

Medicinrådets anbefaling vedr.
durvalumab i kombination med
tremelimumab til førstelinje-
behandling af voksne med
fremskreden eller ikke-resektabel
hepatocellulært karcinom (HCC)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 5. december 2024

Ikrafttrædelsesdato 5. december 2024

Dokumentnummer 199748

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Durvalumab (Imfinzi) i kombination med tremelimumab (Imjudo)

Indikation Durvalumab i kombination med tremelimumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller ikke-resektabel hepatocellulært karcinom (HCC)

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode Durvalumab: L01FF03 Tremelimumab: L01FX20

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 29. juni 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 19. juni 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. november 2024

Rådets anbefaling 5. december 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 16 uger og 1 dag (81 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 1. juli til den 26. august 2024, fordi ansøger skulle fremsende nye data til deres ansøgning.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende leverkræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** durvalumab i kombination med tremelimumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden eller ikke-resektabel leverkræft (hepatocellulært karcinom).

Medicinerådet vurderer, at durvalumab i kombination med tremelimumab har samme effekt på overlevelsen som nuværende standardbehandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab.

Bivirkningsprofilerne ved de to behandlinger er forskellige. Immunrelaterede bivirkninger er hyppige ved behandling med dobbelt immunterapi (durvalumab i kombination med tremelimumab), mens blødningsrisiko er en kendt bivirkning ved bevacizumab.

Omkostningerne for de to behandlinger er på samme niveau. Derfor anbefaler Medicinerådet durvalumab i kombination med tremelimumab som en mulig standardbehandling.

Medicinerådet anbefaler, at billigste behandlingskombinationen anvendes i videst muligt omfang.

Medicinerådet anbefaler, at durvalumab gives i maksimalt to år fra første dosis.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet durvalumab i kombination med tremelimumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden eller ikke-resektabel hepatocellulært karcinom (HCC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

Hepatocellulært karcinom

Hepatocellulært karcinom (HCC) er den hyppigste primære leverkræftform med ca. 517 nye tilfælde i Danmark om året. Der er begrænsede behandlingsmuligheder, og med nuværende standardbehandling er medianoverlevelsen ca. 19 mdr. De fleste patienter med HCC er over 50 år, og i Danmark udvikles sygdommen ofte som følge af cirrose eller hepatitis B eller C. Blandt patienter med HCC i Danmark vurderes ca. 70 være kandidater til dobbelt immunterapi med durvalumab + tremelimumab.

Durvalumab i kombination med tremelimumab

Durvalumab og tremelimumab er immun checkpoint-hæmmere og administreres ved intravenøs infusion. Tremelimumab gives ved behandlingsopstart i én enkelt dosis sammen med durvalumab og derefter gives durvalumab som monoterapi.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende behandlingstilbud til den aktuelle patientpopulation uden kontraindikationer til immun checkpoint-hæmmere og antiangiogen behandling er kombinationsbehandling med atezolizumab og bevacizumab.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af durvalumab + tremelimumab er baseret på en indirekte sammenligning med atezolizumab + bevacizumab, da der ikke er et direkte sammenlignende studie. Der indgår to randomiserede studier – HIMALAYA og Imbrave150. Den indirekte sammenligning blev udført med en *matching adjusted indirect comparison* (MAIC). Der er relativt kort opfølgningstid i Imbrave150-studiet (15,6 mdr.), hvor kun lidt over halvdelen af patienterne har haft et event (progression eller død). HR-estimerne for progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) er derfor usikre, og disse usikkerheder gælder således også for HR-estimerne i de indirekte sammenligninger.

Den indirekte sammenligning af OS viste en HR på 1,09 (95 % CI: 0,80; 1,48) for durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab, hvilket indikerer, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelig, hvad angår overlevelse.



Den indirekte sammenligning af PFS resulterede i en HR på 1,73 (95 % CI; 1,30; 2,32) for durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab, hvilket afspejler en dårligere effekt på PFS for durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab. Grundet kort opfølgningstid i IMbrave150 og forskellige virkningsmekanismer for de to behandlinger, vurderes sammenligningen af PFS dog ikke at være afgørende for vurderingen. Vægten lægges på resultatet for OS, som viser, at de to behandlinger er sammenlignelige på effekt (se afsnit 2.4.3).

Data for livskvalitet fra de to studier er alene sammenlignet deskriptivt, dvs. at der ikke er foretaget formelle sammenligninger mellem de to behandlinger og heller ikke justeret for forskelle i populationer. Det tilgængelige data indikerer ikke en væsentlig forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger.

Ud fra en deskriptiv sammenligning er andelen af patienter der oplever uønskede hændelser ved behandling med hhv. durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab sammenlignelig. Bivirkningsprofilerne ved de to behandlinger er dog forskellige. Immunrelaterede bivirkninger er hyppige ved behandling med dobbelt immunterapi og blødningsrisiko er en kendt bivirkning ved bevacizumab. Opfølgningstiden i studierne tillader ikke konklusioner vedr. langvarige bivirkninger, og erfaringen med at behandle med atezolizumab + bevacizumab i dansk klinisk praksis er stadig relativt kort (siden 2021).

Omkostningsanalyse

Da durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab vurderes at have sammenlignelig effekt, består Medicinrådets hovedanalyse af en omkostningsanalyse baseret på en *partitioned survival*-model. Analysen anvendes til at estimere de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab til behandling af fremskreden eller ikke-resektabel HCC.

I omkostningsanalysen anvendes OS- og PFS-data fra HIMALAYA til at bestemme patienternes tid i de forskellige stadier for både interventions- og komparatorarmen. PFS-data fra HIMALAYA bruges ligeledes til at estimere behandlingsvarigheden.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Dette inkluderer bl.a. antagelser om ekstrapolering af OS- og PFS-data, varighed af behandling (24 måneder i hovedanalysen), dosering og monitoreringsfrekvenser.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 19.000 DKK.



Analysen er behæftet med usikkerhed relateret til den indirekte sammenligning af effekterne, herunder at analysen af PFS indikerer, at patienter som behandles med atezolizumab + bevacizumab progredierer senere. Dette betyder bl.a., at behandlingsvarigheden for atezolizumab + bevacizumab kan være længere end behandlingsvarigheden for durvalumab + tremelimumab. Hvis dette er tilfældet, vil de inkrementelle lægemiddelomkostninger være overestimeret i hovedanalysen. Medicinrådet har derfor udført en følsomhedsanalyse, hvori PFS-kurven for atezolizumab + bevacizumab-armen modelleres med hazard ratioen for PFS fra MAIC-analysen (HR: 1,73). I denne analyse falder de inkrementelle omkostninger til ca. [REDACTED]. I analysen er der ikke taget højde for eventuelle forskelle i livskvalitet i henholdsvis det progressionsfrie og progredierede stadie, og det antages derfor implicit, at livskvaliteten i de to helbredsstatider er ens. Det er ikke muligt at ændre dette i den indsendte model, og det kan potentielt underestimere effekten af atezolizumab + bevacizumab, hvis længere tid uden progression er forbundet med højere livskvalitet.

Da omkostningerne for de to behandlinger er relativt ens ud over lægemiddelomkostningerne, påvirkes resultaterne kun i begrænset omfang, hvis der foretages andre ændringer, herunder ændringer i dosis eller i antagelser om standard parametriske fordelinger som grundlag for ekstrapolationerne.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Durvalumab + tremelimumab	Atezolizumab + bevacizumab	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Hepatocellulært karcinom	11
1.3	Durvalumab i kombination med tremelimumab	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.2	Kliniske studier	13
2.2.1	HIMALAYA	14
2.2.2	IMbrave150	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	15
2.3.1	Population	16
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	19
2.4.2	Oversigt over resultater	20
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	21
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	24
2.4.5	Livskvalitet	26
2.4.5.1	Livskvalitet fra HIMALAYA	27
2.4.5.2	Livskvalitet fra IMbrave150	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1	Analyseperspektiv	33
3.2	Model	34
3.3	Omkostninger	34
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	35
3.3.2	Administrationsomkostninger	36
3.3.3	Monitoreringsomkostninger	37
3.3.4	Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser	38
3.3.5	Patientomkostninger	38
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	39
3.5	Resultater	40
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	40
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	40



4.	Budgetkonsekvenser.....	42
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	42
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	43
5.	Referencer.....	44
6.	Sammensætning af fagudvalg	46
7.	Versionslog.....	47
8.	Bilag	48
8.1	Opdateret overlevelseskurve fra HIMALAYA-studiet med fem års median opfølgning	48
8.2	Baseline karakteristika for IMbrave150, HIMALAYA, samt afgrænset og vægtet HIMALAYA population	49
8.3	Livskvalitet, opfølgning i HIMALAYA	50
8.4	Livskvalitet, opfølgning i IMbrave150	51
8.5	Medicinomkostninger.....	54
8.6	Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser	54
8.7	Ekstrapolerede OS-kurver	55
8.8	Ekstrapolerede PFS-kurver.....	56



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 47.



Begreber og forkortelser

AFP:	Alpha-fetoprotein
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BICR:	<i>Blinded independent central review</i>
BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CTLA-4:	<i>Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HBV:	Hepatitis B-virus
HCV:	Hepatitis C-virus
HCC:	Hepatocellulært karcinom
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OS:	Samlet overlevelse
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PD-L1:	Programmed Death Ligand
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet durvalumab i kombination med tremelimumab til førstelinjebehandling af patienter med hepatocellulært karcinom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 20. februar 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Hepatocellulært karcinom

Hepatocellulært karcinom (HCC) er den hyppigste af de primære leverkræftformer med ca. 517 nye tilfælde i Danmark om året (gennemsnit for årene 2017-2021)[1]. Der er begrænsede behandlingsmuligheder, og 1-års overlevelsen er 46 % for mænd og 43 % for kvinder, mens 5-års overlevelsen er ca. 16 % for mænd og 19 % for kvinder[1].

Medianoverlevelsen er omkring 7,9 måneder for patienter, som ikke modtager systemisk behandling, og med den nuværende standardbehandling er medianoverlevelsen omkring 19 mdr.[2]. De fleste patienter med HCC er ældre (> 50 år), og i Danmark udvikles sygdommen ofte som følge af cirrose (skrumpelever) eller hepatitis B eller C (leverbetændelse). Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-stadiesystemet bruges til stadieinddeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. BCLC-systemet opdeler stadier af sygdom efter radiologisk vurderet tumorstørrelse, leverfunktion samt fysisk status og kræftrelaterede symptomer (patientens almene tilstand). Stadierne benævnes 0, A, B, C og D, hvor 0 er et meget tidligt stadium, og D er terminalstadiet. Leverfunktionen, som indgår i BCLC, opdeles i kategorierne Child Pugh A, B og C, hvor A er bedst, og C er værst.

Af alle patienter med HCC i Danmark vurderes ca. 85 at være kandidater til systemisk behandling og ud af dem vil ca. 70 være kandidater til dobbelt immunterapi med durvalumab + tremelimumab.

1.3 Durvalumab i kombination med tremelimumab

Durvalumab (Imfinzi) i kombination med tremelimumab (Imjudo) er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller ikke-resektabel (herefter samlet set refereret til som "ikke-resektabel") hepatocellulært karcinom (HCC).

Durvalumab og tremelimumab er immun checkpoint-hæmmere. Durvalumab binder til PD-L1 og tremelimumab binder til CTLA-4.



Doseringen af tremelimumab er 300 mg i.v. infusion over 60 minutter kombineret med durvalumab 1500 mg i.v. infusion over 60 minutter givet på dag 1 i cyklus 1. Derefter durvalumab administreret som monoterapi hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Durvalumab har, som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler, også indikationer til andre kræftformer. Der henvises til produktresuméet for en oversigt over indikationer [3].

Medicinrådet har tidligere vurderet og anbefalet durvalumab i kombination med kemoterapi til henholdsvis kræft i galdevejene og småcellet lungekræft og durvalumab som monoterapi til ikke-småcellet lungekræft.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingsalgoritme

Patienter med meget tidlig sygdom (BCLC stadie 0) tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte. Patienter med tidlig sygdom (BCLC stadie A) tilbydes overvejende kirurgisk fjernelse af tumor, levertransplantation eller perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller hyper-/hypotermi, hvor især radiofrekvensbehandling (RFA) har vundet indpas i Danmark) med mulighed for helbredelse og en 5-års overlevelse på omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen.

I intermedierstadiet (BCLC stadie B) har patienterne store eller flere levertumorer og leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, god performance status og har ikke makrovaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren (ekstrahepatisk spredning). Patienter med sygdom i dette stadie tilbydes livsforlængende lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering).

I det avancerede stadie (BCLC stadie C) er patienterne ikke længere kandidater til lokal behandling, idet de har kræftsymptomer og/eller vaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren. Patienterne har leverfunktion svarende til Child Pugh A eller B. Hvis leverfunktionen findes god nok til systemisk behandling tilbydes de livsforlængende behandling med atezolizumab og bevacizumab eller tyrosin kinase hæmmere sorafenib eller lenvatinib.

Patienter uden kontraindikationer til immun checkpoint-hæmmere og antiangiogen behandling tilbydes kombinationsbehandling med atezolizumab og bevacizumab. Det kan både være patienter med BCLC stadie B og C.

Patienter med ekstensiv tumorinvolvering førende til dårlig alment helbred og/eller leverfunktion svarende til Child-Pugh C (BCLC-stadie D) behandles symptomatisk med fokus på at optimere patientens leverfunktion og leverinsufficiens [4].



Virkningsmekanisme og dosis for atezolizumab + bevacizumab

Atezolizumab er en immun checkpointhæmmer rettet mod PD-L1. Atezolizumab gives til denne indikation i en dosis på 1.200 mg i.v. hver 3. uge. Bevacizumab er en VEGF-hæmmer (*vascular endothelial growth factor*) og gives vægtbaseret 15 mg/kg hver 3. uge i.v. I produktresuméet er der ikke angivet en maksimal behandlingslængde for atezolizumab og bevacizumab. I dansk klinisk praksis seponeres behandlingen som udgangspunkt efter 24 måneder.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere studier, der tillader en sammenligning mellem durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab for patienter med ikke-resektabel HCC. På baggrund af denne søgning identificeres og inkluderes to studier. HIMALAYA-studiet er ansøgers eget, mens IMBrave150-studiet inkluderer en interventionsarme med atezolizumab + bevacizumab. Begge har sorafenib som komparator.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator ved en indirekte sammenligning baseret på følgende studier:

Table 1. Studier anvendt i vurderingen af effekten af durvalumab + tremelimumab vs. atezolizumab + bevacizumab

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
HIMALAYA (NCT03298451)	Voksne patienter med ikke-resektabel HCC	Durvalumab + tremelimumab	Sorafenib	OS, PFS, TTD, ORR, DCR, DoR, livskvalitet, sikkerhed
IMBrave150 (NCT03434379)	Voksne patienter med ikke-resektabel HCC	Atezolizumab plus bevacizumab	Sorafenib	OS, PFS, TTD, ORR, DoR, TTP, sikkerhed



2.2.1 HIMALAYA

HIMALAYA er et multicenterbaseret, randomiseret, ublindet, fase-3-studie, hvor durvalumab + tremelimumab sammenlignes med sorafenib hos patienter med ikke-resektabel HCC.

Studiets primære inklusionskriterier inkluderede leverfunktion svarende til Child-Pugh A, performance status fra 0-1 på Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-skalaen og BCLC stadie B eller C. Primære eksklusionskriterier inkluderede tidligere systemisk behandling, aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal blødning (fx øsofagus varicer eller blødende mavesår) i de seneste 12 mdr., klinisk betydende ascites (væske i bughulen), trombe i vena porta og hepatisk encefalopati (hjernepåvirkning) eller behandling herfor i de seneste 12 mdr.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til durvalumab + tremelimumab (N = 393) eller sorafenib (N = 389). Randomiseringen var stratificeret efter makrovaskulær invasion (ja/nej), ætiologi af leversygdom (hepatitis B eller C virus eller anden/ikke-viral) og ECOG performance status (0 eller 1). Patienterne i interventionsarmen modtog 300 mg tremelimumab i.v. kombineret med 1500 mg durvalumab givet på dag 1 i cyklus 1 og derefter monoterapi med durvalumab hver 4. uge. Patienterne i komparatorarmen modtog 400 mg sorafenib oralt 2 gange dagligt. Behandlingerne blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Ved data *cutoff* (DCO3: 27. august 2021) var den mediane opfølgningstid 33,2 (interval 31,7-34,5) måneder i interventionsarmen. I en opdateret analyse af OS (DCO4: 23. januar 2023) var den mediane opfølgningstid 49,1 (interval 47-50,2) måneder.

Effektanalyserne blev baseret på alle randomiserede patienter (intention-to-treat (ITT); N = 782), mens sikkerhedsanalysen kun inkluderede patienter, som modtog mindst én dosis af interventions- eller komparatorbehandlingen (N = 762).

Studiets primære effektmål var overlevelse, og sekundære effektmål inkluderede PFS (målt af *investigator*), TTP, responsrate samt responsvarighed og livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-HCC18).

2.2.2 IMbrave150

IMbrave150 er et multicenterbaseret, randomiseret, ublindt fase 3-studie, hvor atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignes med sorafenib hos patienter med ikke-resektabel HCC.

Studiets primære inklusionskriterier inkluderede ≥ 1 målbar ubehandlet læsion (RECIST 1.1), leverfunktion svarende til Child-Pugh A og en performance status fra 0-1 på ECOG-skalaen. Primære eksklusionskriterier inkluderede tidligere systemisk behandling, ubehandlede eller utilstrækkeligt behandlede øsofagus og/eller gastriske varicer med blødning eller høj risiko herfor, blødning pga. øsofagus og/eller gastriske varicer i de seneste 6 måneder, moderate eller alvorlige ascites og historik med hepatisk encefalopati.



Studiet inkluderede 501 patienter, der blev randomiseret 2:1 til atezolizumab + bevacizumab (N = 336) eller sorafenib (N = 165). Randomiseringen var stratificeret efter geografisk region (Asien uden Japan vs. resten af verden), makrovaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk spredning, baseline alfaføtoprotein (AFP, en tumormarkør) (< 400 vs. \geq 400 ng/mL) og ECOG performance status (0 vs. 1). Patienterne i atezolizumab/bevacizumab-armen modtog 1.200 mg atezolizumab og 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge, og patienterne i komparatorarmen modtog 400 mg sorafenib oralt 2 gange dagligt. Behandlingerne blev givet indtil uacceptabel toksicitet eller mangel på klinisk effekt vurderet af *investigator*.

Ved data *cutoff* (29. august 2019) var den mediane opfølgningstid 8,9 (interval ikke oplyst) måneder i interventionsarmen. I en opdateret analyse af OS (31. august 2020) var den mediane opfølgningstid 15,6 (0-28,6) måneder.

Effektanalysen blev baseret på alle randomiserede patienter (ITT; N = 501), mens sikkerhedsanalysen kun inkluderede patienter, som modtog mindst én dosis af interventions- eller komparatorbehandlingen (N = 485).

Studiets primære effektmål var OS og PFS (målt af en uafhængig komité), mens sekundære effektmål inkluderede responsrate, PFS (målt af *investigator*) og responsvarighed.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med ikke-resektabel HCC	Populationen i ansøgningen svarer overordnet til dansk klinisk praksis	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra HIMALAYA.
Intervention	Durvalumab + tremelimumab	Svarer til forventet dansk klinisk praksis	Samme intervention
Komparator	Atezolizumab + bevacizumab	Svarer til standardbehandling i dansk klinisk praksis	Samme komparator
Effektmål	OS, PFS, livskvalitet, sikkerhed	Tilstrækkelige til at foretage vurderingen	Studiedata for OS og PFS fra HIMALAYA samt sikkerhedsdata fra HIMALAYA og IMbrave150 anvendes til at estimere omkostningerne



2.3.1 Population

Ansøgningen er baseret på de to studier HIMALAYA og IMbrave150, ud fra hvilke der er foretaget en indirekte sammenligning af durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab.

Sammenlignelighed af inklusionskriterier og patientkarakteristika i HIMALAYA og IMbrave150

HIMALAYA- og IMbrave150-studierne er overordnet sammenlignelige ift. HCC ætiologi, ECOG PS, Child Pugh score og tilstedeværelse af ascites. For HCC-diagnosen krævede HIMALAYA-studiet en histologisk bekræftet diagnose (biopsi), mens diagnosen i IMbrave150-studiet kunne være bekræftet via billeddiagnostiske kriterier, og kun hvis ikke disse kriterier var opfyldt, blev der krævet biopsi. Det betyder, at enkelte patienter i IMbrave150 kan have haft kræft i galdevejene og ikke HCC. I HIMALAYA var det et krav, at patienterne havde BCLC stadie B eller C, mens der i IMbrave150 studiet var enkelte patienter med BCLC stadie A (ca. 2 %). I HIMALAYA var patienter med trombe i vena porta ekskluderet, mens disse patienter kunne indgå i IMbrave150. Den største forskel i inklusionskriterierne var tidsvinduet mellem sidste blødningsevent og indrullering i studierne, som i HIMALAYA var mindst 12 mdr. og i IMbrave150 mindst 6 mdr.

Der var flere patienter i HIMALAYA end i IMbrave150 med HCV (28 % vs. 21 %) og BCLC stadie B (20 % vs. 15 %) og færre med makrovaskulær invasion (26 % vs. 38 %), HBV (31 % vs. 49 %), ekstrahepatisk spredning (53 % vs. 63 %) og BCLC stadie A (0 % vs. 2 %) (se Tabel 3).

Tabel 3. Patientkarakteristika i HIMALAYA og IMbrave150

	HIMALAYA		IMbrave150	
	Durvalumab + tremelimumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	Atezolizumab + bevacizumab (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
Alder (gennemsnit, år)	65	64	64	65
Mænd (%)	83	87	82	83
Region				
Asien (uden Japan) (%)	39,7	40,1	40	41
Resten af verden (inklusive Japan) (%)	60,3	59,9	60	59
Macrovasculær invasion (%)	26	26	38	43
Ekstrahepatisk spredning (%)	53	52	63	56



	HIMALAYA		IMBrave150	
	Durvalumab + tremelimumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	Atezolizumab + bevacizumab (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
Alfa-feto protein (\geq 400 ng pr. mL) (%)	37	32	38	37
Ætiologi				
Hepatitis B (HBV) (%)	31	31	49	46
Hepatitis C (HCV) (%)	28	27	21	22
Ikke viral (%)	41	43	30	32
ECOG performance score				
ECOG 0 (%)	62	62	62	62
ECOG 1 (%)	38	38	38	38
Child Pugh score				
A (%)	98,5	97,4	100	100
B (%)	1,0	2,6	0	0
Anden (%)	0,5	0	0	0
BCLC stadie				
C (%)	80	83	82	80
B (%)	20	17	15	16
A (%)	0	0	2	4

Afvigelser fra en dansk patientpopulation

Populationerne i både HIMALAYA- og IMBrave150-studiet afviger fra den danske population, idet HCC i Danmark i højere grad opstår hos patienter med alkoholrelateret cirrose, hvorimod HCC i studiepopulationerne overvejende er relateret til viral hepatitis (59 % og 70 % i henholdsvis HIMALAYA og IMBrave150). Denne forskel skyldes sandsynligvis andelen af patienter fra Asien i studierne (ca. 40 %), for hvem ætiologien for HCC adskiller sig fra en vestlig patientpopulation. Ansøger har ikke kunne oplyse om andelen af patienter med cirrose i de to studier. Andelen af mænd i studierne er lidt større end der ses i Danmark.



Medicinrådets vurdering af population

Samlet set vurderes patientpopulationen i HIMALAYA-studiet at have mindre komorbiditet end patientpopulationen i Imbrave150-studiet. Dette tillægges primært eksklusionskriterierne for henholdsvis tidligere blødning og venøs trombose.

De mindre forskelle mellem Imbrave150 og HIMALAYA sammenlignet med den danske patientpopulation vurderes ikke at have betydende indflydelse på overførbareheden af studieresultaterne. Da det ikke var muligt at få oplysninger om andelen af patienter med cirrose i studierne, er det ikke muligt at vide, om studiepopulationerne afviger fra en dansk studiepopulation på det parameter.

2.3.2 Intervention

Doseringen af interventionen er 300 mg tremelimumab i.v. infusion over 60 minutter kombineret med 1500 mg durvalumab over 60 minutter givet på dag 1 i cyklus 1 og derefter durvalumab administreret som monoterapi hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Doseringen svarer til forventet dansk klinisk praksis.

Der er ikke angivet en maksimal behandlingslængde med durvalumab + tremelimumab i produktresuméet. I dansk klinisk praksis seponeres behandling med checkpoint hæmmer immunterapi som udgangspunkt efter 24 måneder. I studiet var den mediane behandlingsvarighed 5,5 (interval 0,3; 58,8) måneder.

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis seponeres behandling med checkpoint hæmmer immunterapi som udgangspunkt efter 24 måneder. Derudover afspejler interventionen forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Doseringen af komparator er 1.200 mg atezolizumab i kombination med bevacizumab som gives vægtbaseret i dosis af 15 mg/kg. Kombinationsbehandlingen gives hver 3. uge som i.v. infusion.

Andre godkendte indikationer for atezolizumab kan findes i produktresuméet [5].

Der er ikke angivet en maksimal behandlingsvarighed med atezolizumab + bevacizumab i produktresuméet. I dansk klinisk praksis seponeres behandling med checkpoint hæmmer immunterapi som udgangspunkt efter 24 måneder. I studiet var den mediane behandlingsvarighed 8,4 (interval 3,5; 183) måneder med atezolizumab og 7,0 (3,4; 15,9) måneder med bevacizumab.

Atezolizumab også findes som subkutan formulering og er anbefalet af Medicinrådet som alternativ til i.v. administration [6].

Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator afspejler dansk klinisk praksis.



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS (vurderet af *investigator* og ud fra *blinded independent central review* (BICR)), ORR, HRQoL (via ORTC-QLQ-C30) og sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, da PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Effektestimaterne i ansøgningen der ligger til grund for denne vurdering er baseret på en indirekte sammenligning via en MAIC, hvor studiepopulationen i HIMALAYA er tilpasset studiepopulationen i IMBrave150. Analysen er forankret, da begge studier har samme komparator (sorafenib).

På baggrund af forskelle i inklusionskriterier i de to studier (se afsnit 2.3.1), blev HIMALAYA populationen begrænset til at inkludere patienter med Child Pugh A og ECOG PS 0 og 1 svarende til inklusionskriterierne i IMbrave150. Herefter blev hver patient der opfyldte inklusionskriterierne i IMbrave150 (1.145 ud af 1.171) vægtet således, at den afgrænsede population fra HIMALAYA var sammenlignelig med populationen i IMbrave150 ift. patientkarakteristika vist i Tabel 3. Faktorer der er vægtet på kan ses i Tabel 4. Endelig blev hazard ratioer for OS og PFS for durvalumab + tremelimumab vs. sorafenib udregnet for den vægtede HIMALAYA population. Baseline karakteristika for patienter i IMbrave150 og HIMALAYA før og efter patientpopulationen i HIMALAYA er tilpasset populationen i IMbrave150 er præsenteret i bilag 8.2, Tabel 19. Tabellen viser, at MVI og EHS er de faktorer med størst betydning for vægtningen af HIMALAYA-populationen til populationen i IMbrave150.

Den indirekte sammenligning er baseret på hazard ratioer estimeret i hver af de to studier på de tilgængelige opfølgningstidspunkter (49 mdr. for HIMALAYA og 15,6 mdr. for IMbrave150), hvor hazard-ratioerne for HIMALAYA er baseret på den vægtede population (MAIC).

Ansøger har også foretaget en ujusteret (dvs. uden vægtning og indskrænkning af HIMALAYA-populationen) sammenligning af effektestimaterne i de to studier via en Buchers analyse, hvor antagelsen er, at patientpopulationerne er tilstrækkeligt sammenlignelige.



Tabel 4. Faktorer, der er matchet på i MAIC-analysen

Variable	Justeret ud fra
Alder	% ≥ 65 år
Køn	% mænd
Region	% fra Asien (uden Japan)
MVI	% MVI
EHS	% EHS
AFP	% Serum AFP ≥ 400 ng/mL
ECOG	% ECOG 0
BCLC	% BCLC C
Ætiologi	% HBV og % HCV

NR: *Not relevant.*

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers analyse. På trods af mindre forskelle i inklusionskriterier og patientkarakteristika i de to studier, vurderes ubalancen mellem patientpopulationerne i de to studier ikke at have betydende indflydelse på effektestimaterne for den indirekte analyse, da populationen i HIMALAYA er tilpasset populationen i IMbrave150.

2.4.2 Oversigt over resultater

Tabel 5 viser centrale estimater vedrørende effekt, livskvalitet og sikkerhed.

Tabel 5. Oversigt over effektestimater fra endemål inkluderet i ansøgningen

Effekt mål	Durvalumab + tremelimumab	Atezolizumab + bevacizumab	Resultat
Overlevelse, HR (95 % CI)	0,72 (0,60; 0,87)	0,66 (0,52; 0,85)	1,09 (0,8; 1,48)*
PFS**, HR (95 % CI)	0,78 (0,65; 0,93)	0,45 (0,36; 0,57)	1,73 (1,3; 2,32)*
Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)			
GHS, median TTD, mdr. (95 % CI)	7,5 (5,8; 10,8)	11,2 (6,0; NE)	Ikke testet
Sikkerhed			



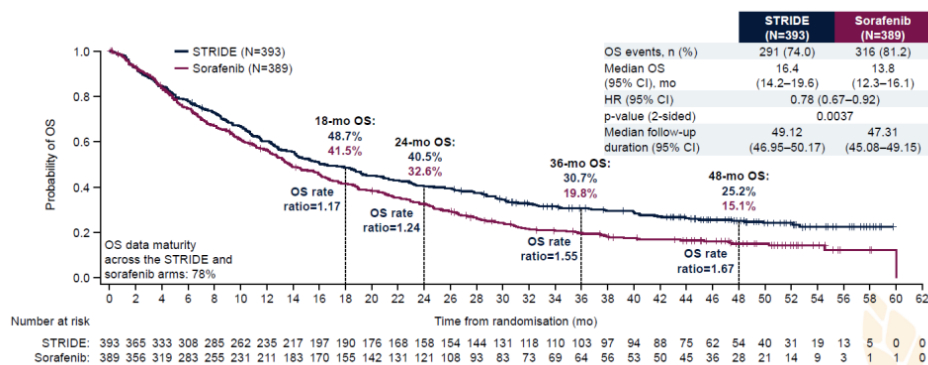
Effekt mål	Durvalumab + tremelimumab	Atezolizumab + bevacizumab	Resultat
Andel patienter der ophører behandling pga. uønskede hændelser, N (%)	53 (13,7)	51 (15,5)	Ikke testet
Andel patienter der oplever behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-4, N (%)	100 (25,8)	117 (35,6)	Ikke testet
Antal dødsfald pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE), N (%)	9 (2,3)	6 (1,8)	Ikke testet

*Baseret på MAIC ; **Investigator assessed

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Overlevelse fra HIMALAYA-studiet (intervention)

Analysen for overlevelse i HIMALAYA-studiet er udført efter 49,1 (95 % CI: 46,95; 50,17) måneders median opfølgningstid i interventionsarmen, hvor 74 % af patienterne var døde. HR for død var 0,78 (HR 95 % CI: 0,67; 0,92) for durvalumab + tremelimumab sammenlignet med sorafenib.



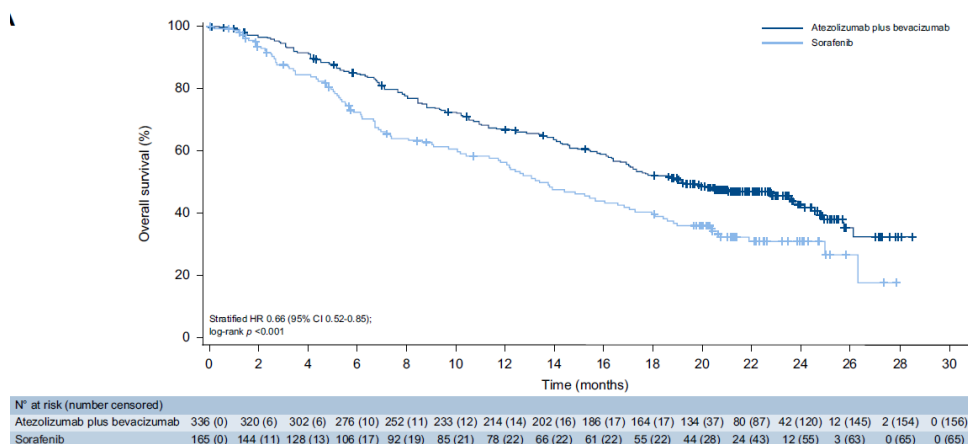
Figur 1. Overlevelseskurve fra HIMALAYA-studiet efter 49 måneders median opfølgning

Ansøger har efter ansøgningstidspunktet indsendt en opdateret analyse for overlevelse med fem års opfølgning præsenteret på ESMO 2024, hvor HR er 0,76 (95 % CI: 0,65; - 0,89) (se Bilag 8.1). I MAIC-analysen indgår data fra data-cut med 49,1 mdr. opfølgning som præsenteret i Figur 1.



Overlevelse fra IMbrave150-studiet (komparator)

Analysen for overlevelse i IMbrave150-studiet er udført efter 15,6 (95 % CI: 0; 28,6) måneders median opfølgningstid i atezolizumab + bevacizumab-armen, hvor 54 % af patienterne var døde. Dette er det seneste tilgængelige data cut. HR for død var 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,85) for atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib.



Figur 2. Overlevelseskurve fra IMbrave150-studiet efter 15,6 måneders median opfølgning

Resultater for overlevelse fra den indirekte sammenligning

Den indirekte sammenligning af overlevelse via MAIC-analysen resulterede i en HR på 1,09 (95 % CI: 0,80; 1,48) når durvalumab + tremelimumab sammenlignes med atezolizumab + bevacizumab. Den ujusterede indirekte sammenligning gav en HR på 1,18 (95 % CI: 0,88; 1,59).

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Kaplan-Meier-kurverne for sorafenib i de to studier er sammenlignelige, hvilket støtter op om validiteten af en indirekte sammenligning mellem de to studier. KM-kurven for atezolizumab + bevacizumab-armen i IMbrave150-studiet afspejler erfaringen med overlevelse for danske patienter behandlet med atezolizumab + bevacizumab. Der er relativt kort opfølgningstid i IMbrave150-studiet, hvor kun lidt over halvdelen af patienterne har haft et event. HR-estimatet er derfor usikkert bestemt, hvilket også introducerer usikkerhed for HR-estimatet i den indirekte sammenligning.

Resultatet for overlevelse fra MAIC-analysen og fra den ujusterede Buchers analyse indikerer, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelige.

Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede omkostninger forbundet med at anvende durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studierne er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender det ujusterede OS-data fra



HIMALAYA til at estimere den samlede overlevelse for begge behandlingsarme, da det antages, at effekterne af de to behandlinger er sammenlignelige (se afsnit 2.4).

Til at vælge en model til at ekstrapolere det observerede OS-data har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger samt forskellige *spline*-baserede modeller. De forskellige modeller fremgår af Figur 8 og Figur 9 i bilag 8.5.

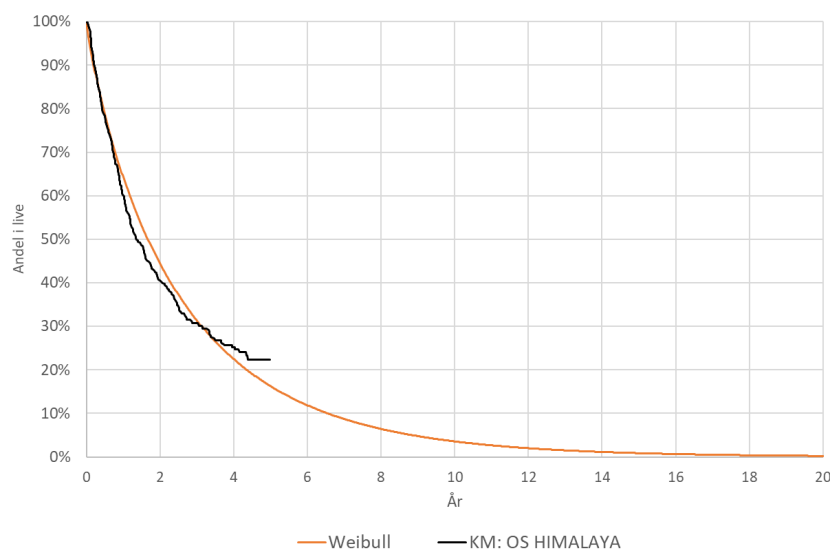
Ansøger ekstrapolerer OS-data med en *spline on odds*-model med tre knuder. Fordelingen er valgt på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Ansøger lægger vægt på, at *spline*-modellerne generelt estimerer en højere langtidsoverlevelse, hvilket ansøger mener, er klinisk plausibelt for immunterapier.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Medicinrådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af OS (*spline on odds*-model med tre knuder) overestimerer andelen af langtidsoverlevende, som efter 10 og 20 år ligger på hhv. 12,3 % og 6,5 %. Medicinrådet anvender en Weibull-fordeling, hvor OS-raten efter 10 og 20 år er hhv. 3,6 % og 0,2 %, da Medicinrådet forventer en 20 års overlevelse tæt på nul.

Da det i den sundhedsøkonomiske analyse antages, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelige, anvendes den modelleret OS-kurve alene til at beregne andelen af patienter der afholder monitoreringsomkostninger og patientomkostninger efter endt behandling. De inkrementelle omkostninger påvirkes derfor kun i mindre grad af valg af OS-kurve.

Medicinrådets modellerede OS-kurver fremgår af Figur 3.



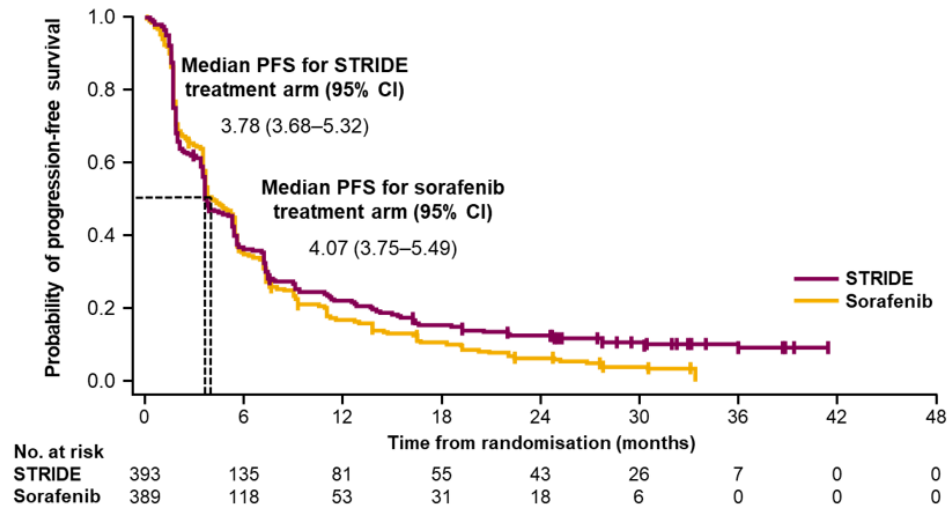
Figur 3. Ekstrapolering af OS i Medicinrådets analyser, data fra HIMALAYA



2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse fra HIMALAYA-studiet (intervention)

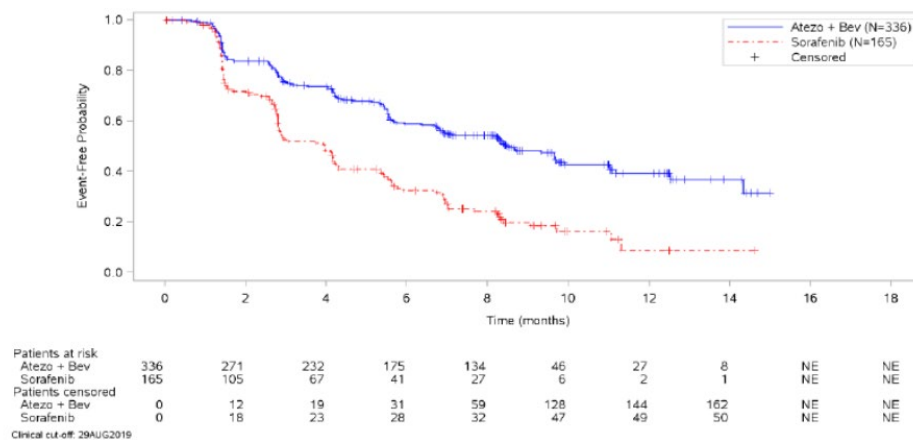
Analysen for PFS i HIMALAYA-studiet er udført efter 32,2 (95 % CI: 31,7; 34,5) måneders median opfølgningstid i interventionsarmen, hvor 85,2 % af patienterne havde haft et event (progression eller død). HR for PFS var 0,90 (95 % CI: 0,77; 1,05) for durvalumab + tremelimumab sammenlignet med sorafenib.



Figur 4. Investigator assessed PFS i HIMALAYA-studiet ved DCO3 efter 32,2 måneders median opfølgning.

Progressionsfri overlevelse fra IMbrave150-studiet (komparator)

Analysen for PFS i IMbrave150-studiet er udført efter 8,9 (interval ikke oplyst) måneders median opfølgningstid i atezolizumab + bevacizumab-armen, hvor 59 % af patienterne havde haft et event (progression eller død). HR for PFS var 0,45 (95 % CI: 0,36; 0,85) for atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib.



Figur 5. Investigator assessed PFS i IMbrave150-studiet ved DCO3 efter 8,9 måneders median opfølgning.



Resultater for progressionsfri overlevelse fra den indirekte sammenligning

Investigator assessed PFS var rapporteret både i HIMALAYA og IMbrave150 og blev derfor anvendt i den indirekte sammenligning af PFS i de to studier.

Den indirekte sammenligning af PFS via MAIC-analysen resulterede i en HR på 1,73 (95 % CI: 1,30; 2,32) når durvalumab + tremelimumab sammenlignes med atezolizumab + bevacizumab (Buchers ITC HR: 1,98 (95 % CI: 1,50; 2,61)).

Medicinrådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse

Kaplan-Meier-kurverne for sorafenib i de to studier er sammenlignelige, hvilket støtter op om validiteten af en indirekte sammenligning mellem de to studier. Ligesom for OS, er den indirekte sammenligning af PFS dog behæftet med usikkerhed, da opfølgningstiden i IMbrave150-studiet er begrænset.

Den indirekte sammenligning viser, at durvalumab + tremelimumab har en dårligere effekt på PFS sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab. De forskellige virkningsmekanismer ved durvalumab + tremelimumab (dobbel immunterapi) og atezolizumab + bevacizumab kan dog betyde, at resultatet af den indirekte sammenligning af PFS ikke bør tillægges større betydning. Det skyldes, at virkningen af durvalumab + tremelimumab sker ved en indirekte aktivering af immunsystemet og ikke direkte på tumorcellerne, og at responset derfor udvikler sig gradvist (og langsommere), og derfor i højere grad vil blive afspejlet i langtidsoverlevelsen. På den baggrund lægges der større vægt på resultatet for overlevelse.

Ekstrapolering af PFS til den sundhedsøkonomiske analyse

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfri overlevelse. Ligesom for OS bruger ansøger PFS-data for durvalumab + tremelimumab-armen fra HIMALAYA til at ekstrapolere PFS for begge behandlingsarme under antagelsen om sammenlignelig effekt. Ansøger anvender også den ekstrapolerede PFS-kurve til at bestemme behandlingsvarigheden for begge behandlingsarme, da der behandles til progression ved begge behandlinger.

Ud fra en vurdering af statistisk fit og klinisk plausibilitet, vælger ansøger at ekstrapolere PFS-data med en *spline on odds* model med 3 knuder. De forskellige kurver fremgår af afsnit 8.8.

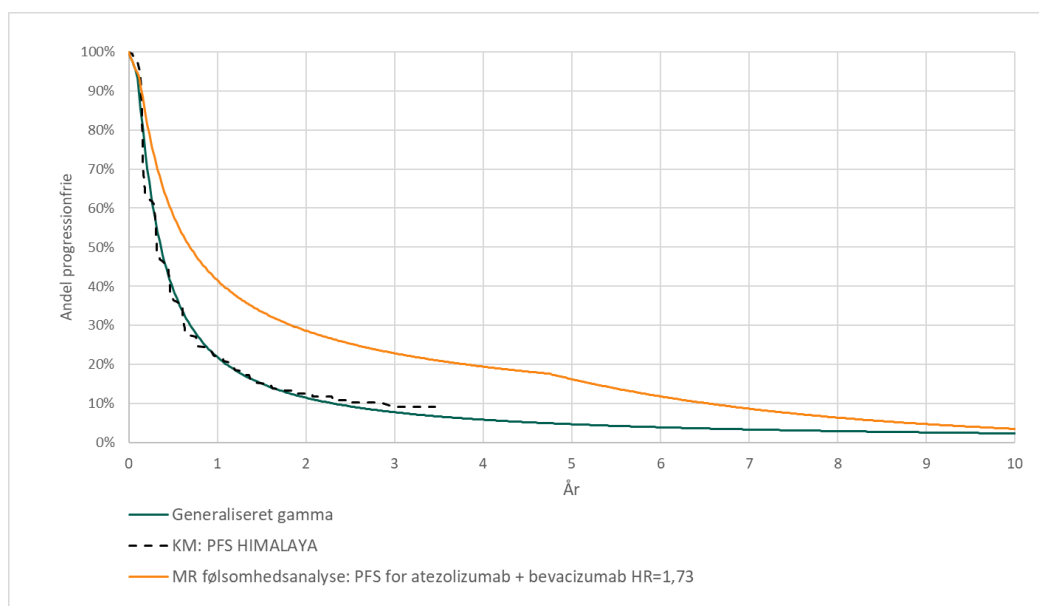
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af PFS (*spline on odds*-model med tre knuder) overestimerer den progressionfrie overlevelse. Herudover krydser PFS-kurven den ekstrapolerede OS-kurve (Weibull) ved år ca. 9,5. Medicinrådet anvender en generaliseret gamma-fordelingen, hvor PFS ligger på et lavere niveau. Hermed opnås en estimeret gennemsnitlig tid i det progressionsfri stadie på 13,7 måneder,

[7] Da der i Medicinrådets hovedanalyse anvendes en stopregel for begge behandlinger ved 24 måneder (se afsnit 3.3.1), har fordelingen som anvendes til at ekstrapolere PFS-kurven lille betydning for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådets modellerede PFS-kurve fremgår af Figur 6.



Der er dog risiko for at omkostningerne til behandling med atezolizumab + bevacizumab underestimeres i den sundhedsøkonomise analyse, hvis PFS for patienterne der behandles med atezolizumab + bevacizumab i klinisk praksis vil være længere end PFS for patienter som behandles med durvalumab + tremelimumab, da begge behandlinger gives til progression. Der er derfor udført en følsomhedsanalyse, hvor en generaliseret gamma-fordelingen anvendes til at modellere PFS-kurven for interventionsarmen, mens hazard ratioen for PFS fra MAIC-analysen på 1,73 anvendes til at modelere PFS-kurven for komparatorarmen, se i Figur 6. I denne følsomhedsanalyse er der ikke taget højde for forskelle i livskvaliteten, og det antages implicit, at livskvaliteten i de to helbredsstadier er ens. Dette kan potentielt underestimere effekten af atezolizumab + bevacizumab, hvis længere tid uden progression er udtryk for højere livskvalitet.



Figur 6. Ekstrapolering af PFS i Medicinrådets analyser, DCO: august 2021

2.4.5 Livskvalitet

Livskvalitet målt med spørgeskemaet *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) er tilgængeligt fra både HIMALAYA- og Imbrave150-studiet. Medicinrådet har modtaget data baseret på *time to deterioration* (TTD) for skalaerne *general health state* (GHS) og de to funktionelle domæner fysisk funktion og rollefunktion.

Analyserne er baseret på alle patienter i ITT-populationen, som havde udfyldt mindst ét spørgeskema udover et spørgeskema ved baseline. Ændring i score fra baseline blev kategoriseret som henholdsvis forbedring, ingen ændring eller forværring. En klinisk meningsfuld ændring (forbedring eller forværring) blev defineret som en absolut forskel på ≥ 10 point fra baseline. TTD blev analyseret hos patienter med en baseline score på ≥ 10 point for GHS og funktionelle domæner. Tid til forværring var defineret som tiden fra indtrulning i studiet og indtil første klinisk meningsfulde forværring ved en efterfølgende undersøgelse eller død af enhver årsag og analyseret med Cox proportional hazards



modeller justeret for ætiologi, ECOG PS og makrovaskulær invasion. TTD blev ikke formelt sammenlignet mellem de to studier.

2.4.5.1 Livskvalitet fra HIMALAYA

Dataindsamling i HIMALAYA

Elektroniske spørgeskemaer blev udfyldt af patienterne forud for konsultation på dag 1 ved behandlingsopstart (baseline) og derefter hver 8. uge (\pm 7 dage) i de første 48 uger og derefter hver 12. uge (\pm 7 dage) indtil behandlingsophør. Patienter der ophørte med behandling, udfyldte spørgeskemaet på samme måde indtil sygdomsprogression og op til tre måneder derefter, hvis patienten havde sygdomsprogression ved behandlingsophør (se opgørelse over manglende data og opfølgning i Bilag 0).

Tabel 6. Opsummering af TTD via EORTC QLQ-C30 i HIMALAYA-studiet

	Durvalumab + tremelimumab	Sorafenib	Intervention vs. komparator
Skala	Median TTD (95 % CI)	Median TTD (95 % CI)	HR (95 % CI)
GHS, mdr.	7,5 (5,8; 10,8)	5,7 (4,8; 7,4)	0,76 (0,61; 0,96)
Fysisk funktion, mdr.	12,9 (9,2; 16,8)	7,4 (5,7; 10,4)	0,68 (0,53; 0,87)
Rollefunktion, mdr.	9,3 (7,4; 13,9)	7,1 (5,6; 9,2)	0,70 (0,55; 0,88)

2.4.5.2 Livskvalitet fra IMbrave150

Dataindsamling i IMbrave150

Patienter udfyldte spørgeskemaet på klinikken på dag 1 ved behandlingsopstart (baseline) og på dag 1 i hver cyklus derefter indtil behandlingsophør. Skemaerne blev udfyldt forud for konsultation eller behandling. Efter behandlingsophør blev spørgeskemaerne udfyldt hver 3. måned i op til et år (se opgørelse over manglende data og opfølgning i bilag 8.4).

Tabel 7. Opsummering af TTD via EORTC QLQ-C30 i Imbrave150-studiet

	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Intervention vs. komparator
Skala	Median TTD (95 % CI)	Median TTD (95 % CI)	HR (95 % CI)
GHS, mdr.	11,2 (6,0-NE)	3,6 (3,0-7,0)	0,63 (0,46-0,85)
Fysisk funktion, mdr.	13,1 (9,7-NE)	4,9 (3,5-6,2)	0,53 (0,39-0,73)
Rollefunktion, mdr.	9,1 (6,5-NE)	3,6 (2,2-6,0)	0,62 (0,46-0,84)

NE: Not estimated.



Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Data for livskvalitet fra HIMALAYA- og Imbrave150-studiet indikerer, at median tid til forværring i livskvalitet blev forlænget med både durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib for de tre skalaer for GHS, fysisk funktion og rollefunktion (Tabel 6 og Tabel 7).

Medicinerådet bemærker, at data for livskvalitet fra de to studier alene er deskriptivt. Der er ikke foretaget formelle sammenligninger mellem de to behandlinger og der er heller ikke justeret for forskelle i de to populationer. Det tilgængelige data tyder ikke på væsentlige forskelle mellem behandlingerne, hvad angår livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Der er ikke foretaget en formel sammenligning af sikkerheden ved de to behandlinger, men udelukkende en deskriptiv sammenligning. Tabel 8 viser en overordnet opgørelse af henholdsvis uønskede hændelser af enhver årsag samt behandlingsrelaterede uønskede hændelser i HIMALAYA- og IMbrave150-studiet, inklusive opgørelser for komparatorarmene i begge studier (sorafenib).

Tabel 8. Overordnet opgørelse af sikkerhed i safety populationerne i HIMALAYA (data cut DCO3) og Mbrave150 (data cut, august 2020)

	HIMALAYA			IMBrave150		
	Durvalumab + tremelimumab (n=388)	Sorafenib (n=374)	Forskel, % (95 % CI)	Atezolizumab + bevacizumab (n=329)	Sorafenib (n=156)	Forskel, % (95 % CI)
Uønskede hændelser af enhver årsag						
Alle, n (%)	378 (97,4)	357 (95,5)	1,9 % (-0,7; 4,6)	322 (97,9)	154 (99,7)	0,8 % (-3,2; 1,5)
Grad 3-4, n (%)	196 (50,5)	196 (52,4)	1,9 % (-9,0; 5,2)	207 (62,9)	89 (57,1)	5,9 % (-3,5; 15,2)
Alvorlige*, n (%)	157 (40,5)	111 (29,7)	10,8 % (4,1; 17,5)	160 (48,6)	51 (32,7)	15,9 % (6,8; 25,1)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser						
Alle, n (%)	294 (75,8)	317 (84,8)	NE	284 (86)	148 (95)	NE
Grad 3-4, n %	100 (25,8)	138 (36,9)	NE	143 (43)	72 (46)	NE
Alvorlige *, n (%)	68 (17,5)	35 (9,4)	NE	76 (23)	25 (16)	NE
Udløste behandlingsophør**, n (%)	53 (13,7)	63 (16,8)	3,2% (-8,3; 1,9)	72 (22)	18 (11,5)	NE



	HIMALAYA			IMBrave150		
Resulterede i dødsfald, n (%)	9 (2,3)	3 (0,8)	NE	6 (1,8)	1 (< 1)	NE

** I IMBrave150 inkluderer det ophør af enten atezolizumab eller bevacizumab. NE= *Not estimated*.

HIMALAYA

100 (25,8 %) af patienterne i behandling med durvalumab + tremelimumab oplevede mindst én behandlingsrelateret uønsket hændelse af grad 3-4. Den mediane behandlingsvarighed med durvalumab + tremelimumab var 5,5 måneder.

53 patienter (13,7 %) i durvalumab + tremelimumab-armen ophørte behandling pga. en uønsket hændelse.

Der var 9 (2,3 %) dødsfald i durvalumab + tremelimumab-armen, som blev vurderet at være relateret til behandlingen. Årsagerne blev angivet som enkeltstående tilfælde af henholdsvis myastenia gravis, forstyrrelser i nervesystemet, myocarditis, akut lungevigt, lungebetændelse, leversvigt og hepatitis og to tilfælde af immunmedieret hepatitis. Dødsårsagerne er hovedsageligt immunmedierede undtagen lungebetændelse og leversvigt.

De hyppigst forekommende uønskede hændelser for durvalumab + tremelimumab i HIMALAYA fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Oversigt og frekvens over de hyppigst forekommende uønskede hændelser for durvalumab + tremelimumab i safety populationen i HIMALAYA (incidens \geq 10 % for alle grader eller grad 3-4 med incidens \geq 2 %)

Uønsket hændelse, n (%)	Durvalumab + tremelimumab (N = 388)	
	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)
Diarré	103 (26,5)	17 (4,4)
Forstoppelse	36 (9,3)	0
Mavesmerter	46 (11,9)	5 (1,3)
Kvalme	47 (12,1)	0
Kløe	89 (22,9)	0
Udslæt	87 (22,4)	6 (1,5)
Forhøjet aspartate aminotransferase (ASAT)	48 (12,4)	20 (5,2)
Forhøjet alanine aminotransferase (ALAT)	36 (9,3)	10 (2,6)
Forhøjet amylase	29 (7,5)	14 (3,6)
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	18 (4,6)	8 (2,1)
Forhøjet lipase	34 (8,8)	24 (6,2)



	Durvalumab + tremelimumab (N = 388)	
Nedsat appetit	66 (17,0)	5 (1,3)
Astenia (kraftsløshed)	39 (10,1)	7 (1,8)
Træthed (fatigue)	66 (17)	8 (2,1)
Pyrexia	50 (12,9)	1 (0,3)
Søvnløshed	40 (10,3)	1 (0,3)
Hyperthoridisme	47 (12,1)	0
Anæmi	36 (9,3)	11 (2,8)
Hyponatræmia (elektrolytforstyrrelse)	21 (5,4)	16 (4,1)

For durvalumab + tremelimumab fremhæves risikoen for forhøjede leverenzymmer (ALAT) samt diarré.

I EPAR for durvalumab + tremelimumab er der særlig interesse for immunmedierede uønskede hændelser forbundet med behandlingen (Tabel 10) [8].

Tabel 10. Oversigt over immunmedierede uønskede hændelser i durvalumab + tremelimumab-armen i safety populationen i HIMALAYA-studiet

Durvalumab + tremelimumab (n=388)	
Kategori	Antal (%)
Enhver immunmedieret uønsket hændelse, n (%)	142 (36,6)
Enhver immunmedieret uønsket hændelse grad 3-4, n (%)	51 (13,1)
Enhver alvorlig immunmedieret uønsket hændelse (inkl. død), n (%)	40 (10,3)
Immunmedierede uønskede hændelser der kræver systemisk steroidbehandling (binyrebarkhormon), n (%)	97 (25)
Immunmedierede uønskede hændelser der kræver højdosis steroidbehandling (binyrebarkhormon), n (%)	78 (20,1)
Immunmedierede uønskede hændelser der kræver endokrin behandling, n (%)	65 (16,8)
Immunmedierede uønskede hændelser der kræver behandling med andet immundæmpende	15 (3,9)
Immunmedieret uønsket hændelse der medførte behandlingsophør	22 (5,7)



Fra durvalumab + tremelimumab fremhæves det, at ca. 20 % af patienterne får immunmedierede uønskede hændelser, som kræver højdosis steroidbehandling, og at der er 13,1 % af patienterne som oplevede en immunmedieret uønsket hændelse af grad 3-4.

IMbrave150

143 patienter (43 %) i behandling med atezolizumab + bevacizumab oplevede en behandlingsrelateret uønsket hændelse af grad 3-4. Den mediane behandlingsvarighed var 8,4 måneder med atezolizumab og 7 måneder med bevacizumab.

De hyppigst forekommende behandlingsrelaterede uønskede hændelser for atezolizumab + bevacizumab i IMbrave150 fremgår af Tabel 11.

72 patienter (22 %) i atezolizumab + bevacizumab-armen ophørte behandling pga. en uønsket hændelse. Ophør af behandling kunne enten være ophør af atezolizumab alene, bevacizumab alene eller begge (10 %). En tredjedel af alle behandlingsstop skyldtes blødning. Herunder bl.a. blødende varicer i spiserøret (1,2 %), blødning i spiserøret (0,6 %) og gastrointestinal blødning (0,9 %).

Blødning er en kendt, men alvorlig bivirkning ved bevacizumab, og ubehandlede varicer i f.eks. spiserør samt generel høj risiko for blødning er et eksklusionskriterie i studiet. Vejledning om gastroskopi og seponering af behandlingerne hos patienter, der oplever blødning, er inkluderet i produktresumeeet.

Der var 6 dødsfald (1,8 %) i atezolizumab + bevacizumab-armen, som blev vurderet at være relateret til behandlingen. Årsagerne blev angivet som lungebetændelse, subarachnoidal blødning, leverskade, unormal leverfunktion, perforeret mavesår og gastrointestinal blødning. Årsagerne til uønskede hændelser af grad 5 fremhæver risikoen for blødning ved behandling med atezolizumab + bevacizumab.

Tabel 11. Oversigt og frekvens over de hyppigst forekommende behandlingsrelaterede uønskede hændelser for atezolizumab + bevacizumab i safety populationen i IMbrave150 (incidens \geq 10 % for alle grader eller grad 3-4 med incidens \geq 2 %)

Uønsket hændelse, n (%)	Atezolizumab/bevacizumab (N= 329)	
	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)
Protein i urinen	95 (29)	13 (4)
Hypertension	93 (28)	39 (12)
Forhøjet aspartate aminotransferase (ASAT)	54 (16)	17 (5)
Træthed (fatigue)	54 (16)	6 (2)
Kløe	47 (14)	0
Forhøjet alanine aminotransferase (ALAT)	40 (12)	8 (2)



	Atezolizumab/bevacizumab (N= 329)	
Nedsat appetit	38 (12)	3 (1)
Diarré	36 (11)	3 (1)
Infusionsrelaterede reaktioner	35 (11)	6 (2)
Fald i blodplader	34 (10)	9 (3)
Hyperthyroidisme	33 (10)	0
Udslæt	32 (10)	0
Kvalme	22 (7)	1 (< 1)
Asteni (kraftsløshed)	12 (4)	0
Hånd-fod-hudreaktioner (Palmar/plantar erythrodysesthesia)	5 (2)	0

For atezolizumab + bevacizumab ses infusionsrelaterede reaktioner, hypertension og blødning samt forhøjede leverenzymmer (ALAT og ASAT) og protein i urinen, som kan være tegn på henholdsvis lever- og nyrepåvirkning.

Medicinerådets samlede vurdering af sikkerhed

Sikkerheden i de to studier er opgjort forskelligt, og sammenligningen er udelukkende foretaget deskriptivt.

Der er samlet set lavere forekomst af uønskede hændelser af grad 3-4 blandt patienterne behandlet med durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab. Omvendt er der flere immunrelaterede uønskede hændelser for durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab, hvilket sandsynligvis kan tilskrives tremelimumab. Fra HIMALAYA-studiet fremgår det, at behandling med durvalumab + tremelimumab medfører risiko for immunmedierede uønskede hændelser af grad 3-4, som kræver steroid behandling hos ca. 20 % af patienterne, og at der er 12,6 % af patienterne som oplever en immunmedieret uønsket hændelse af grad 3-4. Tilsvarende opgørelser fremgår ikke af IMbrave150-studiet. For atezolizumab + bevacizumab fremhæves især den øgede risiko for blødning relateret til behandling med bevacizumab.

Immunrelaterede bivirkninger er ofte mulige at behandle i klinikken, men bivirkningernes følgevirkninger og eventuelle bivirkninger på langt sigt – også efter behandlingsstop – er endnu ukendte. Behandling med atezolizumab + bevacizumab har været i brug i dansk klinisk praksis siden 2021, hvilket stadig er kort tid til at kende til langsigtede bivirkninger.

Bivirkningsprofilerne ved de to behandlinger er forskellige, men forventelige. Immuntoxicitet er en kendt bivirkning ved dobbelt immunterapi og blødningsrisiko er en kendt bivirkning ved bevacizumab.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der foreligger ikke et direkte sammenlignende studie af effekten af durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab. Analyserne for overlevelse og PFS er derfor baseret på en indirekte sammenligning via en MAIC-analyse og en ujusteret indirekte sammenligning. Fraværet af en direkte sammenligning af de to behandlinger i et randomiseret studie medfører usikkerhed og reducerer estimatpræcision.

Antagelsen om, at effekten af de to behandlinger er sammenlignelig, er også behæftet med usikkerhed. Det skyldes bl.a. at opfølgningstiden i IMbrave150-studiet er relativt kort (15,6 mdr.), og der derfor er usikkerhed forbundet med de estimerede hazard ratioer for både OS og PFS, da data ikke er modent. Derudover er der ikke lang nok opfølgningstid til at konkludere noget om evt. langsigtede bivirkninger for hverken durvalumab + tremelimumab eller atezolizumab + bevacizumab.

Sammenligningen af livskvalitet og sikkerhed er udelukkende foretaget deskriptivt uden justering for evt. forskelle i studiepopulationerne. Derudover er sikkerhed opgjort forskelligt i de to studier, hvilket vanskeliggør en mere formel sammenligning.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab. Dette skyldes, at de to behandlinger er vurderet til at have sammenlignelig effekt jf. afsnit 2.4.

Analysen er primært baseret på data fra HIMALAYA [9][10] og anvender således data for OS og PFS som beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4. Der anvendes derudover data fra IMbrave150 [11] til at estimere frekvenser af uønskede hændelser samt RDI'en for atezolizumab og bevacizumab.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med at begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år efter det første år. Modellen har en tidshorisont på 35 år, og patienterne antages at være 63,1 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart i HIMALAYA.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv og anvender, som ansøger, en tidshorisont på 35 år, da tidshorisonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i omkostninger er inkluderet i analysen.



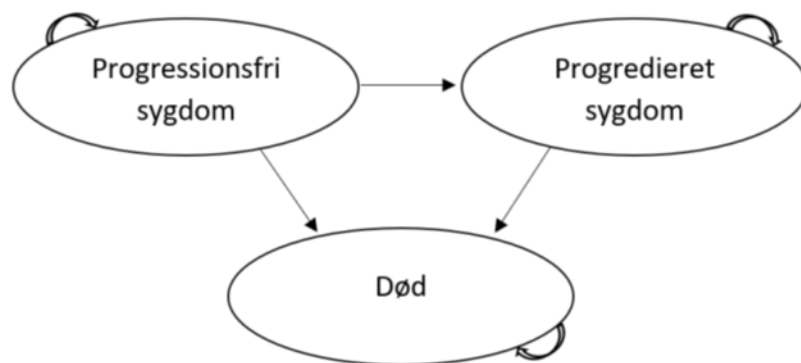
3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab. Da det antages at effekten af de to behandlinger er sammenlignelig, befinder patienterne sig i lige lang tid i hvert helbredsstadie i modellen uanset behandlingens længde.

Ansøgers model består af tre helbredsstadier: Progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 7. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfrie stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret OS- og PFS-data fra HIMALAYA, se afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

Modellen har cykluslængde på 7 dage og ansøger anvender derfor ikke *half-cycle correction*.



Figur 7. Modelstrukturen i den sundhedsøkonomiske model

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til modelstrukturen.

3.3 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med durvalumab + tremelimumab sammenlignet med atezolizumab + bevacizumab.



I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og patientomkostninger. Ansøger har herudover inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling og terminale omkostninger. Disse er ekskluderet fra Medicinrådets analyse, da omkostningerne er de samme i de to behandlingsarme.

Det er primært forskellen på lægemiddelomkostningerne i de to behandlingsarme, som har betydning for analysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [12].

Ansøger benytter PFS-kurven for durvalumab + tremelimumab fra HIMALAYA til at estimere behandlingsvarigheden, se afsnit 2.4.4.

Dosis anvendt i analysen for durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab er beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3 samt Tabel 12.

Doseringen af bevacizumab afhænger af patienternes kropsladeareal (BSA). Med udgangspunkt i HIMALAYA-studiet antager ansøger at en patient i gennemsnit vejer 70,9 kg og er 167,7 høj. Ansøger udregner vha. Mostellers formel et kropsoverfladeareal (BSA) på 1,82 m².

Ansøger inkluderer lægemiddelspild ved behandling med bevacizumab. Hermed antages det, at der ikke er muligt at dele hætteglas ifm. denne behandling. Dosis for bevacizumab er beregnet på baggrund af gennemsnitsvægten i HIMALAYA. Da durvalumab, tremelimumab og atezolizumab gives i en fast dosis svarende til pakningsstørrelserne, antages det at der ikke er spild forbundet med disse.

Relativ dosisintensitet (RDI) var i HIMALAYA defineret som den administrerede dosis divideret med den tilsligtede dosis indtil behandlingsophør. Det var ikke tilladt at reducere dosen for durvalumab eller tremelimumab i HIMALAYA og en RDI under 100 % er derfor et udtryk for pauseringer ifm. behandlingen.

Ansøger anvender en RDI på 97,7 % for durvalumab og 100 % for tremelimumab pba. HIMALAYA og antager en RDI på 100 % for atezolizumab og bevacizumab.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer at gennemsnitsvægten på 70,9 kg fra HIMALAYA er lavere end gennemsnitsvægten for de danske patienter og anvender derfor en kropsvægt på 82 kg på baggrund af data for den danske baggrundsbefolkning (≥ 65 år og vægget til 83,7 % mænd og 16,3 % kvinder) [13]. Ændringen gør at dosis per administration af bevacizumab stiger fra 1064 mg til 1230 mg.

Medicinrådet forventer ikke, at der vil være spild forbundet med administrationen af bevacizumab i dansk klinisk praksis, og inkluderer derfor ikke denne antagelse i analysen.



Medicinerådet anvender RDI fra IMbrave150 for atezolizumab på 95 % og bevacizumab på 93 % [14]. Reduktionen i doseringen er et udtryk for pauseringer af behandlingen, da dosisreduktion ikke var tilladt i studiet. Medicinerådets antagelser vedr. lægemiddelforbruget fremgår af Tabel 12.

Da der i dansk klinisk praksis kun i meget begrænset omfang behandles med immunterapier i længere tid end 24 måneder, inkluderer Medicinerådet i hovedanalysen en stopregel på 24 måneder for behandling med hhv. durvalumab og atezolizumab + bevacizumab. Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor behandlingerne først stoppes ved 36 måneder, da det er muligt at der er en mindre andel patienter, som vil modtage behandling ud over de 24 måneder.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 22 i bilag 8.5.

Tabel 12. Antagelser i Medicinerådets model vedr. lægemiddelforbrug

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	Relativ dosisintensitet	Hætteglasdeling
Durvalumab	1500 mg	Hver 4. uge	97,7 %	Nej
Tremelimumab	300 mg	1 gang	100 %	Nej
Atezolizumab	1200 mg	Hver 3. uge	95 %	Nej
Bevacizumab	15mg/kg	Hver 3. uge	93 %	Ja

3.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab på hospitalet, da alle lægemidlerne bliver administreret intravenøst. Det antages for begge behandlingsarme, at administrationen af hhv. durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab sker under samme hospitalsforløb. Administrationsomkostningerne følger frekvenserne beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.947 DKK (DRG2024: 07MA98) [15].

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.



3.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering og antager, at frekvensen af de forskellige besøg varierer alt efter behandlingsarm. For atezolizumab + bevacizumab varierer frekvensen af monitoreringer også efter hvilke sygdomsstadie patienten befinder sig i. Ansøger antager at alle patienter får en endoskopi i første cyklus ved behandling med atezolizumab + bevacizumab.

Frekvenserne for monitoreringsomkostningerne for durvalumab + tremelimumab er antaget på baggrund af information fra danske klinikere. For atezolizumab + bevacizumab antager ansøger at frekvenserne er de samme som i Medicinrådets vurdering af atezolizumab + bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom [7].

Ansøgers antagelser ang. frekvens og enhedsomkostninger fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Durvalumab + tremelimumab	Atezolizumab + bevacizumab		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde, DRG-gruppe 2024 [15]
	PF+ PD	PF	PD		
Besøg hos onkolog	Hver 4. uge	Hver 3. uge	Hver 4. uge	1.947	07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Endoskopi	0	1 i første cyklus i modellen	0	5.581	06PR04: Endoskopi el. intubation i øvre mavetarmreg
CT-scanning	Hver 12. uge	Hver 12. uge	Hver 12. uge	2.585	30PR06: CT-scanning, kompliceret
Indlæggelse	Hver 100. uge	Hver 100. uge	Hver 100. uge	43.630	07MA08: Ondartede sygdomme i lever, galdeveje og bugspytkirtel, pat. mindst 18 år

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der ikke vil være forskel på frekvensen af monitoreringerne for hhv. durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab ud over, at der vil være en endoskopi ifm. opstart på behandling med atezolizumab + bevacizumab. Medicinrådet ændrer frekvenserne for atezolizumab + bevacizumab-armen så de svarer til frekvenserne for durvalumab + tremelimumab-armen. Medicinrådet anvender herudover ansøgers antagelser.



3.3.4 Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser ved behandling med hhv. durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser grad 3-4 fra HIMALAYA med en incidens på $\geq 5\%$ for durvalumab + tremelimumab-armen. Frekvenserne for uønskede hændelser for atezolizumab + bevacizumab-armen er baseret på data fra Imbrave150 [14].

Ansøger tilskriver omkostningerne ved håndtering af uønskede hændelser ugentligt i det progressions frise stadie og estimerer en samlet omkostning på 195 DKK og 592 DKK for behandling med hhv. durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab. Ansøgers antagelser omkring omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 23 i bilag 8.6.

Medicinerådets vurdering af omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet bemærker, at ansøger ikke har anvendt DRG-takster til at estimere omkostningerne ved håndtering af uønskede hændelser, samt at der er usikkerhed omkring frekvenserne. En ændring heraf vil dog have minimal indflydelse på analysens resultater. Jf. afsnit 2.5 ser det ikke ud til, at byrden af uønskede hændelser er markant forskellig på trods af forskellige bivirkningsprofiler, og omkostninger hertil er derfor ikke centrale i omkostningsanalysen. Medicinerådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.3.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet og transporttid. Der er ikke inkluderet patientomkostninger i forbindelse med uønskede hændelser og efterfølgende behandling.

Administration af durvalumab og tremelimumab antages hver at tage 60 minutter. Administrationen af atezolizumab antages at tage 60 minutter ved første administration og 30 minutter ved efterfølgende administrationer. For bevacizumab antages det, at første administration tager 90 minutter og at efterfølgende administrationer tager 30 minutter. Monitoreringsaktiviteter som konsultation, CT-scanning og endoskopi antages hver at vare 60 minutter og en indlæggelse antages at vare 24 timer. Den tid patienten bruger på transport til og fra hvert hospitalsbesøg antages at være 60 minutter.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger [16].

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.



3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Ekstrapolering af OS	Spline on odds med 3 knuder	Weibull	Afsnit 2.4.3
Ekstrapolering af PFS	Spline on odds med 3 knuder	Generaliseret gamma	Afsnit 2.4.4
Omkostninger	Omkostninger til efterfølgende behandling og terminale omkostninger inkluderet	Omkostninger til efterfølgende behandling og terminale omkostninger ekskluderet	Afsnit 3.3
Behandlingsstop for durvalumab og atezolizumab + bevacizumab	Ingen stopregel	Stopregel inkluderet ved 24 mdr.	Afsnit 3.3.1
Patienternes kropsvægt	70,9 kg	82 kg	Afsnit 3.3.1
Deling af hætteglas	Ikke muligt at dele hætteglas	Muligt at dele hætteglas	Afsnit 3.3.1
RDI	Atezolizumab: 100 % Bevacizumab: 100 %	Atezolizumab: 95,1 % Bevacizumab: 93,3 %	Afsnit 3.3.1
Monitoreringsomkostninger	Frekvenserne er taget fra hhv. HIMALAYA og IMbrave150 og er forskellige mellem de to behandlingsarme	Frekvensen for atezolizumab + bevacizumab -armen sættes til det samme som i durvalumab + tremelimumab-armen undtagen endoskopi	Afsnit 3.3.3



3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + tremelimumab og atezolizumab + bevacizumab er ca. [REDACTED] DKK og forskellen i lægemiddelomkostninger mellem behandlingskombinationerne er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 19.000 DKK. Den inkrementelle omkostning er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til især tremelimumab.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Durvalumab + tremelimumab	Atezolizumab + bevacizumab	Forskel, DKK
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	17.138	22.321	-5.183
Monitoreringsomkostninger	138.820	144.401	-5.581
Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser	195	592	-398
Patientomkostninger	36.383	39.454	-3.071
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

De relevante følsomhedsanalyser præsenteret i Tabel 16.

Jf. afsnit 2.4 indikerer MAIC-analysen at PFS for atezolizumab + bevacizumab kan ligge højere end PFS for durvalumab + tremelimumab. Den inkrementelle omkostning er følsomme over for ændringen i antagelsen om, at PFS (og derfor behandlingslængden) er forskellig i de to behandlingsarme. I denne følsomhedsanalyse er der dog ikke taget højde for forskelligheden i livskvalitet som følger af forskellen PFS.

Resultaterne er robuste over for ændringer i antagelse om behandlingsstop ved behandling med durvalumab og atezolizumab + bevacizumab.



Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■
PFS for atezolizumab + bevacizumab- armen	PFS for atezolizumab + bevacizumab-armen modelleres med en HR på 1,73 ift. PFS for durvalumab + tremelimumab	MAIC-analysen indikerer en længere PFS for atezolizumab + bevacizumab-armen, hvilket vil kræve højere omkostninger	■
Behandlingsstop ved behandling med durvalumab og atezolizumab + bevacizumab	Stopregel efter 36 måneder i stedet for 24 måneder	Det er usikkert om der er nogen/hvor mange patienter, som vil få behandling efter 24 måneder	■



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 70 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med durvalumab + tremelimumab.

Ved en anbefaling antager ansøger, at markedsoptaget er på ca. 30 % det første år og herefter gradvist stiger til 50 % i år 5. Resten af patientgruppen vurderes fortsat at tilbydes nuværende standardbehandling med atezolizumab + bevacizumab pba. de forskellige bivirkningsprofiler, jf. afsnit 2.5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. markedsoptag samt antallet af patienter, som vil være kandidater til behandling med durvalumab + tremelimumab til den pågældende indikation, se afsnit 1.2.

Tabel 17. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Durvalumab + tremelimumab	20	24	28	31	35
Atezolizumab + bevacizumab	48	45	41	38	35
Anbefales ikke					
Durvalumab + tremelimumab	0	0	0	0	0
Atezolizumab + bevacizumab	68	69	69	69	70



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af durvalumab + tremelimumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultaterne er præsenteret i Tabel 18. Udføres analysen med AIP-priser, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,9 mio. DKK i år 5.

Tabel 18. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Cancer.dk. Cancer.dk. 2024.
2. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862–73.
3. EMA. PRODUKTRESUMÉ Imfinzi.
4. DMCG K retningslinjer D. Version 2.0 [internet]. 2023 apr [citeret 16. september 2024]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlgcg/dlgcg_hepatocellulart-carcinom_v.2.0_admgodk_26.04.2023.pdf
5. EMA. Produktresumé atezolizumab.
6. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af subkutan formulering af atezolizumab. 2024.
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) [internet]. 2021 [citeret 18. december 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/atezolizumab-tecentriq-i-komb-med-bevacizumab-avastin-hepatocellulaert-carcinom-leverkraeft>
8. EPAR. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [internet]. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
9. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence.* 2022;1(8).
10. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology.* 2024;35(5):448–57.
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(20):1894–905.
12. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 18. november 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar-2021_medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-0_adlegacy.pdf



13. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021 [internet]. 2022 [citeret 16. oktober 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Danskernes-sundhed>
14. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1894–905.
15. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024. 2024 [citeret 16. oktober 2024]; Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/drg>
16. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2023 [citeret 18. juni 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/gpjgcotu/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-7.pdf>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende leverkræft

Forperson	Indstillet af
Britta Weber <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Medlemmer	Udpeget af
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kirstine Petrea Bak-Fredslund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Amy Daugaard Asmussen <i>Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af forpersonen
Alice Markussen <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af forpersonen
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marijanne Nord Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



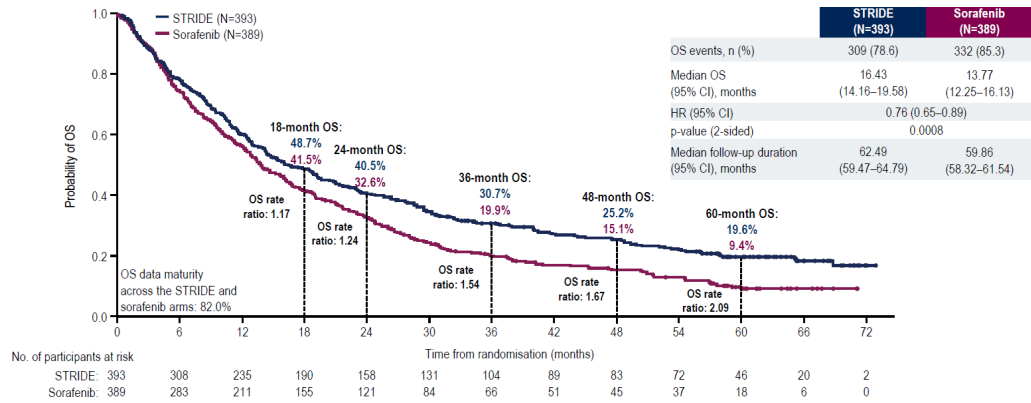
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	5. december 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Opdateret overlevelseskurve fra HIMALAYA-studiet med fem års median opfølgning





8.2 Baseline karakteristika for IMbrave150, HIMALAYA, samt afgrænset og vægtet HIMALAYA population

Tabel 19. Baseline karakteristika for IMbrave150, HIMALAYA, afgrænset HIMALAYA og vægtet HIMALAYA patientpopulation

Behandlingsarm	Imbrave150	HIMALAYA – original		HIMALAYA – afgrænset		HIMALAYA – vægtet	
	Global	Sorafenib	Durvalumab + tremelimumab	Sorafenib	Durvalumab + tremelimumab	Sorafenib	Durvalumab + tremelimumab
N / ESS	501	389	393	379	387	243,4	270,5
Alder ≥ 65 år (%)	50,3	49,9	50,4	49,3	50,9	50,1	53,8
Mænd (%)	82,3	86,6	83,2	86,3	83,2	84,4	80,7
Asien uden Japan (%)	40,3	40,1	39,7	40,9	40,1	39,4	39,7
MVI (%)	39,6	25,7	26,2	25,9	25,3	42,0	38,8
EHS (%)	60,7	52,2	53,2	52,5	53,5	62,5	58,3
AFP ≥ 400 (%)	37,7	31,9	36,9	31,9	37,0	33,8	39,1
Hepatitis B (%)	48,0	30,6	31,0	30,9	31,5	46,9	47,7
Hepatitis C (%)	21,3	26,7	28,0	26,4	27,6	20,6	22,7
ECOG 0 (%)	62,0	62,0	62,1	62,8	62,5	60,4	63,4
ECOG 1 (%)	38,0	37,8	37,7	37,2	37,5	39,6	36,6
ECOG 2 (%)	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Child Pugh A (%)	100,0	97,4	98,5	100,0	100,0	100,0	100,0
BCLC B (%)	15,3	17,0	19,6	17,2	19,9	15,1	19,4
BCLC C (%)	81,7	83,0	80,4	82,8	80,1	84,9	80,6
ALBI grad 1 (%)	NR	52,2	55,2	53,6	56,1	52,8	53,4
ALBI grad 2 (%)	NR	47,6	44,3	46,4	43,7	47,2	46,6
ALBI grad 3 (%)	NR	0,3	0,3	0	0	0	0

NR=Not relevant



8.3 Livskvalitet, opfølgning i HIMALAYA

Tabel 20. Opgørelse over manglende data for livskvalitet og tilhørende opfølgning i HIMALAYA

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)



8.4 Livskvalitet, opfølgning i IMbrave150

Tabel 21. Opgørelse over manglende data for livskvalitet og tilhørende opfølgning i IMbrave150

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Treatment cycle	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients expected to complete	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
1 (baseline)	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=24 S: n=17	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=312 (92.9%) S: n=148 (89.7%)
2	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=41 S: n=35	A+B: n=313 S: n=139	A+B: n=295 (94.2%) S: n=130 (93.5%)
3	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=59 S: n=67	A+B: n=289 S: n=102	A+B: n=277 (95.8%) S: n=98 (96.1%)
4	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=71 S: n=79	A+B: n=279 S: n=90	A+B: n=265 (95.0%) S: n=86 (95.6%)
5	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=84 S: n=95	A+B: n=266 S: n=75	A+B: n=252 (94.7%) S: n=70 (93.3%)
6	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=91 S: n=102	A+B: n=255 S: n=67	A+B: n=245 (96.1%) S: n=63 (94.0%)
7	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=111 S: n=113	A+B: n=240 S: n=55	A+B: n=225 (93.8%) S: n=52 (94.5%)
8	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=124 S: n=116	A+B: n=223 S: n=51	A+B: n=212 (95.1%) S: n=49 (96.1%)
9	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=136 S: n=125	A+B: n=214 S: n=44	A+B: n=200 (93.5%) S: n=40 (90.9%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
10	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=146 S: n=124	A+B: n=197 S: n=43	A+B: n=190 (96.4%) S: n=41 (95.3%)
11	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=157 S: n=134	A+B: n=180 S: n=32	A+B: n=179 (99.4%) S: n=31 (96.9%)
12	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=186 S: n=139	A+B: n=157 S: n=28	A+B: n=150 (95.5%) S: n=26 (92.9%)
13	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=205 S: n=142	A+B: n=133 S: n=24	A+B: n=131 (98.5%) S: n=23 (95.8%)
14	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=226 S: n=149	A+B: n=112 S: n=16	A+B: n=110 (98.2%) S: n=16 (100.0%)
15	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=252 S: n=154	A+B: n=87 S: n=11	A+B: n=84 (96.6%) S: n=11 (100.0%)
16	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=274 S: n=158	A+B: n=65 S: n=7	A+B: n=62 (95.4%) S: n=7 (100.0%)
17	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=287 S: n=161	A+B: n=51 S: n=5	A+B: n=49 (96.1%) S: n=4 (80.0%)
18	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=296 S: n=161	A+B: n=40 S: n=4	A+B: n=40 (100.0%) S: n=4 (100.0%)
19	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=308 S: n=163	A+B: n=28 S: n=2	A+B: n=28 (100.0%) S: n=2 (100.0%)
20	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=317 S: n=163	A+B: n=20 S: n=2	A+B: n=19 (95.0%) S: n=2 (100.0%)
21	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=322 S: n=163	A+B: n=14 S: n=2	A+B: n=14 (100.0%) S: n=2 (100.0%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
22	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=329 S: n=164	A+B: n=8 S: n=1	A+B: n=7 (87.5%) S: n=1 (100.0%)
23	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=331 S: n=164	A+B: n=5 S: n=1	A+B: n=5 (100.0%) S: n=1 (100.0%)
24	A+B: n=336 S: n=165	A+B: n=334 S: n=164	A+B: n=2 S: n=1	A+B: n=2 (100.0%) S: n=1 (100.0%)



8.5 Medicinomkostninger

Tabel 22. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2024 år)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Durvalumab (i.v.)	50 mg/ml	2,4 ml	■	Amgros
Durvalumab (i.v.)	50 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Tremelimumab	20 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Atezolizumab	60 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Bevacizumab	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros
Bevacizumab	25 mg/ml	16 ml	■	Amgros

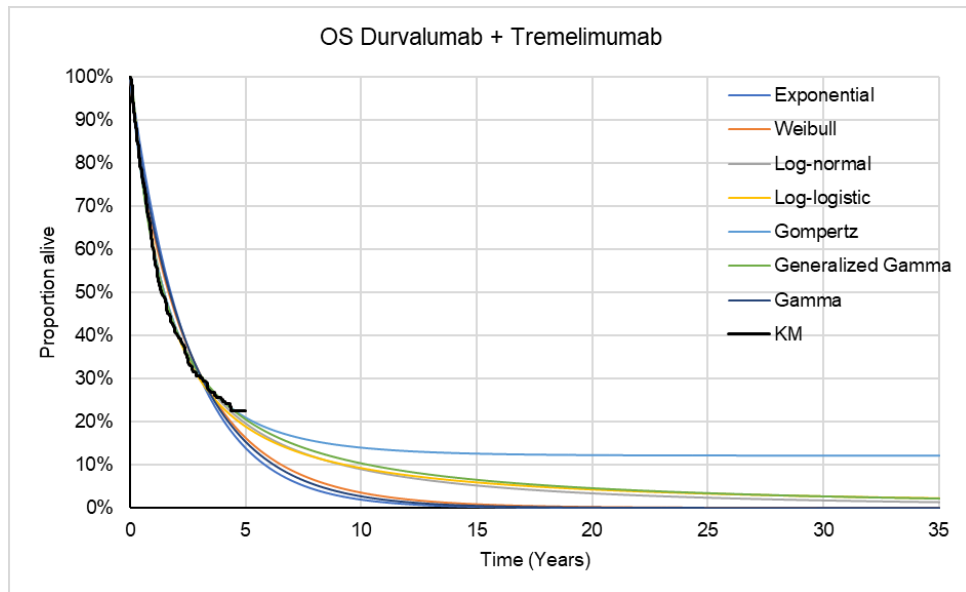
8.6 Omkostninger ved håndtering af uønskede hændelser

Tabel 23. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

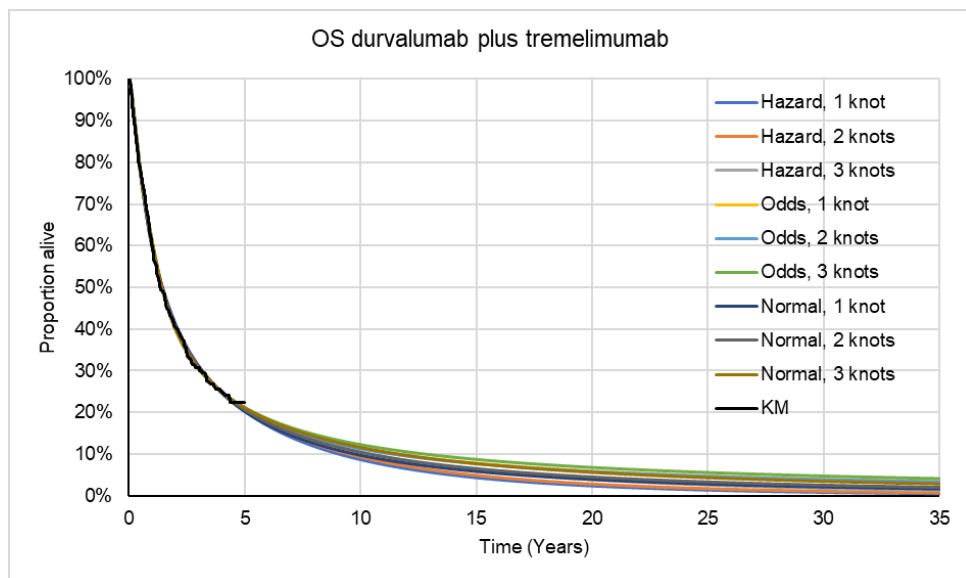
	Durvalumab + tremelimumab	Atezolizumab + bevacizumab	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde, DRG [15]
Forhøjet aspartate aminotransferase (ASAT)	5,2 %	7 %	4 x 1.947	07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypertension	1,8 %	15,2 %	160,72	Besøg hos egen læge



8.7 Ekstrapolerede OS-kurver



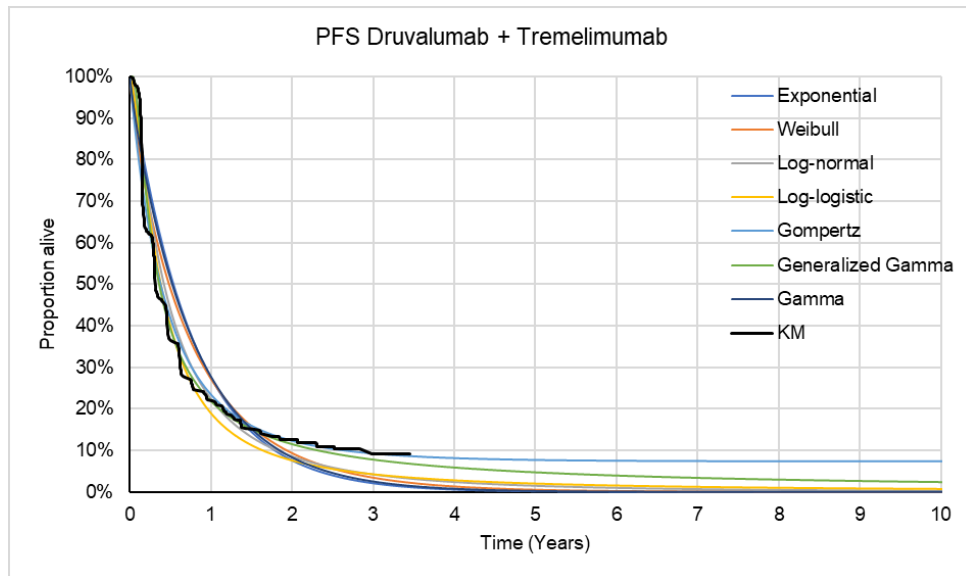
Figur 8. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + tremelimumab i ansøgers ansøgninger, baseret på standard parametriske modeller og data fra HIMALAYA (DCO, januar 2023)



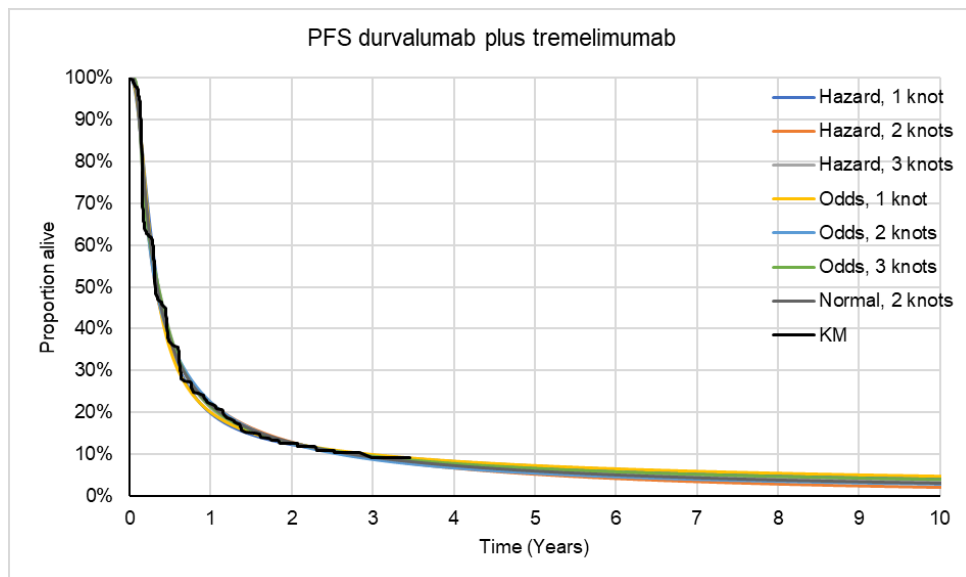
Figur 9. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + tremelimumab i ansøgers ansøgninger, baseret på spline-baserede modeller og data fra HIMALAYA (DCO, januar 2023)



8.8 Ekstrapolerede PFS-kurver



Figur 10. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + tremelimumab i ansøgers ansøgninger, baseret på standard parametriske modeller og data fra HIMALAYA (DCO, august 2021)



Figur 11. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + tremelimumab i ansøgers ansøgninger, baseret på spline-baserede modeller og data fra HIMALAYA (DCO, august 2021)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk