførsel til hjertemuskel, tarmperforasjon, leverbetennelse, blødning og hypertensjon/hypertensiv krise (svært høyt blodtrykk)*. Det referes også til at de vanligste bivirkningene for sorafenib er: *diaré, tretthet, hårtap, infeksjon, hånd-fot-hudreaksjon og utslett*.

Forespørsel:

AstraZeneca ber om at det gjøres en analyse for subpopulasjonen av pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev, og som derfor behandles med sorafenib per i dag. AstraZeneca ber om at det endres løp til en CUA med sorafenib som komparator for denne subpopulasjonen.

Som tidligere nevnt er uHCC populasjonen heterogen, og det gjøres per i dag mange individuelle kliniske vurderinger ved behandlingsvalg mellom atezo-bev og TKI. Det er relevant å konkretisere på gruppenivå hvilke pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev og som dermed er kandidater for alternative behandlinger.

AstraZeneca ser for seg at atezo-bev fremdeles er førstevalg i klinisk praksis, og at durvalumab-tremelimumab bør være et alternativ for pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev. AstraZeneca har derfor startet arbeidet med å definere en subpopulasjon av uHCC-pasienter som ikke kan bruke atezo-bev i 1L. Denne populasjonen beskrives nærmere under PICO / utkast på start kriterier for durvalumab-tremelimumab. Arbeid med startkriterier som tydelig definerer denne subgruppen kan videreføres og videreutvikles i samarbeid med medisinske fageksperter under en metodevurdering.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: N/A
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: N/A

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Populasjonen som omfattes av den markedsførte indikasjonen¹ er voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC). AstraZeneca ber om at det gjøres en analyse for en undergruppe av denne populasjonen: pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev, og som derfor behandles med sorafenib i dag.

Pasientgruppen med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) som er kandidater for aktiv behandling i 1L, men som pga komorbiditeter eller kontraindikasjoner ikke kan motta atezo-bev (med fokus på bevacizumab). **Vi forslår at gruppen av pasienter som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev defineres ved at pasientene har minimum en absolutt kontraindikasjon, eller to eller flere relative kontraindikasjoner:**

Absolutte kontraindikasjoner:

- Fistler
- Arterielle trombotiske hendelser < 3 måneder
- Behandlingsresistent hypertensjon
- Ustabil Angina Pectoris
- Forventet behov for kirurgiske inngrep hvor det kan oppstå komplikasjoner assosiert med behandling med bevacizumab
- Nefrotisk sykdom med nærmere definert proteinuri
- Ubehandlede øsofagusvaricer
- Komplikasjoner ved sårtilheling
- Inflammatorisk tarmsykdom

Relative kontraindikasjoner:

- Arterielle trombotiske hendelse < 6 måneder
- Risiko for GI-blødning
- Tidligere alvorlig intra-abdominal blødning
- Osteonekrose i kjeven
- Hjernemetastaser
- Tidligere stråling mot tarm

Basert på markedsundersøkelser anslår AstraZeneca at omlag 20-30 pasienter årlig behandles med sorafenib per i dag, og at dette i hovedsak er pasienter som ikke kan bruke atezo-bev pga kontraindikasjoner. AstraZeneca anslår videre at behandling med tremelimumab + durvalumab vil erstatte behandling med sorafenib for 15 pasienter årlig.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Voksne pasienter med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC) som av medisinske grunner ikke kan motta atezo-bev. Disse pasientene mottar i størst grad sorafenib i første linje per i dag.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Tremelimumab i kombinasjon med durvalumab har en annen bivirkningsprofil, med klinisk relevante forskjeller sammenlignet med både atezo-bev og sorafenib. Tremelimumab i kombinasjon med durvalumab (STRIDE) har i fase III studien HIMALAYA også vist klinisk signifikant mereffekt sammenlignet med sorafenib^{1,3}. Median totaloverlevelse (OS) for tremelimumab + durvalumab (STRIDE) var i HIMALAYA 16,43 måneder (95 % KI: 14,16 – 19,58) vs. 13,77 måneder (95 % KI: 12,25 – 16,13) for sorafenib. Etter 36 måneders oppfølging var henholdsvis 30,7 % og 20,2 % av pasientene i live³.

Relevante utfallsmål vil inkludere OS, PFS, helserelatert livskvalitet og sikkerhet.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:
N/A

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:
Ja. Den aktuelle metoden fikk markedsføringstillatelse 20 februar 2023¹

10. Andre kommentarer

Kilder:

1: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_no.pdf

2: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf

3: <https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2100070>

4:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_030_Atezolizumab_%20Tecentriq_komb%20med%20Bevacizumab_levercellekarsinom_hurtig%20metodevurdering_offentlig%20versjon.pdf

- 5: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 6: <https://nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-lenvima-indikasjon-ii>
- 7: <https://nyemetoder.no/metoder/regorafenib-stivarga-indikasjon-ii>
- 8: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/leverkreft-primar/>
- 9: <https://www.ngicg.no/kopi-av-handlingsprogram>
- 10: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Bestillerforum%2026.09.2022.%20Offentlige%20sakspapirer%20%2804.11.2022%29.pdf> fra side 149, sak 160-22

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Undertegnede er ansatt i AstraZeneca, firma som har markedsføringstillatelse for de aktuelle legemidlene ved indikasjonen.