

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med tremelimumab til behandling av voksne pasienter med inoperabelt levercellekarsinom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FF03

Virkestoffnavn: Durvalumab

Handelsnavn: Imfinzi (1)

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
(sterilt konsentrat).

MT-søker/innehaver:
AstraZeneca AB (1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet

1.4 Tag (merknad)

- Vaksine
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)
 Medisinsk stråling
 Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
 Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
- Juridiske konsekvenser
 Ethiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hepatocellulært karsinom (HCC) er den vanligste formen for primær leverkreft (ca 90%) (2). I Norge er insidensen av HCC ca. 6/100.000 med 300 nye tilfeller per år (3). Sykdommen er fjerde vanligste årsak til kreftrelatert død på verdensbasis. Levercirrhose er den viktigste risikofaktoren for utvikling av HCC. Infeksjon med hepatittvirus, høyt alkoholforbruk, overvekt og diabetes mellitus er andre risikofaktorer for både cirrhose og HCC. HCC diagnostiseres enten som tilfeldig funn på CT/MR i forbindelse med utredning av andre sykdommer, ved utredning av unormale leververdier eller ved screening av pasienter med kjent leversykdom (3). På grunn av at HCC vanligvis oppstår og vokser uten å gi symptomer, diagnostiseres HCC ofte sent i forløpet, noe som fører til dårlig prognose: median overlevelse fra diagnosetidspunktet er ca 6 - 20 måneder (4).

Aktiv behandling av pasienter krever ofte god leverfunksjon (Child-Pugh A) og god funksjonsstatus (ECOG status 0-1). Mange pasienter med HCC har i dag redusert leverfunksjon som følge av underliggende sykdom allerede ved diagnosetidspunkt og faller utenfor ethvert alternativ for aktiv tumorrettet behandling (3). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Norsk Gastrointestinal Cancergruppe har publisert faglige retningslinjer for utredning og behandling, oppdatert i 2021.

Behandling med sorafenib har i flere år vært førstelinjes behandling for inoperable pasienter, basert på resultatene fra SHARP-studien som ble publisert i 2008. Lenvatinib er en annen multikinaseinhibitor som også ble godkjent som førstelinjebehandling ved HCC i Norge i desember 2019. Lenvatinib viste «non-inferiority» og noe bedre bivirkingsprofil, sammenlignet med sorafenib i REFLECT-studien. I tillegg er regorafenib godkjent i Beslutningsforum som 2. linjes behandling etter progresjon på sorafenib, basert på en forlenget median overlevelse til 10.6 måneder versus 7.8 måneder med placebo. Beslutningsforum godkjente fra februar 2021 atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til inoperabelt HCC hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling basert på resultatene i IMbrave150-studien(3).

Virkningsmekanisme

Durvalumab er et monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80 (B7.1). Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering. Durvalumab induserer ikke antistoffavhengig cellediert cytotoxicitet (ADCC).

Tidligere godkjent indikasjon

Imfinzi er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

Imfinzi i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Mulig indikasjon

Imfinzi, i kombinasjon med tremelimumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie: Study D419CC00002 (HIMALAYA); a randomized, open-label, multi-center phase III study of durvalumab and tremelimumab as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients with unresectable HCC not eligible for locoregional therapy and with no prior systemic therapy for HCC Estimert n = 1504	Single dose Tremelimumab 300 mg + Durvalumab 1500 mg Q4W	Sorafenib 400 mg X 2	Overall Survival (OS).	NCT03298451 HIMALAYA Phase III	Ongoing; Estimated study completion date: August 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger for durvalumab ved andre indikasjoner (se Nye metoder (ID2018_022 , ID2020_010), og for andre legemidler ved indikasjon HCC ID2018_042 Kabozantinib (Cabometyx); ID2018_132 Ramucirumab (Cyramza); ID2020_030 Atezolizumab (Tecentriq))
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Durvalumab with tremelimumab for untreated unresectable hepatocellular carcinoma (ID2725) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10571). [oppdatert 25.08.2021; lest 01.06.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

- Durvalumab: Imfinzi · Advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) - first-line with tremelimumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert mai 2022; lest 01.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/durvalumab/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236.
- S. Yaqub, B. Røsok, I. M. Løes, H. Hamre, E. Dorenberg, U. Carling, A. Abildgaard, G. Kemmerich, K. Brabrand, T. Wik, S. Dueland, E. Hofslie, K. J. Labori, C. Verbeke, C. J. Tønnesen, O. M. Sandvik, E. Bringeland, K. Mortensen, P-D. Line, og K. Lassen. HEPATOCELLULÆRT CARCINOM (HCC): Utredning, behandling og oppfølging i Norge. Retningslinjer NGICG-HPB, april 2021.
- Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB 2005;7:26-34.
- McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. Clin Liver Dis 2015;19(2):223-38.
- [Durvalumab in combination with tremelimumab for unresectable hepatocellular carcinoma – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20506.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
19.08.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.