

# Tremelimumabi maksasolusyövän hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
10/2023

## Tremelimumabi maksasolusyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 10/2023

Julkaisuajankohta lokakuu/2023  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2023

CC BY 4.0

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Jakelutiedot  
[www.fimea.fi/tietoa\\_fimeasta/julkaisut](http://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut)  
[www.julkari.fi](http://www.julkari.fi)

ISBN 978-952-7299-56-2  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Marko Lamminsalo

FaT, FM  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Janika Nättinen

FT  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Atte Rahkonen

FM  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliininen asiantuntija

### Kaisa Sunela

LT, syöpätautien erikoislääkäri  
Ylilääkäri, jaostopäällikkö  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

# Sisällysluettelo

<b>Tiivistelmä</b> .....	<b>6</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>11</b>
<b>Lyhenteet</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma</b> .....	<b>17</b>
2.1 Maksasolusyöpä.....	17
2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoidossa .....	17
2.3 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito.....	18
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit.....	19
<b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>20</b>
3.1 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	20
3.1.1 HIMALAYA-tutkimus.....	21
3.1.2 Study 22 .....	24
3.2 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	25
3.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS).....	26
3.2.2 Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) .....	27
3.2.3 Objekttiivinen vasteosuus (ORR).....	28
3.2.4 Vasteen kehittyminen (TTR) ja kesto (DoR).....	28
3.2.5 Elämänlaatu .....	29
3.3 Alaryhmäanalyysit .....	29
3.4 Turvallisuus .....	30
3.4.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE) .....	31
3.4.2 Hoidon keskeytykseen, annoksen vähennykseen ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat .....	32
3.4.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat .....	32
3.4.4 Vakavat haittatapahtumat (SAE).....	32
3.4.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI) .....	32
3.5 Meneillään olevat tutkimukset.....	33
3.6 Pohdinta .....	33
<b>4 Kustannusvaikuttavuus</b> .....	<b>36</b>
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	36
4.1.1 Mallin rakenne .....	37
4.1.2 Epäsuora vertailu.....	39
4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto .....	41
4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat.....	45
4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	45

4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset .....	46
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	48
4.2.1	Perusanalyysin tulokset .....	48
4.2.2	Herkkyy- ja skenaarioanalyysit .....	48
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 49	
4.4	Fimean skenaarioanalyysit .....	51
4.5	Pohdinta .....	54
<b>5</b>	<b>Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>56</b>
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät .....	56
5.2	Potilasmäärän arvio .....	57
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset .....	58
5.4	Budjettivaikutukset .....	59
5.5	Pohdinta .....	60
<b>6</b>	<b>Johtopäätökset .....</b>	<b>62</b>
	<b>Lähteet .....</b>	<b>63</b>
	<b>Liitteet .....</b>	<b>66</b>

# Tiivistelmä

**Laminsalo M, Kotajärvi J, Nättinen J, Rahkonen A. Tremelimumabi maksasolusyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2023. 110 s. ISBN 978-952-7299-56-2.**

**Avainsanat:** Tremelimumabi, durvalumabi, maksasolukarsinooma

Tämän arvioinnin kohteena on tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoito (T300+D), joka on tarkoitettu pitkälle edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitoon aikuispotilailla. Tremelimumabi on monoklonaalinen CTLA-4-vasta-aine ja durvalumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine. Kerta-annoksena annettavan tremelimumabin ja siitä jatkettavan durvalumabi-monoterapian yhdistelmähoito (T300+D) tehostaa kasvaimen kasvua estävää T-solujen aktivaatiota ja toimintaa immuunivasteen eri vaiheissa.

Näyttö tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu pääosin faasin III avoimeen satunnaistettuun monikeskustutkimukseen (HIMALAYA). Lisänäyttöä saatiin faasin I/II avoimesta annosmääritystutkimuksesta (Study 22). Ensisijainen lopputulosmuuttuja HIMALAYA-tutkimuksessa oli tutkijan arvioima kokonaiselossaoloaika (OS), jota vertailtiin T300+D- ja sorafenibi (S)-hoitohaarojen välillä. Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat OS 18, 24 ja 36 kuukauden kohdalla ja vertailu durvalumabi- ja S-hoitohaarojen välillä, aika ennen taudin etenemistä (PFS), aika taudin etenemiseen (TTP), tutkijan arvioima objektiivinen kokonaisvasteisuus (ORR), taudin hallinta-aste (DCR), vasteen kesto (DoR) sekä turvallisuus. HIMALAYA-tutkimuksessa 393 potilasta sai T300+D-hoitoa ja 389 potilasta sai S-vertailuhoitoa.

HIMALAYA-tutkimuksen mukaan T300+D-hoitohaaran OS:n mediaani oli 16,4 kuukautta ja S-hoitohaaran 13,8 kuukautta. Potilaista 262 (66,7 %) kuoli tutkimuksen aikana T300+D-hoitohaarassa ja 293 (75,3 %) S-hoitohaarassa. T300+D-hoitohaaran OS-mediaani oli tilastollisesti ja kliinisesti merkittävästi pidempi verrattuna S-hoitohaaraan. PFS:n mediaani oli T300+D-hoitohaarassa 3,8 kuukautta ja S-hoitohaarassa 4,1 kuukautta. ORR oli RECIST-kriteerien mukaan T300+D-hoitohaarassa 20,1 % ja S-hoitohaarassa 5,1 %. DoR-mediaani oli T300+D-hoitohaarassa pidempi kuin S-hoitohaarassa (22,3 kk vs. 18,4 kk).

Elämänlaatua tutkittiin HIMALAYA-tutkimuksessa EORTC-QLQ-C30- ja tautikohtaisella EORTC-QLQ-HCC18-mittareilla. Mittareiden tuloksissa ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa T300+D- ja S-tutkimushaarojen välillä. Potilaiden raportoimien EQ-5D-5L-, PRO-CTCAE- ja PGIC-mittareiden mukaan T300+D-hoidolla voi olla positiivisia vaikutuksia verrattuna S-hoitoon. Potilaiden itse raportoimia lopputulosmuuttujia ei ole suojattu monitestausongelmalta, joten tuloksista ei voi tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

HIMALAYA-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät T300+D-hoidosta muita enemmän. OS-hyöty näyttää säilyvän tärkeissä alaryhmissä kuten  $\geq$  65-vuotiailla, hepatiitti B -viruksesta tai muista syistä johtuvassa maksataudissa, ECOG-suorituskykyluokissa 0 tai 1, ei-makrovaskulaarisessa invaasioissa (MVI), lähtötilanteessa kohonneessa alfafetoproteiini-pitoisuudessa ( $\geq$  400 ng/ml) sekä BCLC-vaiheessa C.

HIMALAYA-tutkimuksen molemmissa hoitohaaroissa lähes kaikilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma ja puolella vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ilmeni T300+D-hoitohaarassa 30 (7,7 %) tapausta ja S-hoitohaarassa 27 (7,2 %) tapausta, joista yhdeksän ja kolme tapausta liittyivät annettuihin hoitoihin. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita havaittiin enemmän T300+D-hoitohaarassa verrattuna S-hoitoharaan olivat ihottuma, kutina, kilpirauhasen vajaatoiminta ja unettomuus. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan T300+D-hoidon haitat ovat eri syöpien hoidoille tyypillisiä ja syöpälääkärit osaavat tunnistaa ja hoitaa niitä sairaaloissa.

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin. Malli pohjautui T300+D- ja S-hoidon suoraan vertailuun (HIMALAYA-tutkimus) sekä T300+D-hoidon epäsuoraan kaltaistettuun vertailuun lenvatinibi- ja atetsolitsumabi-bevasitsumabi (A+B)-yhdistelmähoidon kanssa. Epäsuorassa vertailussa T300+D-hoidolla oli lenvatinibiä ja A+B-hoitoa heikompi PFS ja lenvatinibiä heikompi OS. T300+D- ja A+B-hoitojen välillä ei havaittu OS-eroa. Kustannusvaikuttavuusmallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidot, haittatapahtumien kustannukset sekä terveydenhuollon resurssien käytöstä aiheutuneet kustannukset.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä mallinnettu potilaskohtainen kokonaiskustannus T300+D-hoidolle on noin ██████████, S-hoidolle 84 000 €, lenvatinibi-hoidolle 158 000 € ja atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoidolle 230 000 €. Perusanalyysin mukaan T300+D-hoito tuottaisi 1–1,7 lisäelinvuotta ja ██████████ laatupainotettua lisäelinvuotta verrattuna S- ja lenvatinibi-hoitoihin. Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-hoito tuotti perusanalyysissä T300+D-hoitoa enemmän lisäelinvuosia (0,42 vuotta) ja laatupainotettuja lisäelinvuosia (██████████). T300+D-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) S-hoitoon verrattuna on 71 000 €/QALY ja lenvatinibiin verrattuna 32 000 €/QALY. Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito dominoi T300+D-hoitoa. T300+D-hoidon ICER on 104 000 €/QALY atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoidon hyväksi. Keskeiset erot hoitojen kustannuksissa aiheutuvat lääkekustannuksista, terveydenhoidon resurssien kustannuksista sekä jatkohoitojen kustannuksista.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallinnuksen keskeisimmät epävarmuuden lähteet liittyvät kokonaiselossaoloajan ekstrapolointiin, potilaiden elämänlaadun mallintamiseen ja splinimallien perusteluihin. Fimean tekemien skenaarioanalyysien perusteella T300+D-hoidosta muihin hoitoihin verrattuna saatava hyöty on herkkä ekstrapolaation muutoksiin.

Fimea arvioi hoidosta aiheutuvia kustannuksia ja budjettivaikutusta hyödyntämällä myyntiluvan haltijan toimittamaa kustannusvaikuttavuusmallia ja potilasmääräarviota. Fimean laskelman mukaan T300+D-hoidon kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 128 000 €. Kustannukset ovat 86 000–120 000 € suuremmat kuin vertailuhoidojen kustannukset. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 10–12 potilasta, jotka soveltuvat saamaan T300+D-hoitoa edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoitoon. Fimean mukaan arvio on oikeansuuntainen. Tällä potilasmäärällä vuosittaiset T300+D-hoidon kokonaiskustannukset olisivat noin 1,3–1,5 miljoonaa euroa ja budjettivaikutus noin 0,8–1,0 miljoonaa euroa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# Resumé

**Laminsalo M, Kotajärvi J, Nättinen J, Rahkonen A. Tremelimumab i behandlingen av levercellskarcinom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 10/2023. 110 s. ISBN 978-952-7299-56-2.**

**Nyckelord:** Tremelimumab, durvalumab, levercellskarcinom

Objekt för denna utvärdering är tremelimumab-durvalumab kombinationsterapi (T300+D), som är avsedd för första linjens behandling av avancerad eller icke-opererbar levercellskarcinom hos vuxna patienter. Tremelimumab är en monoklonal CTLA-4-antikropp och durvalumab är en fullt humaniserad monoklonal PD-L1-antikropp. Kombinationsbehandling med tremelimumab tilldelas som engångsdos och efterföljande durvalumab-monoterapi (T300+D) förbättrar aktiveringen och funktionen av tumörhämmande T-celler i olika faser av immunsvaret.

Bevisen på effekten av och säkerheten med tremelimumab-durvalumab kombinationsbehandling i denna indikation grundar sig huvudsakligen på en öppen randomiserad fas III multicenterstudie (HIMALAYA). Ytterligare bevis erhöles med en öppen fas I/II dosbedömningsstudie (Study 22). Den primära resultatvariabeln i HIMALAYA-studien var forskarbedömd total överlevnadstid (OS), som jämfördes mellan behandlingsgrenarna T300+D och sorafenib (S). De sekundära resultatvariablerna var OS vid 18, 24 och 36 månader och jämförelse mellan behandlingsgrenarna durvalumab och S, progressionsfri överlevnadstid (PFS), tiden till att sjukdomen framskrider (TTP), den totala objektivt forskarbedömd responsfrekvens (ORR), sjukdomens hanteringsgrad (DCR), responsens varaktighet (DoR) samt säkerhet. I HIMALAYA-studien fick 393 patienter T300+D-behandling och 389 patienter fick S behandling.

Enligt HIMALAYA-studien var medianen för OS i behandlingsgrenen T300+D 16,4 månader och i S-behandlingsgrenen var medianen 13,8 månader. 262 patienter (66,7 procent) dog under studien i behandlingsgrenen T300+D och i behandlingsgrenen S dog 293 patienter (75,3 procent). OS-medianen i vårdgrenen T300+D var statistiskt och kliniskt signifikant längre än i behandlingsgrenen S. Medianen för PFS var i behandlingsgrenen T300+D 3,8 månader och i behandlingsgrenen S 4,1 månader. ORR enligt RECIST-kriterierna var i behandlingsgrenen T300+D 20,1 procent och i behandlingsgrenen S 5,1 procent. DoR-medianen var i behandlingsgrenen T300+D längre än i behandlingsgrenen S (22,3 mån. vs. 18,4 mån.).

Livskvaliteten undersöktes i studien HIMALAYA med EORTC-QLQ-C30-mätaren och sjukdomsspecifika EORTC-QLQ-HCC18-mätaren. Mätarnas resultat visade inga kliniskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrenarna T300+D och S. Enligt patientrapporterade mätarna EQ-5D-5L, PRO-CTCAE och PGIC kan T300+D-behandlingen ha en positiv inverkan jämfört med S-behandlingen. Resultatvariabler som patienterna själv rapporterade har inte skyddats från problemet med flera testningar, så man kan inte dra pålitliga slutsatser från resultaten.

Enligt undergruppanalyserna av HIMALAYA-studien verkar det inte vara möjligt att identifiera patientgrupper som är mer begränsade än användningsindikationen enligt försäljningstillståndet, som skulle dra mer nytta av T300+D-behandlingen än andra. OS-nyttan verkar bevaras i de viktiga undergrupperna, så som  $\geq 65$  åringar, vid leversjukdom



orsakad av hepatit B-virus eller annan orsak, ECOG funktionsstatus 0 eller 1, icke-makrovaskulär invasion (MVI), förhöjd alfa-fetoproteinhalten vid utgångsläget ( $\geq 400$  ng/ml) samt vid BCLC-fasen C.

I bägge behandlingsgrenar i HIMALAYA-studien upptäcktes en biverkning av en viss grad hos nästan alla patienter och hälften av patienterna fick en svår eller livshotande biverkning. I behandlingsgrenen T300+D upptäcktes 30 fall av dödliga biverkningar (7,7 procent) och i behandlingsgrenen S var antalet 27 (7,2 procent), varav nio och tre fall var förknippade med behandlingarna. De vanligaste biverkningarna som upptäcktes under behandlingen, varav fler upptäcktes i behandlingsgrenen T300+D jämfört med behandlingsgrenen S, var utslag, klåda, underfunktion i sköldkörteln och sömnlöshet. Enligt Fimeas kliniska expert är biverkningarna av T300+D-behandlingen typiska för olika cancerbehandlingar och onkologerna kan identifiera och behandla dem på sjukhusen.

Bedömningen av kostnadseffektiviteten grundade sig på en uppdelad livstidsmodell, som innehavaren av försäljningstillståndet tillhandahöll Fimea. Modellen grundade sig på en direkt jämförelse mellan T300+D- och S-behandlingarna (HIMALAYA-studien) samt en matchande indirekt jämförelse av T300+D-behandlingen med lenvatinib- och atezolizumab-bevacizumab kombinationsbehandling (A+B). I en indirekt jämförelse hade T300+D-behandlingen ett svagare PFS än lenvatinib och A+B-behandlingen och ett svagare OS än lenvatinib. Mellan T300+D- och A+B-behandlingarna upptäcktes ingen OS-skillnad. I kostnadseffektivitetsmodellen beaktades läkemedels- och doseringskostnaderna, fortsatta behandlingar, kostnader för biverkningar samt kostnader orsakade av användningen av hälso- och sjukvårdens resurser.

Den patientspecifika totala kostnaden som modellerats i innehavaren av försäljningstillståndets grundanalys var för T300+D-behandlingen cirka 186 000 euro, för S-behandlingen [REDACTED], för lenvatinib-behandlingen 158 000 euro och för atezolizumab-bevacizumab kombinationsbehandling 230 000 euro. Enligt grundanalysen skulle T300+D-behandlingen ge 1–1,7 extra levnadsår och [REDACTED] kvalitetsjusterade extra levnadsår jämfört med S- och lenvatinib-behandlingarna. I grundanalysen gav atezolizumab-bevacizumab-behandlingen fler extra levnadsår (0,42 år) och kvalitetsjusterade extra levnadsår ([REDACTED]) än T300+D-behandlingen. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten (ICER) vid T300+D-behandlingen jämfört med S-behandlingen är 71 000 euro/QALY och jämfört med lenvatinib 32 000 euro/QALY. Atezolizumab-bevacizumab kombinationsbehandling dominerade T300+D-behandlingen. ICER för T300+D-behandlingen var 104 000 euro/QALY till fördel för atezolizumab-bevacizumab kombinationsbehandling. De väsentliga skillnaderna i behandlingarnas kostnader orsakades av läkemedelskostnader, kostnader för hälso- och sjukvårdens resurser samt kostnader för fortsatta behandlingar.

Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är de främsta källorna till osäkerhet i kostnadseffektivitetsmodellen förknippade med extrapoleringen av den totala överlevnaden, modelleringen av patienternas livskvalitet och motiveringarna till splinmodellen. Enligt Fimeas scenarioanalyser är nyttan av T300+D-behandlingen jämfört med andra behandlingar känslig för variationer i extrapoleringen.

Fimea utvärderade behandlingens kostnader och budgeteffekter genom att använda den kostnadseffektivitetsmodell och uppskattning av antalet patienter som tillhandahålls av försäljningstillståndets innehavare. Enligt Fimeas uppskattning är de totala kostnaderna (läkemedels- och doseringskostnaderna) för T300+D-behandlingen ca 128 000 euro per patient. Kostnaderna är 86 000–120 000 euro större än kostnaderna för



referensbehandlingar. Enligt uppskattningen från försäljningstillståndets innehavare kunde det årligen finnas ca 10–12 patienter i Finland som är lämpliga för T300+D-behandling mot avancerad eller icke-opererbar levercellskarcinom. Enligt Fimea är uppskattningen i rätt riktning. Med detta patientantal skulle de totala årliga kostnaderna för T300+D-behandlingen vara cirka 1,3–1,5 miljoner euro och budgeteffekten skulle vara cirka 0,8–1,0 miljoner euro.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# Abstract

**Lamminsalo M, Kotajärvi J, Nättinen J, Rahkonen A. Tremelimumab in the treatment of hepatocellular carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 10/2023. 110 p. ISBN 978-952-7299-56-2.**

**Keywords:** Tremelimumab, durvalumab, hepatocellular carcinoma

This evaluation concerns tremelimumab-durvalumab combination therapy (T300+D), which is indicated for the first-line treatment of advanced or unresectable hepatocellular carcinoma in adult patients. Tremelimumab is a CTLA-4 monoclonal antibody and durvalumab is a fully humanised PD-L1 monoclonal antibody. The combination treatment of a single dose of tremelimumab followed by durvalumab monotherapy (T300+D) enhances the activation and function of tumour-inhibiting T-cells in different phases of the immune response.

The evidence for the efficacy and safety of tremelimumab-durvalumab combination therapy in this indication is mainly based on the phase III open randomised multicentre study (HIMALAYA). Additional evidence was obtained from a phase I/II open-label dose-finding study (Study 22). The primary outcome variable in the HIMALAYA trial was investigator-assessed overall survival (OS), which was compared between the T300+D and sorafenib (S) treatment arms. Secondary outcome variables were OS at 18, 24 and 36 months and comparison between durvalumab and S arms, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), investigator-assessed objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), duration of response (DoR), and safety. In the HIMALAYA trial, 393 patients received T300+D treatment and 389 patients received S treatment.

According to the HIMALAYA study, the median OS for the T300+D treatment arm was 16.4 months and 13.8 months for the S treatment arm. During the study, 262 (66.7%) of the patients died in the T300+D treatment arm and 293 (75.3%) in the S treatment arm. The median OS of the T300+D treatment arm was statistically and clinically significantly longer compared to the S treatment arm. The median PFS was 3.8 months in the T300+D treatment arm and 4.1 months in the S treatment arm. According to RECIST criteria, the ORR was 20.1% in the T300+D treatment arm and 5.1% in the S treatment arm. The median DoR was longer in the T300+D treatment arm than in the S treatment arm (22.3 months vs. 18.4 months).

Quality of life was investigated in the HIMALAYA study with the EORTC-QLQ-C30 and disease-specific EORTC-QLQ-HCC18 measures. There was no clinically significant difference between the T300+D and S study arms. According to patient-reported EQ-5D-5L, PRO-CTCAE and PGIC measures, T300+D treatment may have positive effects compared to S treatment. Patient self-reported outcome variables are not protected from the multiple testing problem, so no reliable conclusions can be drawn from the results.

Based on the subgroup analyses of the HIMALAYA study, it does not seem possible to identify patient groups that are more limited than the marketing authorisation's indication for use that would benefit from T300+D treatment more than others. OS benefit appears to persist in important subgroups such as age  $\geq 65$  years, liver disease due to hepatitis B virus or other causes, ECOG performance class 0 or 1, non-macrovascular invasion (MVI), elevated baseline alpha-fetoprotein ( $\geq 400$  ng/ml), and in BCLC stage C.

In both treatment arms of the HIMALAYA study, almost all patients experienced an adverse event of some degree, and half had a severe or life-threatening adverse event. Adverse events leading to death occurred in 30 (7.7%) cases in the T300+D treatment arm and in 27 (7.2%) cases in the S treatment arm, of which nine and three cases respectively were related to the given treatment. The most common adverse events occurring during treatment, which were observed more in the T300+D treatment arm compared to the S treatment arm, were rash, pruritus, hypothyroidism, and insomnia. According to Fimea's clinical expert, the adverse events associated with T300+D treatment are typical to the treatment of different cancers, and oncologists know how to identify and treat them in hospitals.

The cost-effectiveness assessment was based on the partitioned survival model provided to Fimea by the marketing authorisation holder. The model was based on a direct comparison of T300+D and S treatment (HIMALAYA study) and an indirect matched comparison of T300+D treatment with lenvatinib and atezolizumab-bevacizumab (A+B) combination therapy. In the indirect comparison, T300+D treatment had a lower PFS than lenvatinib and A+B treatment, and a lower OS than lenvatinib. No difference in OS was observed between T300+D and A+B treatments. The cost-effectiveness model considered drug and dosage costs, follow-up treatments, costs of adverse events, and costs incurred from the use of healthcare resources.

In the marketing authorisation holder's base case analysis, the total patient-specific cost modelled for T300+D treatment is approximately ██████████, for S treatment EUR 84,000, for lenvatinib treatment EUR 158,000 and for atezolizumab-bevacizumab combination treatment EUR 230,000. According to the base case analysis, T300+D treatment would yield 1–1.7 additional life years and ██████████ quality-adjusted life years compared to S and lenvatinib treatments. Atezolizumab-bevacizumab treatment generated more additional life years (0.42 years) and quality-adjusted life years (██████████) than T300+D treatment in the base case analysis. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of T300+D treatment compared to S treatment is EUR 71,000/QALY and compared to lenvatinib EUR 32,000/QALY. Atezolizumab-bevacizumab combination therapy dominates T300+D therapy. The ICER of the T300+D treatment is EUR 104,000/QALY in favour of the atezolizumab-bevacizumab combination treatment. The main differences in the costs of treatments are due to drug costs, costs of health care resources and costs of follow-up treatments.

According to Fimea's evaluation group, the main sources of uncertainty in the marketing authorisation holder's cost-effectiveness modelling are related to the extrapolation of overall survival, the modelling of patients' quality of life and the justification of spline models. Based on the scenario analyses made by Fimea, the benefit from T300+D treatment compared to other treatments is sensitive to changes in extrapolation.

Fimea evaluated the costs and budget impact of the treatment by utilising the cost-effectiveness model and patient volume estimate provided by the marketing authorisation holder. According to Fimea's calculation, the total cost of T300+D treatment (drug and dosage costs) per patient is approximately EUR 128,000. The costs are EUR 86,000–EUR 120,000 higher than the costs of comparison treatments. According to the marketing authorisation holder's estimate, there could be around 10–12 patients in Finland each year who are suitable for receiving T300+D treatment for the treatment of advanced or inoperable hepatocellular carcinoma. According to Fimea, the assessment is in the right direction. With

this patient number, the total annual costs of T300+D treatment would be around EUR 1.3–1.5 million and the budget impact would be around EUR 0.8–1.0 million.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# Lyhenteet

A+B	Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito
AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
ASCO	Amerikan kliinisen onkologian seura (American Society of Clinical Oncology)
BCLC	Barcelonan sairaalaklinikan maksatutkimusryhmä (Barcelona-Clinic Liver Cancer)
CR	Täydellinen vaste (complete response)
D	Durvalumabi
DCR	Taudin hallinta-aste (disease control rate)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
EASL	Euroopan maksatutkimuksen seura (European Association for the Study of the Liver)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European public assessment report)
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society for Medical Oncology)
HCC	Maksasolusyöpä (hepatocellular carcinoma)
HR	Riskitiheyssuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
LY	Elinvuosi (life-year)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
NCCN	Yhdysvaltojen syöpäjärjestö (National Comprehensive Cancer Network)
ORR	Objektiivinen vasteosuus (objective response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)

PD	Edennyt tauti (progressed disease)
PF	Tila ennen taudin etenemistä (progression-free)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövässä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
S	Sorafenibi
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
STRIDE	Arvioitavaa hoitoa kuvaava lyhenne myyntiluvan haltijan hakemuksessa (single tremelimumab regular interval durvalumab regimen), Fimea käyttää hoidosta tässä arvioinnissa EPAR:in termiä T300+D
T	Tremelimumabi
T300+D	Arvioitavaa hoitoa kuvaava lyhenne (300 mg kerta-annos tremelimumabia + durvalumabi 1 500 mg annoksella neljän viikon välein), sama kuin STRIDE. Tässä arvioinnissa käytetään arvioitavasta lääkehoidosta tätä EPAR:issa käytettyä termiä
T75+D	Tremelimumabi (4x75 mg) + durvalumabi (1 500 mg)
TRAE	Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)
TTP	Aika ennen taudin etenemistä (time to progression)

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää tremelimumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia maksasolusyövän ensilinjan hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Ensilinjan aikuispotilaat, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaukseen soveltumaton maksasolusyöpä
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito (T300+D)
<b>Vertailuhoito</b>	Standardihoito (sorafenibi tai lenvatinibi) Immuno-onkologinen yhdistelmähoito (atetsolitsumabi + bevasitsumabi)
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Aika taudin etenemiseen (TTP) Hoitovaste Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Hoidon hättävaiikutukset Kustannukset Budjettivaiikutukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)



## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 Maksasolusyöpä

Maksasolusyöpä eli hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on maailman kuudenneksi yleisin, mutta Suomessa varsin harvinainen syöpä (1). Maksakudoksesta lähtöisin olevia syöpiä todettiin Suomessa vuosina 2014–2020 yhteensä 450–600 kappaletta per vuosi (2). Vastaavasti maksasyöpiin kuoli kokonaisuudessaan vuosien 2014–2020 välillä Suomessa 400–500 ihmistä per vuosi (2). HCC-tapausten arvioidaan kattavan suurimman osan (~75–90 %) näistä vuosittaisista tapauksista, kun taas maksakudoksen sappitiesyövät ovat harvinaisempia (1,3).

Vähäisten alkuvaiheen oireiden takia maksasolusyöpä diagnosoidaan usein vasta kun sairaus on pitkälle edennyt ja ennuste huono (4). Eloissaoloaika vaihtelee maailmanlaajuisesti muutamasta kuukaudesta useisiin vuosiin; Euroopassa elossaoloajan mediaani ensimmäisestä hoitokerrasta on 24 kuukautta (5). Syöpärekisterin tilastojen mukaan ikävakioitu suhteellinen elossaololuku maksasyöpien osalta Suomessa oli 40 % yhden vuoden jälkeen, 17 % kolmen vuoden jälkeen ja 11 % viiden vuoden jälkeen taudin toteamisesta (2).

Maksasolusyöväälle yleisimmin altistavia tekijöitä Suomessa ovat alkoholin käyttöön liittyvä maksakirroosi ja muut maksavauriot (1). Maailmanlaajuisesti tarkasteltuna myös krooninen hepatiitti eli virusmaksatulehdus, sekä nykyisin yleistyvissä määrin lihavuudesta ja diabeteksestä johtuva rasvamaksatauti altistavat maksan vaurioille ja sitä kautta maksasolusyöväälle. Maksasolusyöpä on myös yleisempi ikääntyneillä ja miehillä. Esimerkiksi Suomessa vuonna 2020 kaikista maksakudoksesta lähtöisin olevista syöväistä 417/480 (87 %) todettiin  $\geq 60$ -vuotiailla ja samana vuonna esiintyvyys miehillä ja naisilla oli vastaavasti 12,5 ja 5,2 tapausta per 100 000 henkilöä (2).

Maksan toiminta on ratkaisevaa maksasolusyövän hoitoa suunniteltaessa. Ensisijaisena hoitokeinona on maksan osapoisto, joka soveltuu kuitenkin vain noin 15–30 %:lle potilaista syövän levinneisyyden tai maksakirroosin vuoksi (6). Pienten kasvainten osalta on mahdollista toteuttaa paikallisoperaatioita, joissa kasvaimet pyritään tuhoamaan esimerkiksi lämpöablaation avulla tai niitä pyritään pienentämään tukkimalla kasvaimen verenkiertoa kemikaalien, yleisimmin solunsalpaajien (kemoembolisaatio) tai säteilevien partikkeleiden (radioembolisaatio) avulla (1). Maksan siirto voi tulla kysymykseen, jos maksasolusyöpä on rajoittunut ja siirron kriteerit täyttyvät (6). Mikäli maksan toimintakyky ja potilaan yleistila ovat riittäviä, potilasta voidaan hoitaa taudin etenemistä jarruttavalla lääkehoidolla (1).

### 2.2 Hoitovaihtoehdot edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoidossa

Edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoidossa ei ole julkaistua yhtenäistä suomalaista hoitosuosituksia, vaan hoitokäytäntö perustuu kansainvälisiin hoitosuosituksiin. Oman suosituksensa ovat antaneet muun muassa Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) (7), Euroopan maksatutkimuksen seura (EASL) (8), Yhdysvaltojen syöpäjärjestö (NCCN) (9), Amerikan kliinisen onkologian seura (ASCO)

(10) sekä Barcelonan sairaalaklinikan maksatutkimusryhmä (BCLC) (11). Näistä keskeisimmät ovat ESMO:n, NCCN:n ja BCLC:n suositukset.

ESMO on julkaissut hoitosuosituksensa vuonna 2018 ja päivittänyt sitä vuonna 2021 (7). Päivitetyn suosituksen mukaan edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitoon suositellaan systeemisesti annettua sorafenibiä tai lenvatinibiä. Mikäli nämä eivät sovellu potilaalle, voidaan harkita immuno-onkologisia hoitoja, kuten nivolumabia tai pembrolitsumabia. Kemoterapian hyödyistä maksasolusyövän tapauksessa ei ole näyttöä.

NCCN:n viimeisin päivitetty maksasolusyövän hoitosuositus on maaliskuulta 2023 (9). Levinneen maksasolusyövän ensilinjan hoidoksi suositellaan ensisijaisesti joko atetsolitsumabi-bevasitsumabi- tai tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa korkeimmalla suositusluokalla 1. Toissijaisina suositusluokan 1 hoitoina mainitaan sorafenibi, lenvatinibi ja durvalumabi. Myös ASCO (10) suosittelee ensisijaisena ensilinjan hoitona atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoitoa tai tyrosiinikinaasestäjiä (sorafenibi, lenvatinibi), mikäli atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito ei sovi potilaalle. Suosituksessa ei mainita ollenkaan tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa, sillä FDA hyväksyi sen käyttöön vasta ASCO:n (10) vuonna 2020 päivitetyn hoitosuosituksen jälkeen.

BCLC:n vuonna 2022 päivitetty hoitosuositus (11) korostaa moniammatillista arviota ja yksilöllistä syövän lääkehoitoa osana sitä. Edenneen maksasolusyövän ensilinjan hoitona BCLC suosittelee ensisijaisesti joko atetsolitsumabi-bevasitsumabi- tai tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa. Toissijaisina vaihtoehtoina suositellaan sorafenibiä, lenvatinibiä tai durvalumabia.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat sorafenibi, lenvatinibi sekä atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmähoito (**taulukko 1**), kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.

## 2.3 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito

Tremelimumabi on monoklonaalinen CTLA-4-vasta-aine, joka salpaa CTLA-4-antigeenin vuorovaikutusta sen ligandien (CD80:n ja CD86:n) kanssa. Vuorovaikutuksen salpautuessa T-solut aktivoituvat, lisääntyvät ja monimuotoistuvat voimakkaasti ja näin vaikutus kasvaimia vastaan tehostuu (12).

Durvalumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine, joka salpaa PD-L1:n vuorovaikutusta PD-1:n ja CD80:n kanssa tehostaen siten kasvaimen kasvua ehkäiseviä immuunivasteita ja lisäksi T-soluaktivaatiota (13). Siten tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmä tehostaa kasvaimen kasvua estävää T-solujen aktivaatiota ja toimintaa immuunivasteen eri vaiheissa (13).

Tämä arviointi käsittelee tremelimumabia yhdistelmähoitona durvalumabin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä (12). Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle käyttöaiheelle helmikuussa 2023 (12,14). Tremelimumabilla on lisäksi myyntilupa vuonna 2023 myönnetylle käyttöaiheelle: yhdistelmähoitona durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ilman herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen

lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita (15,16). Elokuussa 2023 käyttöaiheet on yhdistetty saman myyntiluvan alle (17,18).

Valmisteyhteenvedon mukainen suositeltu annostus nyt arvioitavassa käyttöaiheessa on 300 mg tremelimumabia kerta-annoksena yhdistelmänä 1 500 mg:n durvalumabi-annoksen kanssa ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, minkä jälkeen annetaan durvalumabia monoterapiana 1 500 mg:n annoksella neljän viikon välein (12).

Tremelimumabi annetaan laskimonsisäisesti tunnin kestäväenä infuusiona, minkä jälkeen durvalumabi annetaan laskimonsisäisesti samana päivänä. Hoitoa jatketaan niin pitkään, kunnes sairaus etenee tai ilmenee vaikeita haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

## 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Arviointi on meneillään Englannissa ja Walesissa, Kanadassa, Norjassa, Tanskassa ja Ruotsissa. Ranska on antanut alustavan puoltavan suosituksen. Saksan arvioinnin ja siihen perustuvan suosituksen mukaan arvioitavalla hoidolla ei ole todettua lisähyötyä atetsolitsumabi-bevasitsumabi-vertailuhoitoon nähden. Muiden maiden arviointien aikatauluista ei ole tietoa.

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.1 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (19) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (HIMALAYA), jossa tremelimumabin ja durvalumabin tehoa verrattiin käytössä oleviin vertailuhoitoihin (19). Lisänäyttöä saatiin faasin I/II avoimesta annosmääritystutkimuksesta (Study 22). Yhteenveto tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

---

<sup>1</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (27.01.2023) hakutermein (tremelimumab OR CP-675\* OR ticilimumab OR Imjudo) AND (durvalumab OR MEDI-4736 OR Imfinzi) AND ((unresectable OR non-resectable OR advanced) AND ("hepatocellular carcinoma" OR HCC)). Hakutuloksia löytyi 34 kpl, joista 33 kpl hylättiin otsikon perusteella. Käyttöaiheen mukaisia artikkeleita tunnistettiin 1 kpl (21).

**Taulukko 2.** Yhteenvedo kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

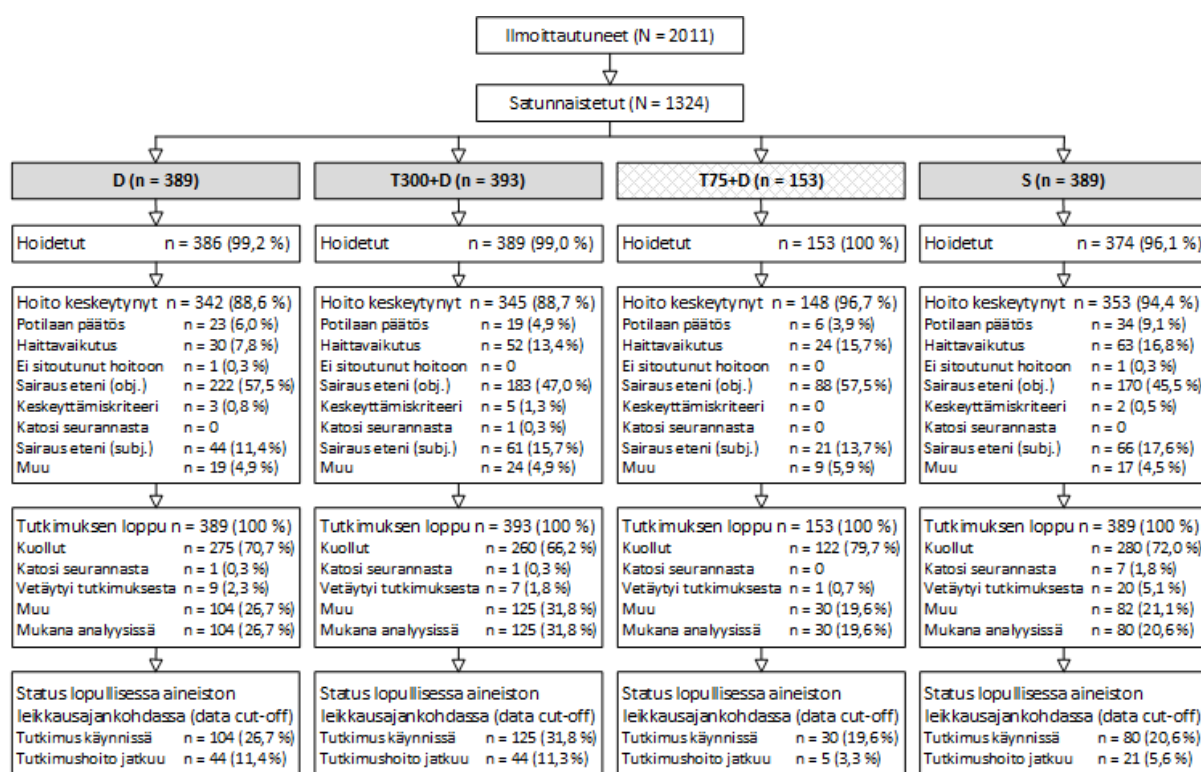
	HIMALAYA	Study 22
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus	Faasin I/II satunnaistettu avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03298451">NCT03298451</a> EudraCT Number: 2016-005126-11 D419CC00002	ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02519348">NCT02519348</a> D4190C00022
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaukseen soveltumaton maksasolusyöpä	Aikuispotilaat, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaukseen soveltumaton maksasolusyöpä
Interventio	Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito (n = 393)	Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito (n = 75)
Vertailuhoidot	Durvalumabi (n = 389) Sorafenibi (n = 389) Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito (matalampi annos) (n = 153) <sup>a</sup>	Durvalumabi (n = 104) Tremelimumabi (n = 69) Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito (matalampi annos) (n = 84)
Ensisijainen lopputulosmuuttaja	Kokonaiselossaoloaika (OS)	Turvallisuus
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	Aika ennen taudin etenemistä (TTP) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen vasteosuus (ORR) Taudin hallinta-aste (DCR) Vasteen kesto (DoR)	Objektiivinen vasteosuus (ORR) Vasteen kesto (DoR) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS)
Seuranta-ajan mediaani (95 %:n luottamusväli)	Lopullinen analyysi 27.8.2021: 33,2 kk (31,7–34,5 kk) T300+D-haara 32,2 kk (30,4–33,7 kk) sorafenibihaara	
Lähteet	Ensimmäinen välianalyysi 2.9.2019: • EPAR (19) Toinen välianalyysi 22.5.2020: • EPAR (19) Lopullinen analyysi 27.8.2021: • EPAR (19) • Abou-Alfa ym. 2022 (20)	Pääanalyysi 28.2.2020: • Kelley ym. 2021 (21) Lopullinen analyysi 6.11.2020: • EPAR (19)

<sup>a</sup>Sisäänotto lopetettiin kesken tutkimuksen.

### 3.1.1 HIMALAYA-tutkimus

HIMALAYA on monikansallinen, avoin, faasin III satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikuttavuutta verrattiin durvalumabi- tai sorafenibi-monoterapiahoitoon edenneen maksasolusyövän ensilinjan hoitona. Tutkimus toteutettiin 181 keskuksessa 16 eri maassa. Tutkimuspotilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1:1 saamaan joko tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa, josta mukana oli kaksi eri annosvaihtoehtoa, tai pelkkää durvalumabi- tai sorafenibi-monoterapiahoitoa. Satunnaistaminen ositettiin makrovaskulaarisen invaasion, maksasairauden syyn ja ECOG-luokituksen mukaan. Tutkimushaaran vaihto (cross-over) ei ollut sallittua.

HIMALAYA-tutkimuksen kanssa samaan aikaan käynnissä olleen faasin I/II tutkimuksen (Study 22) tulosten mukaan kerta-annoksena annettu 300 mg tremelimumabi yhdessä säännöllisen durvalumabihoidon kanssa (T300+D) osoittautui tehokkaammaksi kuin neljänä 75 mg annoksena neljän viikon välein annettu tremelimumabi yhdistettynä durvalumabihoitoon (T75+D). T75+D-annostelun teho ei merkittävästi eronnut durvalumabi-monoterapiasta. Tästä syystä HIMALAYA-tutkimuksen protokollaa muutettiin tutkimuksen aikana siten, että potilaat satunnaistettiin 1:1:1 suhteessa saamaan joko tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa (T300+D), durvalumabia (D) tai sorafenibiä (S). T300+D-hoitohaarasta käytetään myös nimitystä STRIDE (single tremelimumab regular interval durvalumab). Tässä arviointiraportissa käytetään jatkossa EPAR:ssa käytettyä termiä T300+D, josta ilmenee tremelimumabin kerta-annoksen suuruus. HIMALAYA-tutkimuksen potilasvirtaa on havainnollistettu **kuviossa 1**. (19)



**Kuvio 1.** HIMALAYA-tutkimuksen eteneminen (19, kuvio 17). **D:** Durvalumabi (1 500 mg neljän viikon välein), **T300+D:** Tremelimumabi (300 mg kerta-annos) + durvalumabi (1 500 mg neljän viikon välein), **T75+D** (sisäänotto lopetettiin kesken tutkimuksen): Tremelimumabi (4x75 mg) + durvalumabi (1 500 mg neljän viikon välein), **S:** sorafenibi (400 mg kahdesti päivässä)

### Potilaat

HIMALAYA-tutkimukseen osallistuneet potilaat (n = 1 324) olivat yli 18-vuotiaita, joilla oli histologisesti todettu maksasolusyöpä ja joita ei ollut aiemmin hoidettu systeemisellä lääkityksellä eivätkä he soveltuneet paikalliseen hoitoon ja heidän elinajanodotteensa oli yli 12 viikkoa. Kaikilla potilailla taudin levinneisyysaste oli B tai C BCLC-asteikolla, Child-Pugh luokka A, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykytaso 0–1 ja vähintään yksi mitattava tautimuutos RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v.1.1 -asteikolla. (20)

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aivoetäpesäkkeitä tarkasteluhetkellä tai anamneesissa, samanaikainen aktiivinen hepatiitti B- ja C-virusinfektio, aktiivinen tai 12 kuukauden sisällä dokumentoitu maha-suolikanavan verenvuoto, ei-lääkkeellistä hoitointerventiota edellyttänyt askites (vesivatsa) kuuden kuukauden sisällä, maksaenkefalopatia 12 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista, tai aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuuni- tai tulehdussairaus. Potilaat, joilla oli ruokatorven suonikohjuja, otettiin mukaan tutkimukseen, jos heillä ei ollut aktiivista tai edeltävien 12 kuukauden sisällä dokumentoitua aiempaa maha-suolikanavan verenvuotoa ennen tutkimuksessa aloittamista. Yksityiskohtaisempi kuvaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2** ja tarkemmat tiedot potilaspopulaation ominaispiirteistä löytyvät **liitteestä 3**. (20)

T300+D- ja sorafenibihaarojen potilaspopulaatiot olivat hyvin samankaltaisia demografisten tietojen sekä sairauden ominaispiirteiden suhteen. Esimerkiksi T300+D-haaran potilaiden iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 22–86 vuotta) kun se oli sorafenibihaarassa 64 vuotta (18–88 vuotta). Samankaltaisuus oli havaittavissa yhtä lailla sukupuolen (83 % vs. 87 % miehiä), ECOG-suorituskyvyn (ECOG 0 63 % vs. 61 %) ja BCLC-asteikolla määritetyn sairauden vaiheen suhteen (80 % vs. 83 % tasolla C).

### Interventio- ja vertailuhoito

Tremelimumabi- ja durvalumabiannokset annettiin potilaille laskimoinfuusiona (i.v.) ja sorafenibi annosteltiin suun kautta (p.o.). Alun perin potilaat satunnaistettiin 1:1:1:1 suhteessa saamaan jotain seuraavista hoidoista:

- **T300+D** (n = 393): kerta-annos tremelimumabia (300 mg i.v.) + durvalumabi (1500 mg i.v., neljän viikon välein)
- **T75+D** (n = 153): neljä tremelimumabi-annosta (75 mg i.v., neljän viikon välein) + durvalumabi (1500 mg i.v., neljän viikon välein)
- **D** (n = 389): durvalumabi (1500 mg i.v., neljän viikon välein)
- **S** (n = 389): sorafenibi (400 mg p.o., kahdesti päivässä)

T300+D-hoidon keskeisin vertailuhoito on yleisesti käytössä oleva sorafenibi. T75+D-hoitohaaran sisäänotto lopetettiin kesken HIMALAYA-tutkimuksen Study 22-tutkimuksessa ilmenneen heikon teho- ja turvallisuusprofiilin perusteella. Tutkimusprotokollaa muutettiin siten, että tämän jälkeen sisään otetut potilaat satunnaistettiin 1:1:1 suhteessa muihin hoitohaaroihin (T300+D vs. D vs. S). Hoitoa jatkettiin kaikissa hoitohaaroissa, kunnes sairaus eteni, ilmeni hyväksymätöntä toksisuutta, potilas ei halunnut jatkaa, tai jokin muu lopetuskriteeri täyttyi. (20)

### Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Kaikkien HIMALAYA-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli 5,5 kuukautta. Todellinen hoidon kesto oli keskimäärin 10,1 kk T300+D-hoidolle ja 7,2 kk sorafenibi-hoidolle. (19)

Hoidon lopettamisen jälkeen hieman alle puolet potilaista (43 %) sai jatkohoitoja. Luvut olivat samankaltaisia eri hoitohaaroilla niin että 41 % T300+D-haaran, 43 % durvalumabihaaran ja 45 % sorafenibihaaran potilasta sai jatkohoitoa tutkimushoidon lopettamisen jälkeen. Tyypillisimmät jatkohoidot pääkategoriaittain on listattu **taulukossa 3**. (20)



**Taulukko 3.** HIMALAYA-tutkimuksen potilaiden jatkohoidot hoitokategorioittain tutkimushoidon lopettamisen jälkeen (19). Taulukossa on esitetty jatkohoidot, joita sai vähintään 15 potilasta. Potilaat saattoivat saada useampia jatkohoitoja.

Syöpähoito	Potilasmäärä (%)		
	T300+D (n = 393)	D (n = 389)	S (n = 389)
<b>Yhteensä</b>	160 (40,7)	168 (43,2)	175 (45,0)
Immunoterapia	15 (3,8)	20 (5,1)	89 (22,9)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• atetsolitsumabi</li> <li>• nivolumabi</li> <li>• pembrolitsumabi</li> </ul>	6 (1,5) 5 (1,3) 0	11 (2,8) 5 (1,3) 1 (0,3)	14 (3,6) 47 (12,1) 17 (4,4)
Kemoterapia	20 (5,1)	18 (4,6)	25 (6,4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sisplatiini</li> <li>• fluorourasiili</li> <li>• oksaliplatiini</li> </ul>	6 (1,6) 5 (1,3) 2 (0,5)	9 (2,3) 5 (1,3) 7 (1,8)	5 (1,3) 7 (1,8) 8 (2,1)
Kohdennettu hoito	147 (37,4)	155 (39,8)	108 (27,8)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kabosantinibi</li> <li>• lenvatinibi</li> <li>• regorafenibi</li> <li>• sorafenibi</li> </ul>	24 (6,1) 55 (14,0) 29 (7,4) 105 (26,7)	20 (5,1) 68 (17,5) 26 (6,7) 98 (25,2)	26 (6,7) 32 (8,2) 62 (15,9) 12 (3,1)
Antiangiogeeninen hoito	11 (2,8)	20 (5,1)	19 (4,9)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bevasitsumabi</li> <li>• ramusirumabi</li> </ul>	6 (1,5) 7 (1,8)	12 (3,1) 8 (2,1)	16 (4,1) 3 (0,8)
Homeopaattinen hoito	0	1 (0,3)	2 (0,5)
Muu	3 (0,8)	1 (0,3)	9 (2,3)

**T300+D:** tremelimumabi+durvalumabi, **D:** durvalumabi, **S:** sorafenibi

### Lopputulostulokset

Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli tutkijan arvioima kokonaiselossaoloaika (OS), jota vertailtiin T300+D- ja sorafenibi (S)-hoitoharjojen välillä. Tavoitteena oli erityisesti arvioida T300+D-hoidon tehon paremmuutta sorafenibihoitoon verrattuna. Keskeinen toissijainen lopputulosmuuttuja oli OS, jota vertailtiin (sekä paremmuus että huonommuudettomuus) durvalumabi- ja sorafenibihoitojen välillä. (20)

Muina toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat kokonaiselossaoloaika 18, 24 ja 36 kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta, aika ennen taudin etenemistä (PFS), aika taudin etenemiseen (TTP), tutkijalääkärin arvioima objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR), taudin hallinta-aste (DCR), vasteen kesto (DoR) RECIST v.1.1-kriteerien mukaan sekä turvallisuus. (20)

### 3.1.2 Study 22

Study 22 on avoin faasin 1/2 monikeskustutkimus, jossa tutkittiin tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoitoon vaikuttamista pitkälle edennyttä tai leikkaukseen soveltumatonta maksasolusyöpää sairastavilla aikuispotilailla. Tutkimus koostui kolmesta osasta, joissa tutkittiin tremelimumabin ja durvalumabin eri annosten ja yhdistelmien

turvallisuutta ja toksisuutta sekä niiden vaikutusta hoitovasteeseen. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella valittiin HIMALAYA-tutkimukseen annos T300+D. (21)

### Potilaat

Study 22 -tutkimukseen otettiin mukaan pitkälle edennyttä tai leikkaukseen soveltumatonta maksasolusyöpää sairastavat potilaat, joita ei ollut aiemmin hoidettu immunoterapialääkityksellä ja joille sorafenibihoito ei enää soveltunut tai ollut soveltunut missään vaiheessa. Lisäksi potilaiden Child-Pugh luokan tuli olla A. Tarkemmat tiedot potilaspopulaation ominaispiirteistä tärkeimpien alaryhmien osalta löytyvät **liitteestä 3**.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli samanaikainen aktiivinen B- ja C-hepatiittivirusinfektio, aktiivinen tai 12 kuukauden sisällä dokumentoitu maha-suolikanavan verenvuoto, ei-lääkkeellistä hoitointerventiota edellyttänyt askites (vesivatsa) kuuden kuukauden sisällä, maksaenkefalopatia 12 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista, tai aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuuni- tai tulehdussairaus.

### Interventio- ja vertailuhoito

Potilaat jakoutuivat tutkimuksessa eri osiin, joista osat 2 ja 3 ovat relevantteja tämän raportin hoitoaiheen kannalta. Niissä potilaat jakoutuivat neljän eri hoitovaihtoehdon välille kokonaisuudessaan seuraavasti:

- **T300+D** (n = 75): Tremelimumabi (300 mg) + durvalumabi (1 500 mg)
- **D** (n = 104): Durvalumabi (1 500 mg)
- **T75** (n = 69): Tremelimumabi (4x75 mg)
- **T75+D** (n = 84): Tremelimumabi (4x75 mg) + durvalumabi (1 500 mg)

Potilaat saivat tremelimumabia (300 mg kerta-annoksena tai neljä 75 mg:n annosta neljän viikon välein, pois lukien durvalumabi-monoterapiahaara) ja toistuvia durvalumabi-annoksia (1 500 mg neljän viikon välein, pois lukien tremelimumabi-monoterapiahaara). Annostelua jatkettiin siihen asti, kunnes keskeyttämiskriteerit täyttyivät. Keskeyttämiskriteereitä olivat muun muassa sairauden eteneminen, hyväksymättömien haittatapahtumien ilmeneminen tai potilaan vetäytyminen tutkimuksesta). Analyysin lopullinen tehopopulaatio koostui 332 potilaasta ja turvallisuuspopulaatio 326 potilaasta. (21)

### Lopputulosmuuttajat

Study 22 -tutkimuksen ensisijaiset lopputulosmuuttajat olivat durvalumabi- ja tremelimumabi-monoterapiahoitojen ja tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon turvallisuus. Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat durvalumabi- ja tremelimumabi-monoterapiahoitojen ja tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon teho (ORR, DoR, PFS ja OS) ja hoidon kliiniset lopputulokset eri alaryhmille. Lopullinen analyysi suoritettiin, kun viimeisen potilaan hoidon aloituksesta oli kulunut 12 kuukautta. (21)

## 3.2 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan HIMALAYA-tutkimuksen tuloksia lopullisesta analyysiajankohdasta (data cut-off 27.8.2021) sekä Study 22 -tutkimuksen (data cut-off 6.11.2020) T300+D-annostelua koskevat tulokset (**taulukko 4**). Tuloksia käsitellään tarkemmin seuraavissa alaluvuissa

keskittyen erityisesti HIMALAYA-tutkimuksen T300+D vs. sorafenibi -hoitohaarojen vertailuun.

**Taulukko 4.** Yhteenveto keskeisistä HIMALAYA- ja Study 22 -tutkimusten tuloksista (data cut-off 27.8.2021) (19,20). Study 22 -tutkimuksen tuloksista taulukkoon on sisällytetty vain valmisteyhteenvettoa vastaava annostus.

	HIMALAYA-tutkimus			Study 22
	T300+D (n = 393)	D (n = 389)	S (n = 389)	T300+D (n = 75)
<b>Elossaoloaika (OS)</b>				
Kuolleiden määrä, n (%)	262 (66,7)	280 (72,0)	293 (75,3)	49 (65,3)
OS-mediaani, kuukautta (95 % LV) <sup>a</sup>	16,43 (14,2–19,6)	16,56 (14,1–19,1)	13,77 (12,3–16,1)	17,05 (10,6–22,8)
12 kuukauden elossaolo-osuus, % <sup>a</sup>	60,2	59,3	56,2	57,6
18 kuukauden elossaolo-osuus, % <sup>a</sup>	48,7	47,4	41,5	47,8
24 kuukauden elossaolo-osuus, % <sup>a</sup>	40,5	39,6	32,6	38,3
36 kuukauden elossaolo-osuus, % <sup>a</sup>	30,7	24,7	20,2	NA
<b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)</b>				
PFS-tapahtumia, n (%)	335 (85,2)	345 (88,7)	327 (84,1)	NA
PFS-mediaani, kuukautta (95 % LV)	3,78 (3,7–5,3)	3,65 (3,2–3,8)	4,07 (3,8–5,5)	2,17 (1,9–5,4)
<b>Objektiivinen vasteosuus (ORR)</b>				
Hoitovaste saavutettu, n (%)	79 (20,1)	66 (17,0)	20 (5,1)	18 (24,0)
Täydellinen vaste, n (%)	12 (3,1)	6 (1,5)	0 (0)	1 (1,3)
Osittainen vaste, n (%)	67 (17,0)	60 (15,4)	20 (5,1)	17 (22,7)
Ei vastetta, n (%)	314 (79,9)	323 (83,0)	369 (94,9)	57 (76,0)
Stabiili tauti, n (%)	157 (39,9)	147 (37,8)	216 (55,5)	NA
Edennyt tauti, n (%)	141 (35,9)	160 (41,1)	118 (30,3)	NA
Ei arvioitavissa, n (%)	16 (4,1)	16 (4,1)	35 (9,0)	NA
<b>Vasteen kehittyminen (TTR) ja kesto (DoR)</b>				
Vasteen keston mediaani, kuukautta	22,34	16,82	18,43	18,43
Vasteen kehittymisen mediaani, kuukautta	2,17	2,09	3,78	2,28
6 kuukauden vasteosuus, %	82,3	81,8	78,9	71,8
12 kuukauden vasteosuus, %	65,8	57,8	63,2	64,6

<sup>a</sup>Laskettu Kaplan-Meier-analyysin pohjalta.

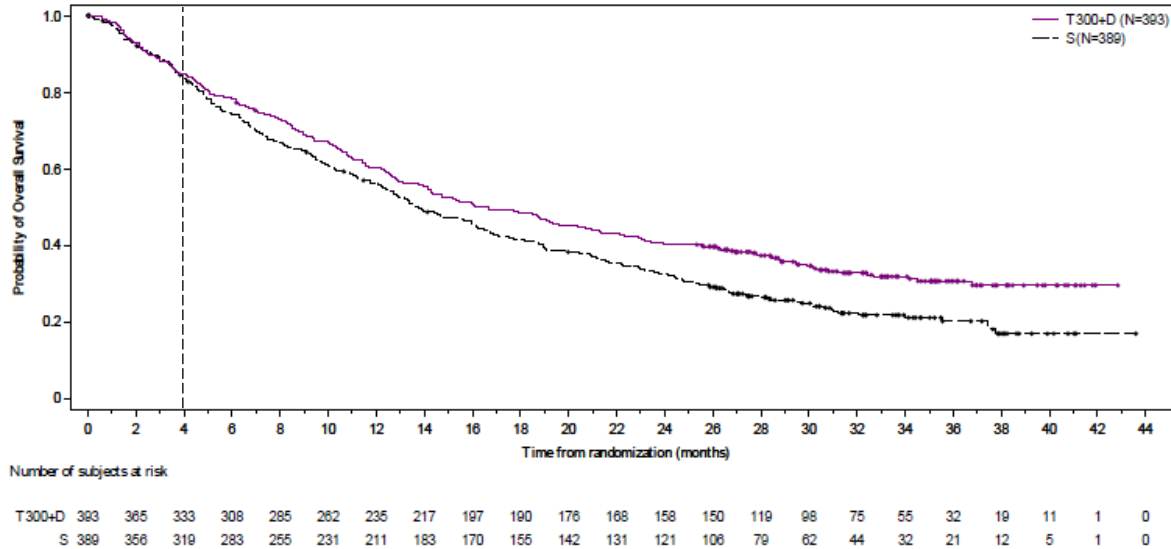
**T300+D:** tremelimumabi+durvalumabi, **D:** durvalumabi, **S:** sorafenibi, **LV:** luottamusväli, **NA:** ei saatavilla

### 3.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

HIMALAYA-tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli tutkijan arvioima kokonaiselossaoloaika (OS), jota vertailtiin T300+D- ja S-hoitohaarojen välillä. HIMALAYA-

tutkimuksen lopullisena tiedonkeruupäivänä (data cut-off 27.8.2021) T300+D-haarassa oli tapahtunut 262 (66,7 %) kuolemaa ja sorafenibihaarassa vastaava luku oli 293 (75,3 %). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, kun T300+D-haaran kokonaiselossaoloajan mediaani oli tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi (2,7 kuukautta) pidempi sorafenibihaaraan verrattuna (HR: 0,78; 95 %:n LV 0,66–0,92).

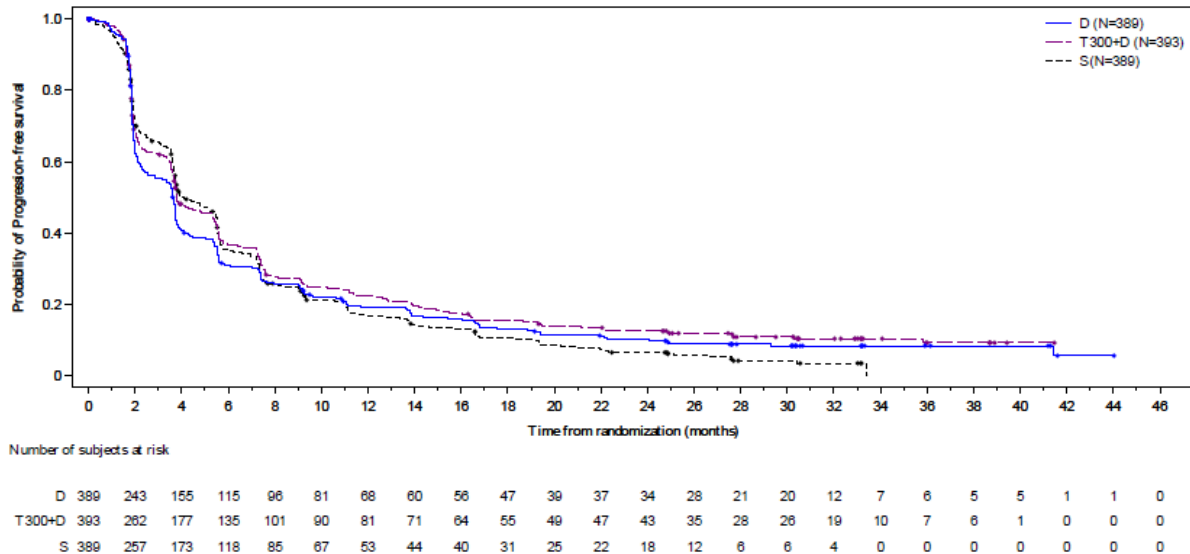
Kaplan-Meier-kuvaajassa kokonaiselossaolon käyrät alkoivat erkaantua toisistaan neljän kuukauden kohdalla ja kokonaiselossaoloajan piteneminen jatkui seurannan ajan (**kuvio 2**). Näiden pitkäaikaishyötyjen osuus on nähtävissä myös korkeampana elossaolevien osuutena **taulukossa 4**. (19)



**Kuvio 2.** HIMALAYA-tutkimuksen OS-tulokset potilailla arvioitavaa hoitoa (T300+D) sekä vertailuhitoa (S) saaneilla potilailla Kaplan-Meier-käyrillä kuvattuna (19). **T300+D:** tremelimumabi 300 mg + durvalumabi, **S:** sorafenibi

### 3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Toissijaisena lopputulosmuuttujana HIMALAYA-tutkimuksessa oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Tämän lopputulosmuuttujan osalta on huomioitavaa, että sen analyyseissä monitestauksen vaikutuksia p-arvoon ei kontrolloitu. Kaplan-Meier-estimaatti elossaoloajasta ennen taudin etenemistä oli samankaltainen kummassakin tutkimushaarassa (**kuvio 3**). T300+D-haarassa PFS-mediaani oli 0,3 kk lyhyempi kuin sorafenibihaarassa (3,8 kk vs. 4,1 kk) (HR: 0,90; 95 %:n LV: 0,77–1,05).



**Kuvio 3.** HIMALAYA-tutkimuksen PFS-tulokset potilailla arvioitavaa hoitoa (T300+D) sekä vertailuhoitoa (S ja D) saaneilla potilailla Kaplan-Meier-käyrillä kuvattuna (19). **D:** durvalumabi, **T300+D:** tremelimumabi 300 mg + durvalumabi, **S:** sorafenibi (vertailuhoito)

### 3.2.3 Objektiivinen vasteisuus (ORR)

Objektiivinen vasteisuus (objective response rate, ORR) määriteltiin RECIST 1.1-kriteerien mukaan sekä täydelliselle että osittaiselle vasteelle. Kokonaisuudessaan objektiivisen vasteen osuus oli merkittävästi korkeampi T300+D-haarassa (20,1 %) verrattuna sorafenibihaaraan (5,1 %) lopullisessa analyysissä (OR: 4,69; 95 %:n LV 2,85–8,94). Täydellisiä hoitovasteita todettiin T300+D-haarassa 3,1 %:lla potilaista, kun taas sorafenibihaarassa kukaan potilaista ei saavuttanut täydellistä hoitovastetta. Myös osittaisen vasteen osalta suhteellinen määrä oli korkeampi T300+D-haarassa (17,0 %) verrattuna sorafenibihaaraan (5,1 %). Muita hoitovasteosuuteen liittyviä arvoja on kuvattu **taulukossa 4**.

### 3.2.4 Vasteen kehittyminen (TTR) ja kesto (DoR)

HIMALAYA-tutkimuksessa arvioitiin toissijaisena lopputulosmuuttujana myös vasteen kehittymiseen kulunutta aikaa (time to response, TTR) sekä kehittyneen vasteen kestoa (duration of response, DoR) T300+D- ja sorafenibihaaroissa. Vasteen kesto määritettiin aikana ensimmäisestä täydellisestä tai osittaisesta vasteesta taudin etenemiseen, kuolemaan tai viimeisimpään RECIST1.1 -kriteerien mukaiseen arvioon potilailla, joiden tauti ei ole edennyt.

Täydellisen tai osittaisen vasteen saavuttaneilla tulokset olivat suotuisampia T300+D-haarassa sorafenibihaaraan verrattuna. T300+D-haarassa potilaiden vasteen kehittymiseen kului keskimäärin 2,2 kuukautta, mikä on vähemmän kuin sorafenibihaarassa, jossa vaste kehittyi keskimäärin 3,8 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Vasteen keston mediaani oli myös pidempi T300+D-haarassa (22,3 kuukautta) verrattuna sorafenibihaaraan (18,4 kuukautta).

### 3.2.5 Elämänlaatu

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin HIMALAYA-tutkimuksessa EORTC-QLQ-C30<sup>2</sup>-mittarilla ja erityisesti maksasolusyöpään keskittyvällä 18-kohtaisella EORTC-QLQ-HCC18-mittarilla. Tuloksia tarkasteltiin toisesta hoitosyklistä alkaen tutkimuksen hoitoaiepopulaation (ITT-populaation) potilailla, jotka saivat T300+D- (n = 393) tai sorafenibihoitoa (n = 389). Lisäksi arvioitiin myös potilaan raportoimia tuloksia, joita kerättiin EQ-5D-5L<sup>3</sup>-, PRO-CTCAE<sup>4</sup>- ja PGIC<sup>5</sup>-mittareilla.

EORTC-QLQ-C30- ja EORTC-QLQ-HCC18-mittareiden tuloksia on raportoitu EPAR:n (19) lisäksi tässä vaiheessa vain kansainvälisessä konferenssissa (22). Tulosten mukaan lähtötilanteet olivat pääosin samanlaisia tutkimushaaroissa, mutta T300+D-hoito johti myöhäisempään yleisvoimien heikkenemiseen kaikilla asteikon arvoilla mitattuna verrattuna sorafenibihoitoon. Lisäksi oli viitteitä siitä, että T300+D-hoito paransi suorituskykyä ja vähensi oiretaakkaa lähtötilanteeseen verrattuna (**liitteet 4 ja 5**). Muutokset olivat kuitenkin pienempiä kuin asteikoille määritetyt merkitsevinä pidettävät absoluuttiset muutokset ( $\geq 10$  yksikköä), joten niitä ei voida pitää kliinisesti merkitsevinä.

Potilaan raportoimissa tuloksissa havaittiin T300+D-hoidolla olevan hienoisia positiivisia vaikutuksia sorafenibi-hoitoon verrattuna. EQ-5D-5L-kyselyn mukaan T300+D-haaran potilaat raportoivat hieman parempia elämänlaadun keskiarvoja verrattuna sorafenibihaaraan. PRO-CTCAE-kyselyn tulosten mukaan T300+D-hoidon siedettävyysongelmat ja hoidosta aiheutuneet oireet häittäsivät päivittäisiä aktiviteetteja vähemmän kuin sorafenibihoitoon aiheuttamat oireet. PGIC-kysely toteutettiin hoidon jatkuttua 24 ja 72 viikkoa, ja sen mukaan suurempi osa potilaista T300+D-haarassa arvioi hoidon tehon paremmaksi verrattuna sorafenibihaaraan potilaisiin. Avoin tutkimusasetelma saattaa kuitenkin vaikuttaa tulosten tulkintaan sillä potilaiden itse raportoimien lopputulosmuuttujien monivertailua ei ollut huomioitu analyysissä, eikä tuloksista voida näin ollen tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

## 3.3 Alaryhmäanalyysit

HIMALAYA-tutkimuksen OS-tulosten alaryhmäanalyysijä koko ITT-populaatiossa on esitetty hoitohaaroittain (T300+D-haara vs. S-haara) **liitteessä 6** (data cut-off 27.8.2021). Analyysin ennalta määritellyt alaryhmät raportoitiin muun muassa iän, sukupuolen, asuinalueen, virusetiologian, ECOG- ja BCLC-arvojen ja muiden maksasolusyöpään piirteisiin liittyvien muuttujien vaikutuksen mukaan. EMA:n arviointiraportissa (EPAR) todetaan T300+D-hoitohaaran OS-hyödyn säilyvän tärkeissä alaryhmissä kuten  $\geq 65$ -vuotiailla, HBV-tautia tai muista syistä johtuvaa maksatautia sairastavilla, ECOG-suorituskyvyillä 0 tai 1, ei-makrovaskulaarisessa invaasiossa (MVI), lähtötilanteessa kohonneessa alfafetoproteiini-pitoisuudessa ( $\geq 400$  ng/ml) sekä BCLC-vaiheessa C (19).

T300+D-hoitohaaran OS-hyöty ei näyttänyt säilyvän naisilla tai C-hepatiitti-infektiopotilailla. Naissukupuolen alaryhmäanalyysin tulosta heikensi potilaiden pieni määrä (alle 100 per

---

<sup>2</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - Core 30

<sup>3</sup> EuroQol Group 5 dimension 5-level

<sup>4</sup> National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events

<sup>5</sup> Patients' Global Impression of Change

tutkimushaara). C-hepatiitti-alaryhmässä OS-hyötyä ei todettu johtuen lähtötilanteen ennusteellisten muuttujien eroavuuksista (15,4 kk vs. 17,1 kk; HR 1,06; 95 %:n LV 0,76–1,49). Korjaamalla muuttujat osituksen mukaisesti nähtiin OS-hyötyä T300+D-hoidon kaikissa alaryhmissä (stratified Cox proportional hazards model: HR < 1).

Alaryhmäanalyysin tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

### 3.4 Turvallisuus

T300+D-yhdistelmähoidon turvallisuusprofiiliin arviointi perustuu HIMALAYA-tutkimuksen lopulliseen analyysiin (data cut-off 27.8.2021). Turvallisuuspopulaatio koostui HIMALAYA-tutkimuksen T300+D- (n = 388) ja sorafenibi-hoitoa (n = 374) saaneista potilaista, joita hoidettiin valmisteyhteenvetojen mukaisilla hoitoannoksilla. Tämän lisäksi pienelle osalle (n = 30) T300+D-hoitoa saaneista potilaista annettiin tutkimussuunnitelman mukaisesti uusi 300 mg annos tremelimumabia kuudennen hoitosyklin jälkeen, sillä heillä oli todettu hoitovaste ja hoitokuntoisuuskriteerit täytyivät, mutta heillä havaittiin merkkejä syövän etenemisestä. Hoidon keston keskiarvo oli T300+D-haarassa 10,1 kuukautta (vaihteluväli 0,4–42,6 kk) ja sorafenibillä 7,2 kuukautta (0,1–38,6 kk). Yhteenveto HIMALAYA-tutkimuksen haittatapahtumista T300+D- ja sorafenibihaaroissa on esitetty **taulukossa 5**.

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita havaittiin enemmän T300+D-haarassa kuin sorafenibihaarassa, olivat ihottuma (22 % vs. 14 %), kutina (23 % vs. 6 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (12 % vs. 4 %) ja unettomuus (10 % vs. 4 %). Vastaavasti sorafenibihaarassa havaittiin enemmän ripulia (45 % vs. 27 %), vatsakipua (17 % vs. 12 %), kohonnutta verenpainetta (18 % vs. 6 %), käsijalkaoireyhtymää (palmoplantaarinen erytrodysestesia, PPES) (47 % vs. < 1 %) ja hiustenlähtöä (14 % vs. < 1 %). Tarkemmat tiedot yleisimmistä haittatapahtumista löytyvät **liitteestä 7**. (19)



**Taulukko 5.** Yhteenveto HIMALAYA-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (19,20).

	<b>T300+D (n = 388) n (% potilaista)</b>	<b>S (n = 374) n (% potilaista)</b>
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	378 (97,4)	357 (95,5)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	196 (50,5)	196 (52,4)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	157 (40,5)	111 (29,7)
Hoidon keskeytykseen johtanut haittatapahtuma	134 (34,5)	178 (47,6)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	53 (13,7)	63 (16,8)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	30 (7,7)	27 (7,2)
<b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	294 (75,8)	317 (84,8)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	100 (25,8)	138 (36,9)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	68 (17,5)	35 (9,4)
Hoidon keskeytykseen johtanut haittatapahtuma	83 (21,4)	144 (47,6)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	32 (8,2)	41 (11,0)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	9 (2,3)	3 (0,8)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

**T300+D:** tremelimumabi 300 mg + durvalumabi, **S:** sorafenibi, **SAE** (serious adverse event): Vakava haittatapahtuma: haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

### 3.4.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin T300+D-haarassa 76 %:lla potilaista ja sorafenibihaarassa 85 %:lla potilaista. T300+D-haarassa tavallisimmat, sorafenibihoitoa enemmän ilmenevät hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat ihottuma (T300+D: 20 % vs. S: 12 %), kutina (17 % vs. 6 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (11 % vs. 2 %). Sorafenibihaarassa sen sijaan esiintyi T300+D-haaraa yleisemmin hoitoon liittyvistä haittatapahtumista ripulia (S: 39 % vs. T300+D: 17 %), väsymystä (15 % vs. 8 %), ruokahalun laskua (12 % vs. 5 %), kohonnutta verenpainetta (15 % vs. < 1 %), käsijalkaoireyhtymää (44 % vs. < 1 %) ja hiusten lähtöä (13 % vs. < 1 %). Tavallisimmat hoitoon liittyvät haittatapahtumat kehittyivät pääsääntöisesti ensimmäisen 90 päivän aikana hoidon aloituksesta. (19)

### 3.4.2 Hoidon keskeytykseen, annoksen vähennykseen ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

Hoidon keskeytykseen johtavia haittatapahtumia oli vähemmän T300+D-hoitohaarassa kuin sorafenibi-hoitohaarassa (34,5 % vs. 47,6 %). T300+D-hoitohaarassa yleisimmät hoidon viivästymiseen johtaneet haittatapahtumat olivat ripuli ja kohonneet maksaentsyymien arvot. (19)

T300+D-hoitohaaran osalta annoksen vähennyksiä ei tapahtunut lainkaan, sillä vähennykset sallittiin vain, mikäli potilaan paino oli alle 30 kg. Sorafenibi-hoitohaaran osalta annosta vähennettiin noin puolella potilaista (183 potilasta; 49 % potilaista) ja suurimmalla osalla syynä oli haittatapahtuma (162 potilasta; 43 %).

Hoidon lopettamiseen johtavia haittatapahtumia oli T300+D- ja sorafenibi-hoitohaaroissa noin joka kuudennella (13,7 % vs. 16,8 %). T300+D-hoitohaarassa yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat olivat kohonneet maksaentsyymien arvot ja ripuli.

### 3.4.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

HIMALAYA-tutkimuksessa kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin T300+D-haarassa 30 (7,7 %) potilaalla ja sorafenibihaarassa 27 (7,2 %) potilaalla. Näistä todennäköisesti hoitoon liittyviä oli T300+D-haarassa yhdeksän (2,3 %) ja sorafenibihaarassa kolme (0,8 %). Hoitoon liittyvien kuolemien syynä oli T300+D-haarassa immuunivälitteinen hepatiitti (n = 2; 0,5 %) sekä myastenia gravis, tarkemmin määrittelemätön hermoston sairaus, sydänlihastulehdus, akuutti hengitysvajausoireyhtymä, keuhkotulehdus (pneumoniitti), maksan vajaatoiminta ja hepatiitti (kukin n = 1). Sorafenibihaarassa kuolemien syynä olivat aivoverenvuoto, maksan vajaatoiminta ja verenvuoto virtsaan (kukin n = 1; 0,3 %). (19)

### 3.4.4 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Vakavia haittatapahtumia havaittiin T300+D-haarassa 157 (40,5 %) potilaalla ja sorafenibihaarassa 111 (29,7 %) potilaalla. Yleisimmät vakavat haittatapahtumat liittyivät molemmissa tutkimushaaroissa ruoansulatuskanavan ongelmiin ja tulehduksiin. Näistä yleisimpinä oireina olivat ripuli (T300+D: 2,3 % ja S: 1,6 %), verenmyrkytys (2,1 % ja 0 %) ja keuhkokuume (1,8 % ja 2,1 %).

### 3.4.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena olivat immuunivälitteiset haittatapahtumat, joita ilmeni T300+D-haarassa 142 (36,6 %) potilaalla ja 28 (7,5 %) sorafenibihaaran potilaalla. Näistä 40 (10,3 %) ja neljä (1,1 %) luokiteltiin vastaavasti vakaviksi haittatapahtumiksi. T300+D-haarassa immunologiset haittatapahtumat aiheuttivat kuuden (1,5 %) potilaan menehtymisen. Kuitenkin T300+D-haarassa vain 22 (5,7 %) tapauksessa immunologinen haittatapahtuma aiheutti hoidon lopettamisen. Sorafenibihaarassa vastaava luku oli kuusi (1,6 %) potilasta.

Hoidon aikana kehittyneiden tremelimumabiin ja durvalumabiin kohdistuvien vasta-aineiden ilmaantuvuus ja esiintyvyys oli matalaa tasoa. Vasta-aineiden kehittymisellä ei ollut vaikutusta T300+D-hoidon tehoon eikä objektiivisiin hoitovasteisiin.

## 3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia tremelimumabin tehosta maksasolusyövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 8**. Tietokannasta tunnistettiin yhdeksän sellaista meneillään olevaa tutkimusta tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon tehosta keskivaiheen tai edenneen maksasolusyövän hoidossa, jossa tremelimumabi-durvalumabi oli mukana yhdistelmähoitojen hoitovaihtoehtoissa.

Meneillään olevista tutkimuksista kahdessa tutkitaan pelkkää tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa ([NCT05557838](#) ja [NCT05883644](#)). Sen sijaan suurimmassa osassa tutkimuksista yhdistelmähoitoon on liitetty jokin muu hoito kuten maksansisäinen kemoembolisaatio (TACE), radioembolisaatio (SIRT) tai ulkoinen sädehoito ([NCT03937830](#), [NCT04522544](#) ja [NCT04988945](#)). Näistä ensimmäisessä tutkimuksessa yhdistelmähoidossa on mukana myös bevasitsumabi. Lisäksi meneillään on laajempi tutkimus ([NCT03539822](#)), jossa tutkitaan tremelimumabin, durvalumabin ja kabotsantinibin yhdistelmähoidon vaikutusta useaan eri syöpään (maksasolusyöpä, mahalaukun syöpä, ruokatorven syöpä tai kolorektaalisyöpä). Tutkimuksista on odotettavissa tuloksia lähivuosina (tiedonkeruu päättyy ensisijaisen lopputulosmuuttujan osalta vuosina 2022–2026), mikä mahdollisesti ilmenee tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon käyttöaiheen laajennuksina.

## 3.6 Pohdinta

HIMALAYA-tutkimuksessa havaittiin tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon suotuisa vaikutus päätulosmuuttujan osalta sorafenibiin verrattuna. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaanien ero yhdistelmähoidon ja vertailuhoidon välillä oli tilastollisesti merkitsevä (16,4 kk vs. 13,8 kk; HR 0,78; 95 %:n LV 0,65–0,92). Tutkimuksen lopullinen analyysi (data cut-off 27.8.2021) toteutettiin T300+D-hoitohaaran osalta 33,2 kuukautta ja sorafenibihoitohaaran osalta 32,2 kuukautta mediaaniseurannan jälkeen. Tutkimuksen tuloksia voidaan pitää kypsinä. Kaplan-Meier-käyrät erkanivat neljän kuukauden kohdalla ja pysyivät toisistaan erillään tarkasteluajan loppuun asti. Myyntiluvan haltija toimitti arvioinnin aikana päivitettyt seurantatulokset (seuranta-ajan mediaani T300+D:lla 49,1 kk vs. sorafenibillä 47,3 kk), joiden mukaan yhdistelmähoitoa saaneista potilaista merkittävästi suurempi osa (25 % vs. 15 %) oli elossa neljän vuoden kohdalla vertailuhoitoon verrattuna (23).

HIMALAYA-tutkimuksella oli useita kokonaiselossaoloaikaan (OS) liittyviä tavoitteita:

- OS-superioriteetti: T300+D vs. sorafenibi
- OS-noninferioriteetti: durvalumabi vs. sorafenibi
- OS-superioriteetti: durvalumabi vs. sorafenibi
- 36-kuukauden OS-osuus: T300+D vs. sorafenibi.

Tässä arvioinnissa keskityttiin tarkastelemaan pelkästään T300+D-annostelun tehoa verrattuna yleisimpään vertailuhoitoon, sorafenibiin. HIMALAYA-tutkimuksen tutkimusasetelma mahdollisti kuitenkin myös durvalumabin arvioinnin monoterapiana. Eksploratorisen analyysin perusteella T300+D vs. D -hoitojen välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa mediaani-OS:ssa (16,4 kk vs. 16,6 kk; HR 0,90; 95 %:n LV 0,76–1,07) (19). Myyntiluvan haltija perusteli yhdistelmähoidon käyttöä Study 22 -tutkimuksessa löydettyllä suotuisemmalla hyöty-haittasuhteella (21). Tutkimuksen tulosten mukaan yhdistelmähoidon lääkeaineiden toimintamekanismit täydentävät toisiaan, kuoleman riski

vähenee 10 %, täydellisen vasteen saa enemmän potilaita ja vasteen kesto on pidempi. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Study 22 -tutkimuksen (21) tulosten pohjalta epäselväksi jää, onko 300 mg tremelimumabin optimaalinen annostus vai olisiko sama teho, mutta parempi turvallisuusprofiili saavutettavissa jollain toisella annoksella. EMA nosti myös saman asian esille julkaisemassaan arviointiraportissa (19).

Toissijainen lopputulosmuuttuja ORR oli tutkijan arvioimana suurempi T300+D-hoitohaarassa kuin vertailuhoitohaarassa (79 vs. 20 potilasta; 20 % vs. 5 % potilaista). T300+D-hoitoa saaneista potilaista 12 (3 %) sai täydellisen vasteen (CR) kun vertailuhoidossa täydellistä vastetta ei saavuttanut yksikään potilaista. Tutkijan arvioimissa PFS-ajoissa (3,8 kk vs. 4,1 kk; HR 0,90 ja 95 %:n LV 0,77–1,05) sen sijaan ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa yhdistelmähoidon ja vertailuhoidon välillä. ORR- ja PFS-tuloksiin liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta, sillä ne ovat tutkijan eivätkä itsenäisen arviointikomitean tekemiä eikä CTL-4/PD-L1-estäjien yhdistelmällä hoidetun maksasolusyövän sairauden pseudoprogressiosta ole tarkkaa tietoa. Tutkijan arvio perustui RECIST v1.1-kriteereihin, joihin ei kuulunut pakollisena osana sairauden etenemisen toteaminen eikä sitä siten tehty tutkimuksessa.

HIMALAYA-tutkimusta edeltävän Study 22 -tutkimuksen ensisijaisena lopputulosmuuttujana oli tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon turvallisuus ja siedettävyys ja vasta toissijaisena lopputulosmuuttujana sen teho. Näin ollen tutkimusasetelmassa ei ollut selkeää standardihoitoa (kuten sorafenibi) vertailuhoitona, ja tutkimuksesta saadut tehotulokset ovat lähinnä suuntaa antavia. Toisin kuin HIMALAYA-tutkimuksessa, jossa suljettiin pois aiemmin tutkittavia lääkkeitä saaneet potilaat, Study 22 -tutkimuksessa T300+D-hoitoa saaneista potilaista 55 (73 %) oli todellisuudessa toisen linjan potilaita, sillä heitä oli aiemmin hoidettu jo sorafenibillä. Tutkimusasetelman ja potilaspopulaation epävarmuudesta huolimatta saadut tulokset arvioitavan hoidon teholle olivat samansuuntaisia kuin HIMALAYA-tutkimuksessa. Lopullisessa analyysissä kokonaisuolosuhteiden (OS) mediaani oli 17,1 kuukautta, objektiivinen vasteosuus (ORR) oli 24 % (sorafenibiä saaneilla 55 potilaalla 20 %) ja vasteen kesto 18,4 kuukautta T300+D-hoitohaaraa saaneilla potilailla (n = 75).

Terveysteen liittyvässä elämänlaadussa ei ollut kliinisesti merkitseviä muutoksia T300+D vs. S-hoitohaarojen välillä EORTC-QLQ-C30- ja EORTC-QLQ-HCC18-mittareilla mitattaessa. Potilaan raportoimissa tuloksissa havaittiin T300+D-hoidon suotuisa vaikutus hoidon siedettävyysnä ja potilaan kokemana tehona EQ-5D-5L-, PRO-CTCAE- ja PGIC-mittareilla mitattuna. Avoin tutkimusasetelma saattaa kuitenkin vaikuttaa tulosten tulkintaan, eikä elämänlaatuun liittyvistä tuloksista voida näin ollen tehdä luotettavia kliinisiä johtopäätöksiä.

Alaryhmäanalyysien perusteella T300+D-hoitohaaran OS-hyöty säilyy tärkeissä alaryhmissä kuten  $\geq 65$ -vuotiailla, HBV:stä tai muista syistä johtuvasta maksataudista, ECOG-suorituskykyluokissa 0 tai 1, ei-makrovaskulaarisessa invaasiossa (MVI), lähtötilanteessa kohonneessa alfafetoproteiini-pitoisuudessa ( $\geq 400$  ng/ml) sekä BCLC-vaiheessa C (19). Alaryhmäanalyysin tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin jokin haittatapahtuma ja noin joka toisella potilaalla ilmeni haitta-asteen 3 tai 4 haittatapahtuma. Hoidon aikana ilmenneitä (41 % vs. 30 %) ja hoitoon liittyviä (18 % vs. 9 %) vakavia haittatapahtumia (SAE) havaittiin yhdistelmähoidohaarassa hieman enemmän kuin vertailuhoidohaarassa. Sen sijaan vertailuhoidohaarassa ilmeni hieman enemmän hoidon keskeytykseen liittyviä haittatapahtumia kuin arvioitavalla hoidolla. Muiden haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen kummassakin hoitohaarassa.

Fimean kliinisen asiantuntijan käsityksen mukaan kombinaatioimmunoterapian haitat ovat jo tunnettuja aiemmista syöpähoidoista. HCC-potilailla haittoja tulee jonkin verran enemmän kuin esimerkiksi nivolumabi-ipilimumabi-hoidossa munuaissyöpäpotilailla (24), mutta ero ei ole suuri (kaikki haitat 97 % vs. 93 %, haitta-asteen 3–4 haitat 51 % vs. 46 %).

Yhdistelmäimmunoterapiahoitoja on käytetty jo vuosia, joten syöpälääkärit ovat tottuneet haittojen havaitsemiseen ja hoitoon. Yhdistelmähoito myös tuottaa muuten harvinaisia täydellisiä vasteita pienelle osalle potilaista. Potilaiden kokonaisennusteen kannalta tärkeitä ovat lisääntynyt vasteen saaneiden määrä sekä pidentynyt vasteen kesto verrattuna sorafenibiin. Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-hoidolla vasteiden määrä on suurempi, mutta T300+D-hoidolla nähdään pitkäaikaishyötyjiä. Hoidoilla on eri kontraindikaatiot, mikä jakaa potilaita eri hoitovalikoimiin.

Meneillään on useita edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoitojen tutkimuksia, joissa tremelimumabi-durvalumabi on mukana yhdistelmähoitojen hoitovaihtoehtoissa. Tutkimuksista on odotettavissa tuloksia lähivuosina, mikä mahdollisesti ilmenee tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitojen käyttöaiheen laajenuksina.

## 4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa T300+D-hoitoa verrataan sorafenibi- ja lenvatinibi-hoitoihin sekä atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoitoon (A+B). Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**.

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 6**.

**Taulukko 6.** Yhteenvedo myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Ensilinjan hoito aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä. Potilaiden ominaispiirteet (HIMALAYA-tutkimukseen perustuen): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikä: 63,1 vuotta</li> <li>• Paino: 70,9 kg</li> <li>• Pituus: 167,7 cm</li> <li>• Miehiä: 83,7 %</li> </ul>
Arvioitava lääkehoito	T300+D (Tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoito)
Vertailuhoito	Sorafenibi (suora vertailu) Lenvatinibi (kaltaistettu epäsuora vertailu) A+B (Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito) (kaltaistettu epäsuora vertailu)
Lopputulokset	Kustannukset (€) Elinvuodet (LY) Laatupainotettu elinvuosi (QALY)
<b>Menetelmät</b>	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannus-utiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	35 vuotta
Syklin pituus	Yksi viikko (7 päivää)
Arvioitavan hoidon tulosten ekstrapolointi	T300+D (tremelimumabi + durvalumabi) <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIMALAYA-tutkimuksen tuloksiin sovitettut jakaumat</li> </ul>
Vertailuhoitojen tulosten ekstrapolointi	Sorafenibi <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIMALAYA-tutkimuksen tuloksiin sovitettut jakaumat</li> </ul> Lenvatinibi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perustuu kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun</li> </ul> A+B (Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perustuu kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun</li> </ul>
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen herkkyysanalyysi Deterministinen yksisuuntainen herkkyysanalyysi Skenaarioanalyysit

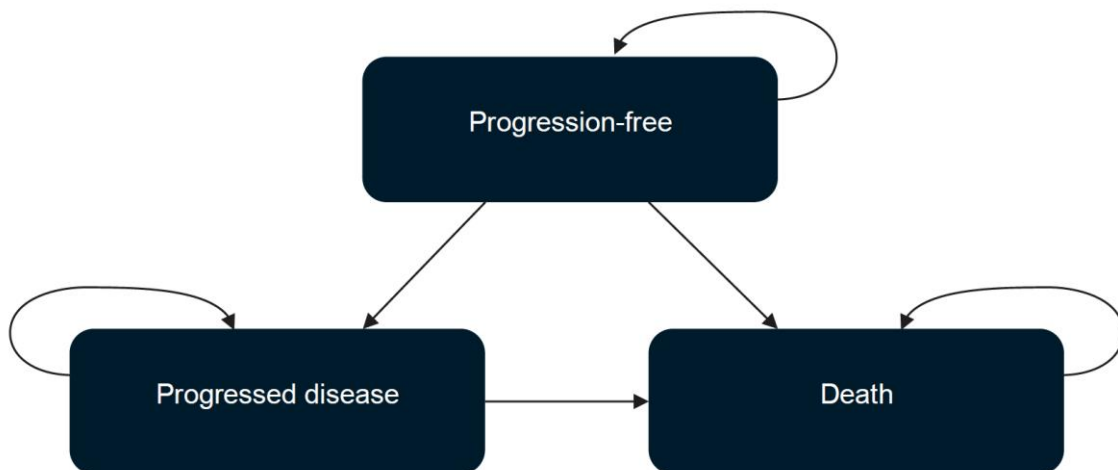
#### 4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmiosainen ositettu elinaikamalli (partitioned survival model) (**kuvio 4**). Kaikki potilaat aloittavat tilasta, jossa tauti ei ole edennyt (progression-free, PF), josta he siirtyivät edelleen tilaan ”edennyt tauti” (progressed disease,

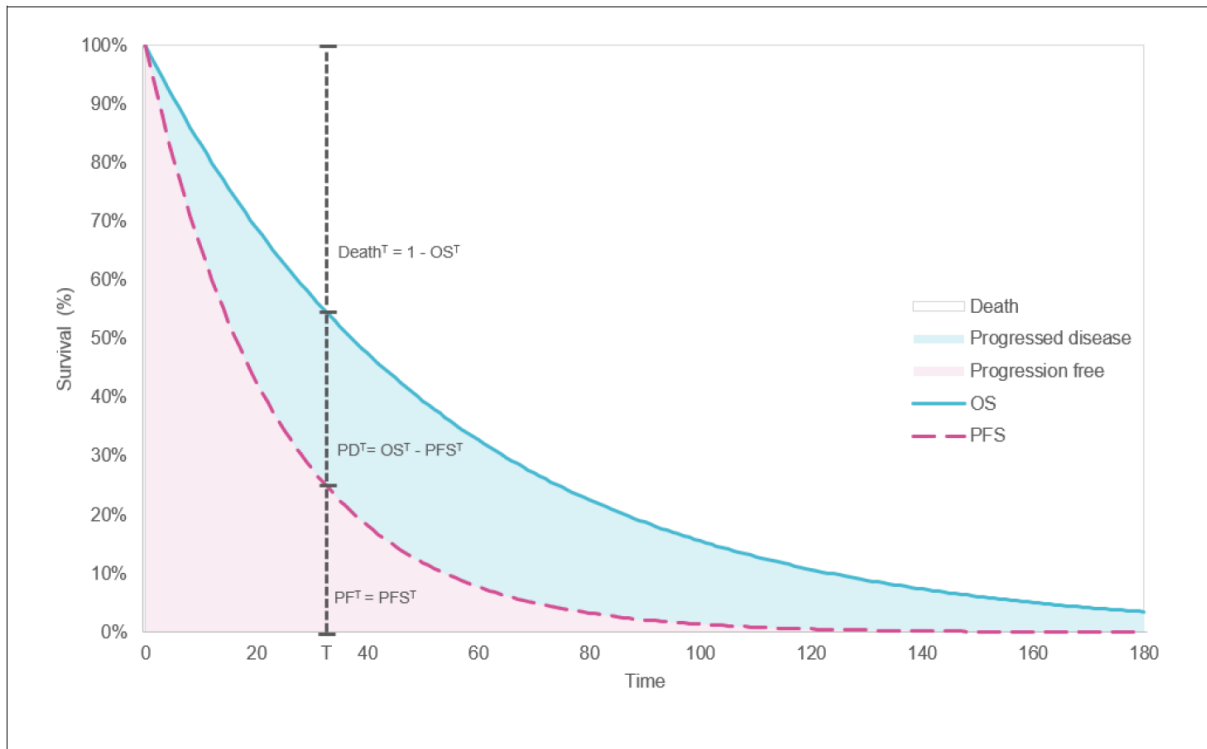


PD) tai "kuolema" (death) tilaan. Etenemättömän ja edenneen taudin tilat on jaettu mallin sisällä edelleen kahteen tilaan riippuen siitä, saiko potilas lääkitystä (on-treatment ja off-treatment). Aikaa hoidon lopettamiseen (time to treatment discontinuation, TTD) käytettiin erottamaan sitä, saiko potilas hoitoa (on- vai off-treatment) kuuluessaan PF-tilaan. Potilaan siirtymää tilaan "kuolema" mallinnettiin HIMALAYA-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa (OS) koskevien tulosten pohjalta ja tilaan "edennyt tauti" vastaavasti taudin etenemistä edeltävää elossaoloaikaa (progression free survival, PFS) koskevien tulosten pohjalta. Mallin eri tiloissa olevien potilaiden jakauman laskeminen esitetään **kuviossa 5**.

Mallin syklin pituus on yksi viikko (seitsemän päivää) ja aikahorisontti perusanalysissä oli 35 vuotta, minkä oletettiin riittävän kattamaan kaikki mallissa kertyvät relevantit kustannukset ja terveyshyödyt. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin perusanalysissä kolmen prosentin korkokannalla. Etenevät sairaudet usein vaativat useita hoitolinjoja, joten myyntiluvan haltija on huomionnut mallissaan ensimmäisen hoitolinjan jälkeiset hoidot.



**Kuvio 4.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin yksinkertaistettu rakenne.



**Kuvio 5.** Potilaan kuuluminen mallin eri tiloihin tiettyinä ajanhetkenä (T) myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallissa. **PD**: edennyt tauti (progressed disease); **PF**: tila ennen taudin etenemistä (progression-free); **PFS**: aika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); **OS**: kokonaiselossaoloaika (overall survival).

#### 4.1.2 Epäsuora vertailu

##### Tausta

HIMALAYA-tutkimuksessa on verrattu tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmää sorafenibiin suorassa vertailussa. Sen sijaan suoraa vertailutietoa lenvatinibin ja atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoidon (A+B) vaikuttavuudesta HCC:n hoidossa T300+D-hoitoon verrattuna ei ole olemassa. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle osana kustannusvaikuttavuusmallia ankkuroidun kaltaistetun epäsuoran vertailun (matching-adjusted indirect comparison, MAIC), jossa verrataan lenvatinibia ja A+B-hoittoa T300+D-hoittoon yhteisen verrokin, sorafenibin, avulla.

##### Aineisto ja menetelmät

Myyntiluvan haltija toteutti systemaattisen kirjallisuuskatsauksen arvioidakseen senhetkistä näyttöä tremelimumabin käyttöindikaation mukaisessa hoidossa. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tietoja käytettiin pohjana kaltaistetulle epäsuoralle vertailulle. Kirjallisuushaku toteutettiin 8/2020 ja päivitettiin 11/2021. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa etsittiin julkaisuja, joissa hoidetaan tämän käyttöindikaation mukaisia potilaita soveltuvilla lääkehoidoilla. Soveltuvat lääkehoidot päätettiin pohjautuen eurooppalaisiin ja yhdysvaltalaisiin hoitosuosituksiin.

Kirjallisuuskatsauksen eteneminen on eritelty tarkemmin vuokaaviossa **liitteessä 9**. Kirjallisuushaussa tunnistettiin 18 relevanttia julkaisua. Haun tuloksia kohdennettiin epäsuoran vertailun tarpeita ajatellen edelleen kattamaan kolme kliinistä koetta ("decision

set”), joissa sorafenibiä verrattiin lenvatinibiin (REFLECT-tutkimus), A+B-hoitoon (IMBrave 150-tutkimus) tai nivolumabiin (CHECKMATE 459-tutkimus). Nivolumabiin liittyviä materiaaleja ei kuitenkaan hyödynnetty arviointia varten toimitetussa kustannusvaikuttavuusmallissa, koska nivolumabilla ei ole hyväksyttyä käyttöindikaatiota HCC:n hoitoon Suomessa. Lopputulosmuuttujista tarkasteltiin kokonaiselossaoloaika (OS) ja aikaa ennen taudin etenemistä (PFS). Tarkempi listaus epäsuorassa vertailussa hyödynnetyistä julkaisuista ja vertailun verkostosta on **liitteissä 10 ja 11**.

Epäsuorassa vertailussa T300+D-hoidon vaikuttavuustiedot pohjautuivat HIMALAYA-tutkimukseen (data cut-off 27.8.2021), A+B:n IMBrave150-tutkimukseen (25) ja lenvatinibin REFLECT-tutkimukseen (26). Vertailtavien potilasjoukkojen kaltaistusta varten myyntiluvan haltija toteutti asiantuntijahaastattelun ja kohdennetun kirjallisuuskatsauksen selvittääkseen kaltaistukseen tarvittavat prognostiset ja hoidon vaikutusta muovaavat tekijät. Kaltaistusta varten selvitettävissä kovariaateissa painotettiin hoidon vaikutukseen liittyvien tekijöiden tunnistamista.

Seuraavat kovariaatit otettiin kaltaistuksessa huomioon:

- Makrovaskulaarinen invaasio
- Leviäminen maksan ulkopuolelle
- ECOG PS
- Etiologia (hepatiitti B, hepatiitti C)
- Child-Pugh-luokitus
- Albumiini-bilirubiini (ALBI) -pisteytys
- Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) -vaihe
- Alfafetoproteiini (AFP) -taso
- Alue
- Ikä
- Sukupuoli

Kaltaistaessa HIMALAYA-tutkimuksen tulokset IMBrave 150-tutkimuksen tulosten kaltaiseksi, HIMALAYA-tutkimuksen potilaspopulaatio rajautui 1 145 potilaaseen (1 171 potilaasta) sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella. Rajattu potilasjoukko uudelleenpainotettiin, jolloin efektiivinen otoskoko (effective sample size, ESS) oli 760,2 (64,9 % alkuperäisestä). Uudelleenpainotetussa potilasjoukossa oli suurempi osuus makrovaskulaarista invaasiota (macrovascular invasion, MVI), maksan ulkopuolista leviämistä (extrahepatic spread, EHS) ja hepatiitti B-tapauksia sekä pienempi osuus hepatiitti C-tapauksia verrattuna HIMALAYA-tutkimuksen alkuperäiseen populaatioon. Potilasjoukkojen ominaispiirteet on eritelty tarkemmin **liitteessä 12**.

Kaltaistaessa HIMALAYA-tutkimuksen tulokset REFLECT-tutkimuksen tulosten kaltaiseksi, HIMALAYA-tutkimuksen potilaspopulaatio rajautui 1 167 potilaaseen (1 171 potilaasta) sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella. Rajattu potilasjoukko uudelleenpainotettiin, jolloin efektiivinen otoskoko (effective sample size, ESS) oli 920,1 (78,6 % alkuperäisestä). Uudelleenpainotetussa potilasjoukossa oli suurempi osuus potilaita Aasian ja Tyynenmeren alueelta, maksan ulkopuolista leviämistä (extrahepatic spread, EHS) ja hepatiitti B-tapauksia sekä pienempi osuus hepatiitti C-tapauksia verrattuna HIMALAYA-tutkimuksen alkuperäiseen populaatioon. Potilasjoukkojen ominaispiirteet on eritelty tarkemmin **liitteissä 12 ja 13**.

Verrattaessa T300+D-hoitoa A+B-hoitoon ja lenvatinibi-hoitoon käytettiin riskitehyysuhteen laskemisessa Bucherin menetelmää.

## Tulokset

Myyntiluvan haltijan toteuttaman kaltaistetun epäsuoran vertailun tulokset verrattaessa T300+D-hoitoa ja valittuja vertailuhoitoja sorafenibiin on esitetty **taulukossa 7**. HIMALAYA-tutkimuksen alkuperäisen potilasjoukon ja kaltaistetun uudelleenpainotetun potilasjoukon tulokset eri vertailuissa olivat samankaltaiset.

**Taulukko 7.** Myyntiluvan haltijan raportoimat arvioitavan hoidon ja vertailuhoidojen kokonaiselossaoloajan (OS) ja taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) riskitiheyssuhteet (HR) verrattaessa hoitoja sorafenibiin. Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Vertailu	Kohortti	OS HR (95 %:n LV)	PFS HR (95 %:n LV)
<b>HIMALAYA</b>			
T300+D vs. sorafenibi	HIMALAYA-alkuperäinen	0,77 (0,66, 0,92)	0,89 (0,77, 1,03)
<b>IMbrave 150</b>			
T300+D vs. sorafenibi	HIMALAYA-MAIC <sup>a</sup>	0,72 (0,60, 0,87)	0,78 (0,65, 0,93)
A+B vs. sorafenibi	IMbrave 150	0,66 (0,52, 0,85)	0,45 (0,36, 0,57)
<b>REFLECT</b>			
T300+D vs. sorafenibi	HIMALAYA-MAIC <sup>b</sup>	0,73 (0,60, 0,88)	0,86 (0,73, 1,02)
Lenvatinibi vs. sorafenibi	REFLECT	0,92 (0,79, 1,06)	0,65 (0,56, 0,77) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> IMbrave 150-tutkimuksen tutkimusjoukon (n = 501) kanssa kaltaistettu HIMALAYA-tutkimusjoukko (efektiivinen otoskoko, n = 760,2).

<sup>b</sup> REFLECT-tutkimuksen tutkimusjoukon (n = 954) kanssa kaltaistettu HIMALAYA-tutkimusjoukko (efektiivinen otoskoko, n = 920,1).

<sup>c</sup> REFLECT-tutkimuksessa hoidon vaste aikaan ennen taudin etenemistä oli ilmoitettu muokatulla RECIST-kriteereillä ja RECIST 1.1-kriteereillä. Tässä raportoitu luku on RECIST 1.1-kriteerien mukainen.

**A+B:** atetsolitsumabi + bevasitsumabi; **HR:** riskitiheyssuhde; **LV:** luottamusväli; **MAIC:** kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison); **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** aika ennen taudin etenemistä; **T300+D:** tremelimumabi + durvalumabi.

Myyntiluvan haltijan toteuttaman kaltaistetun epäsuoran vertailun tulokset on eritelty **taulukossa 8**. Kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa T300+D-hoito pärjasi huomoin PFS:n suhteen verrattaessa A+B-hoitoon, kun taas OS:n suhteen ei havaittu eroa. Verrattaessa lenvatinibiin, T300+D-hoito pärjasi heikommin PFS:n suhteen, mutta OS:n suhteen paremmin.

**Taulukko 8.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman kaltaistetun epäsuoran vertailun (MAIC) tulokset kokonaiselossaoloajan (OS) ja taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) suhteen.

Vertailu	OS HR (95 %:n LV)	PFS HR (95 %:n LV)
T300+D vs. A+B	1,09 (0,80–1,48)	1,73 (1,30–2,32)
T300+D vs. lenvatinibi	0,79 (0,66–0,96)	1,32 (1,05–1,67)

**A+B:** atetsolitsumabi + bevasitsumabi; **HR:** riskitiheyssuhde; **LV:** luottamusväli; **MAIC:** kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison); **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** aika ennen taudin etenemistä; **T300+D:** tremelimumabi + durvalumabi.

### 4.1.3 Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu T300+D- ja sorafenibi-hoidon osalta HIMALAYA-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin

sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun, tilastollisten kriteerien sekä kliinisen uskottavuuden perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). Lisäksi ekstrapoloinnin uskottavuutta arvioitiin aiemmin julkaistun datan perusteella.

Lenvatinibi- ja A+B-vertailuhoitojen ekstrapolaatiokäyrät perustuvat myyntiluvan haltijan toteuttamaan kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun (matching adjusted indirect comparison, MAIC). A+B-hoidon ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla kaltaistettu riskitiheyssuhde T300+D-hoidon korjaamattomaan OS-käyrään. Lenvatinibi-hoidon ekstrapolaatio toteutettiin vastaavalla tavalla.

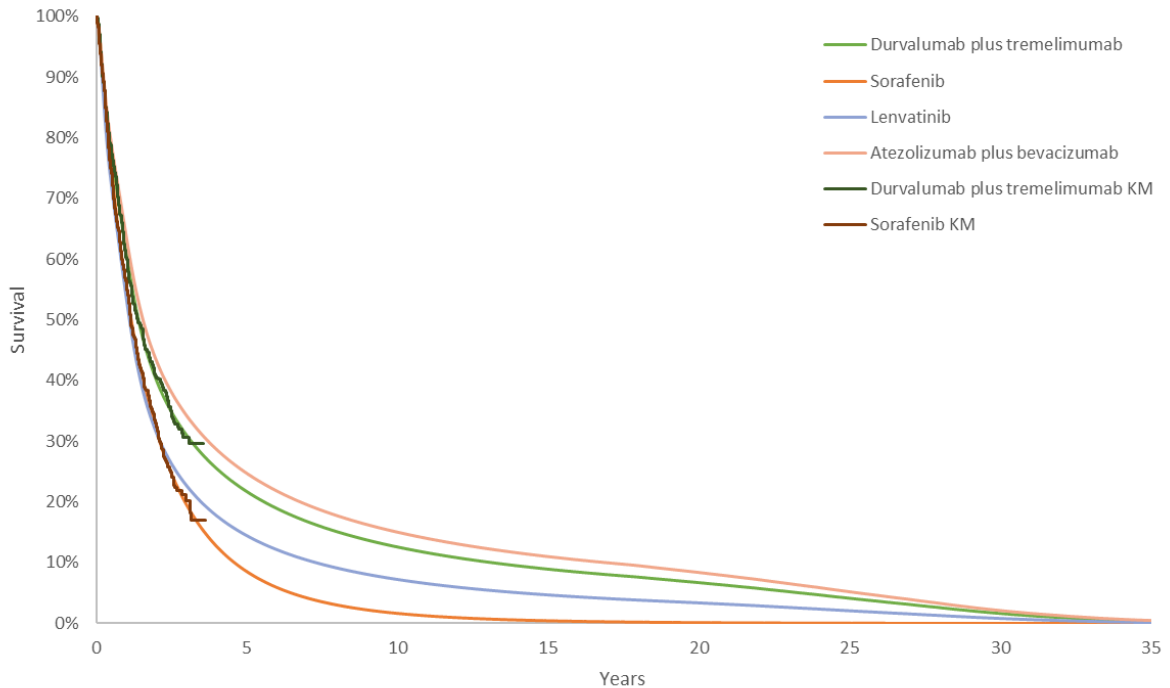
Seuraavassa esitetään tarkemmat tulokset kokonaiselossaoloajalle (OS), elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS), hoidon kestolle sekä ajalle hoidon lopettamiseen (TTD). Kunkin valitun ekstrapolaation vaihtoehdot esitetään tarkemmin **liitteessä 14**.

### Kokonaiselossaoloaika (OS)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset saatiin HIMALAYA-tutkimuksesta. Seurannan perusteella (mediaani 33,2 kk T300+D ja 32,2 kk sorafenibi) 67 % T300+D- ja 75 % sorafenibi-potilaista oli kuollut (data cut-off 27.8.2021) ITT-populaatiossa. Potilastason datan perusteella sovitettiin ekstrapolaatiojakaumat erikseen T300+D:lle ja sorafenibille.

HIMALAYA-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin useita parametrisia ja splini-jakaumia. Tilastollisesti (AIC ja BIC) parhaimman sovituksen T300+D:lle antoi log-normaali-sovite. Sorafenibille parhaimmat sovituksot antoi yleistetty gammajakauma (pienin AIC) ja eksponenttijakauma (pienin BIC). Perusanalyysiin valittiin kuitenkin kliinisesti uskottavimman pitkän ajan ennusteen perusteella T300+D:lle kolmisolmuinen sovite (3 knots curve) ja sorafenibille yleistetty gammajakauma (**kuvio 6**).

A+B-hoitohaaraa verrattiin epäsuoran vertailun (MAIC) keinoin HIMALAYA-tutkimuksen hoitoihin. Sovitekäyrä saatiin soveltamalla MAIC:n korjattua riskitiheyssuhdetta T300+D:n muokkaamattomaan OS-käyrään (**kuvio 6**). Samaa menetelmää sovellettiin lenvatinibi-hoidon ekstrapolaatioon.



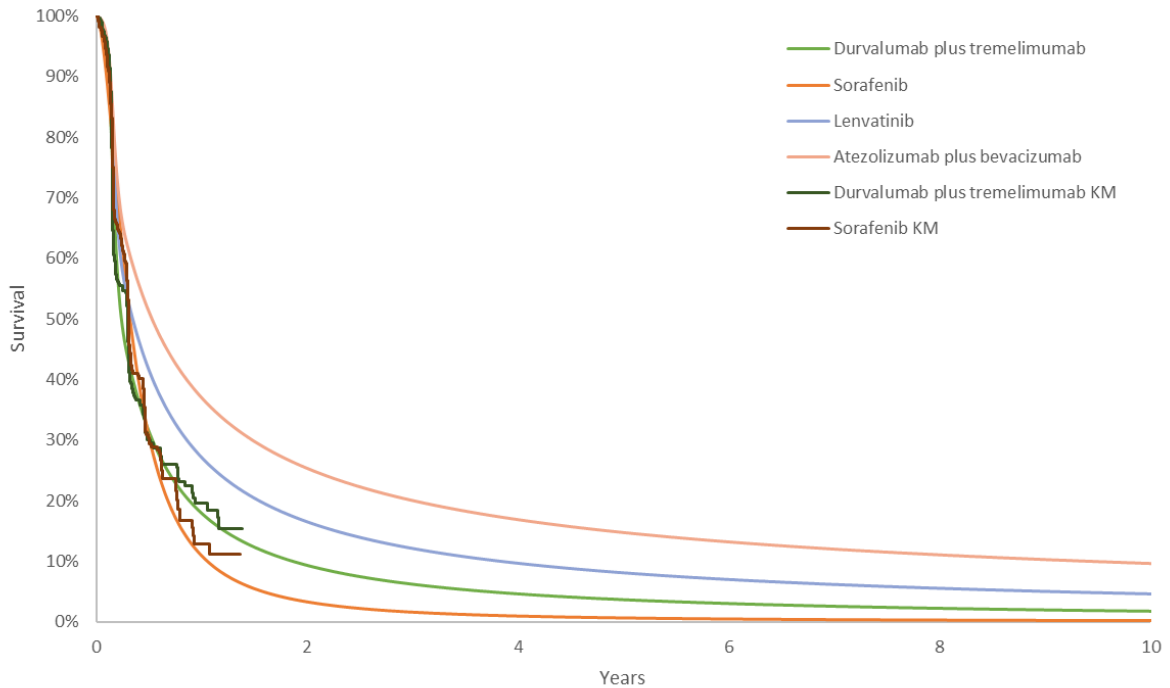
**Kuvio 6.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt kokonaiselessaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

### Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemistä edeltävää elossaoloaika (PFS) koskevat tulokset saatiin HIMALAYA-tutkimuksesta. Viimeisimmällä tarkasteluhetkellä (data cut-off 27.8.2021, PFS-seuranta-ajan mediaani 3,8 kk T300+D ja 3,8 kk sorafenibi) T300+D-haarassa 85 %:lla ja sorafenibi-haarassa 84 %:lla tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut (20).

HIMALAYA-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin useita parametrisia ja splini-jakaumia. Tilastollisesti (AIC ja BIC) parhaimman sovituksen T300+D:lle antoi kolmisolmuinen splini-sovite (Odds, 3 knots model). Sorafenibille parhaimmat sovitukset antoivat yksisolmuinen splinimalli (Odds, 1 knot model; pienin AIC) ja log-logistinen jakauma (pienin BIC). Perusanalyysiin valittiin visuaalisen tarkastelun ja OS-ekstrapolaatiovertailun jälkeen T300+D:lle kolmisolmuinen splini-sovite (Odds, 3 knots model) ja sorafenibille log-logistinen jakauma (**kuvio 7**).

A+B-hoitohaaraa verrattiin epäsuoran vertailun (MAIC) keinoin HIMALAYA-tutkimuksen hoitoihin. Sovitekäyrä saatiin soveltamalla MAIC:n korjattua riskitiheyssuhdetta T300+D:n muuttamattomaan PFS-käyrään (**kuvio 7**). Samaa menetelmää sovellettiin lenvatinibi-hoidon ekstrapolaatioon.



**Kuvio 7.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

### Hoidon kesto ja aika hoidon lopettamiseen (TTD)

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa saaneiden potilaiden hoidon kestoja koskevat tulokset saatiin HIMALAYA-tutkimuksesta. Viimeisimmällä tarkasteluhetkellä (data cut-off 27.8.2021, seuranta-ajan mediaani 33,2 kk T300+D ja 32,2 kk sorafenibi) T300+D-haarassa hoidon todellinen kesto viivästyksellä vähentäen oli kestänyt 10,1 kk (vaihteluväli 0,4–42,6 kk) ja sorafenibi-haarassa 7,2 kk (vaihteluväli 0,1–38,6 kk).

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä aika hoidon lopettamiseen (TTD) perustuu TTD-dataan T300+D- ja sorafenibi-hoitosten suhteen eikä muita lopettamiskeinoja ole.

Arvioitavaa hoitoa ja vertailuhoitoa saaneiden potilaiden hoidon lopettamiseen kuluva aika (TTD) koskevat tulokset saatiin HIMALAYA-tutkimuksesta. HIMALAYA-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin useita parametrisia ja splini-jakaumia. Tilastollisesti (AIC ja BIC) parhaimman sovituksen T300+D:lle antoi yksisolmuinen splini-sovite (Normal, 1 knot model) ja sorafenibille log-normaali jakauma. Perusanalyysiin valittiin T300+D:lle Weibull-jakauma ja sorafenibille log-normaali jakauma (**kuvio 8**).

A+B- ja lenvatinibi-hoitoharjojen aika hoidon lopettamiseen oletettiin olevan yhtä suuri kuin hoitoharjojen vastaava PFS-käyrä (**kuvio 8**).



**Kuvio 8.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt TTD-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

#### 4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin kaikki vähintään haitta-asteen kolme haittatapahtumat, joita HIMALAYA-tutkimuksessa ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista kummassa tahansa hoitohaarassa. Lenvatinibin ja A+B:n osalta sovellettiin samaa kriteeristöä niitä vastaavissa kliinisissä tutkimuksissa (IMBrave 150 ja REFLECT), jolloin muodostettiin kaikkia vertailuhoitoja koskeva haittatapahtumalista. Muodostetun listan avulla arvioitiin vertailuhoitojen haittatapahtumien esiintymistodennäköisyys ja keskimääräinen kesto. A+B- ja lenvatinibi-hoitojen haittatapahtumien määrä haettiin soveltuvasta kirjallisuudesta ja NICE:n arviointiraporteista (27, 28) sekä niiden kesto oletettiin samaksi kuin HIMALAYA-tutkimuksen painotetuissa hoitohaarossa. Haittatapahtumat ja niiden esiintymisen todennäköisyydet on esitetty tarkemmin **liitteessä 15**. Perusanalyysissä oletettiin, että haittatapahtumien aiheuttama elämänlaadun tai utiliteetin heikkeneminen ilmenee utiliteettiarvoissa itsessään.

Haittatapahtumien hoidon suhteen arvioitiin, että mallissa käytetyt haitat eivät aiheuttaisi ylimääräisiä kustannuksia normaalien hoitokäyntien ulkopuolella. Malliin on kuitenkin lisätty konservatiivinen arvio, jossa haittatapahtumasta aiheutuu keskimääräinen polikliinisen lääkärikäynnin kustannus (322,79 €). Kustannukset laskettiin HIMALAYA-tutkimuksen haittatapahtumien esiintymistiheyden pohjalta. A+B- ja lenvatinibi-hoitojen haittatapahtumien esiintymistiheydet etsittiin kirjallisuudesta ja NICE:n arvioinneista (27, 28). Mallissa haittatapahtumista aiheutuva kustannus laskettiin mukaan sykleittäin jokaisen syklin alussa.

#### 4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mallissa käsiteltiin terveyden tiloihin kytketyillä utiliteeteilla. Mallinnuksessa käytetyt utiliteettiarvot on kerätty **taulukoon 9**. Terveysteen



liittyvä utiliteetti perustui EQ-5D-5L-elämänlaatumittarin tanskalaiseen arvotusjärjestelmään. A+B-hoidolle oletettiin T300+D-hoitoa vastaavat utiliteetit eri terveyden tiloissa, ja vastaavasti lenvatinibille sama kuin sorafenibillä. Haittatapahtumat, niiden esiintymisen todennäköisyydet sekä disutiliteetit on esitetty tarkemmin **liitteessä 15**.

**Taulukko 9.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mallinnuksessa käytetyt utiliteettiarvot.

Hoito	Ennen taudin etenemistä (saa hoitoa)	Ennen taudin etenemistä (ei saa hoitoa)	Edennyt tauti (saa hoitoa)	Edennyt tauti (ei saa hoitoa)
T300+D	0,902	0,844	0,902	0,844
Sorafenibi	0,864	0,806	0,864	0,806
Lenvatinibi	0,864	0,806	0,864	0,806
A+B	0,902	0,844	0,902	0,844

**A+B:** atetsolitsumabi + bevasitsumabi; **T300+D:** tremelimumabi + durvalumabi

#### 4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Mallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, jatkohoidot, haittatapahtumien kustannukset sekä terveydenhuollon resurssien käytöstä aiheutuneet kustannukset.

##### Lääke- ja annostelukustannukset

Lääkkeiden kustannukset laskettiin käyttäen verotonta tukkumyyntihintaa (i.v.) ja verotonta vähittäismyyntihintaa (p.o.) listahinnoin. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjen lääkevalmisteiden yksikköhinnat on esitetty **liitteessä 16**.

Myyntiluvan haltijan mallissa T300+D-hoidolle oletettiin ensimmäisessä annostelussa oma annostelukustannuksensa tremelimumabille ja durvalumabille, minkä jälkeen huomioitiin vain durvalumabin annostelu. A+B-hoidon suhteen oletettiin atetsolitsumabille ja bevasitsumabille molemmille omat annostelukustannukset koko mallin ajaksi. Myyntiluvan haltijan mallissa suun kautta otettaville vertailuhoidolle oletettiin myös annostelukustannus.

Annostelukustannus lisättiin mukaan hoitojen annosteluvälien mukaisesti, T300+D-hoidolla neljän viikon välein, A+B-hoidolla kolmen viikon välein ja suun kautta otettavilla valmisteilla joka viikko.

Lääkkeiden annostelukustannuksena käytettiin laskimoon annettaville lääkkeille Hyvinkään Syöpäkeskuksen sarjahoitokäyntimaksua (135,00 €). Suun kautta otettaville lääkkeille mallissa oletettiin 1,00 € annostelukustannus.

##### Jatkohoitosten kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin mahdolliset jatkohoidot taudin etenemisen jälkeen. HIMALAYA-tutkimuksesta saatiin niiden potilaiden osuus, jotka saivat jatkohoitoja T300+D- ja sorafenibi-hoitohaaroissa (**taulukko 10**). Mallissa ei huomioitu sellaisia jatkohoitoja, joita sai alle 1 % potilaista. Jatkohoitosten jakauma lenvatinibillä oletettiin samanlaiseksi kuin sorafenibillä ja A+B:lla samanlaiseksi kuin T300+D:llä. Jatkohoitosten kustannukset laskettiin mallissa ensisijaisen hoidon mukaan sykleittäin kertomalla yksittäisen hoidon kustannukset kyseisessä syklissä niiden potilaiden lukumäärällä, joilla tauti eteni.

**Taulukko 10.** Jatkohoitoja saaneiden potilaiden osuus prosentteina eri hoitohaaroissa.

Jatkohoito	Jatkohoidon osuus (%) potilailla, joilla ensilinjan hoito	
	T300+D <sup>a</sup>	Sorafenibi <sup>b</sup>
Atetsolitsumabi	3,0	6,1
Nivolumabi	2,5	20,4
Pembrolitsumabi	0	7,4
Kapesitabiini	3,3	3,1
Fluorourasiili	5,5	5,4
Oksaliplatiini	2,2	6,1
Kabotsantinibi	8,9	8,9
Lenvatinibi	20,4	11,0
Regorafenibi	10,7	21,3
Sorafenibi	38,9	4,1
Bevasitsumabi	2,2	5,4
Ramusirumabi	2,6	1,0

<sup>a</sup> A+B-hoidon jatkohoitojen jakauma oletetaan samanlaiseksi kuin T300+D-hoidon jakauma

<sup>b</sup> Lenvatinibi-hoidon jatkohoitojen jakauma oletetaan samanlaiseksi kuin sorafenibi-hoidon jakauma

### Terveydenhuollon resurssien käyttö

Terveydenhuollon resurssien käyttö (seurantakäynnit (erikoislääkärit ja sairaanhoitajat), laboratoriotestit, kuvantamistutkimukset, sairaalakustannukset) huomioitiin mallissa erikseen ajalle ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen. Terveydenhuollon resurssien käytön esiintymistodennäköisyys oletettiin samanlaisiksi T300+D:llä ja A+B:lla sekä sorafenibin ja lenvatinibin kesken sillä erolla, että ennen A+B-hoitoa tulisi tehdä aina endoskopia. Esiintymistodennäköisyydet perustuivat lenvatinibin suhteen NICE:n valmisteesta tekemään arviointiraporttiin (27). T300+D seurantakustannusten esiintymistodennäköisyydet perustuivat kahden asiantuntijan haastattelun vastausten keskiarvoihin. Terveydenhuollon resurssien käyttöä ja sen kustannuksia on eritelty tarkemmin taulukkoina **liitteessä 16**.

### Terminaalihoidon kustannus

Terminaalihoidon kustannus (6 370,48 €) huomioitiin mallissa kertaluonteisesti potilaiden siirtyessä mallin kuolema-tilaan. Terminaalihoidon kustannuksen arvioinnissa käytetty lähestymistapa perustui Fimean vuonna 2019 julkaisemaan nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoidon arviointiraporttiin (29), josta saatu kustannus muunnettiin vuoden 2023 arvoon.

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 11**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 17**. Arvioitavan T300+D-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) 3 %:n diskonttokorolla on noin 71 000 €/QALY sorafenibiin nähden, noin 32 000 €/QALY lenvatinibiin nähden ja noin 104 000 €/QALY A+B-hoitoon nähden. Arvioitavalla hoidolla muodostui mallissa 1,71 ja 0,99 elinvuotta ( ) enemmän kuin sorafenibillä ja lenvatinibillä sekä 0,42 elinvuotta ( ) vähemmän kuin A+B-hoidolla. Arvioitavan hoidon kustannukset olivat noin 102 000 € suuremmat kuin sorafenibillä ja noin 27 000 € suuremmat kuin lenvatinibillä sekä noin 44 000 € pienemmät kuin A+B-hoidolla. **Taulukosta 12** havaitaan suurimpien erojen kustannuksissa muodostuvan pääosin lääkekustannuksista ja terveydenhuollon resurssien käytöstä.

**Taulukko 11.** Yhteenveto tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista suhteessa muihin hoitohaaroihin. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
T300+D	3,57			-	-	-	-
Sorafenibi	1,87	1,53	83 904	-1,71			71 169
Lenvatinibi	2,58	2,11	158 492	-0,99			31 887
A+B	3,99	3,38	229 531	0,42			104 331

**ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); **LY:** elinvuosi (life year); **QALY:** laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year); **A+B:** atetsolitsumabi + bevasitsumabi; **T300+D:** tremelimumabi (300 mg) + durvalumabi

**Taulukko 12.** Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskonttatut (3 %) kustannukset eriteltyinä kustannuslajin mukaan.

Kustannuslaji (€)	T300+D	Sorafenibi	Lenvatinibi	A+B
Lääkkeet		8 469	77 004	175 857
Annostelu	1 950	5	19	12 235
Jatkohoito	18 661	27 759	27 050	17 774
Jatkohoidon annostelu	296	860	838	282
Resurssien käyttö	11 941	40 647	46 945	17 392
Terminaalihoito	5 778	6 107	5 967	5 698
Haittatapahtumat	41	58	670	292
<b>Yhteensä</b>		<b>83 904</b>	<b>158 492</b>	<b>229 531</b>

**A+B:** atetsolitsumabi + bevasitsumabi; **T300+D:** tremelimumabi + durvalumabi

### 4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen ja yksisuuntaisen herkkyysanalyysin avulla.

Probabilistisen herkkyyssanalyysin avulla tarkasteltiin mallin parametrien epävarmuutta ja niiden vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksiin 1 000 iteraatiokierrokseen perustuen. Tuloksena saadun kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrän perusteella arvioitava hoito ei todennäköisesti ole kustannusvaikuttavin vaihtoehto millään maksuhalukkuuden raja-arvolla. Vertailuhoito sorafenibi on todennäköisesti kustannusvaikuttavin vaihtoehto maksuhalukkuuden raja-arvon yltäessä noin 65 000 € saakka ja A+B-hoito vastaavasti 65 000 € ylittävillä raja-arvoilla. Lenvatinibi ei ole millään maksuhalukkuuden raja-arvolla kustannusvaikuttavin vaihtoehto. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrät kuitenkin muuttuvat jokaisessa probabilistisen herkkyyssanalyysin ajossa, joten arvioitava hoito ja A+B-hoito voisivat kumpikin olla kustannusvaikuttavin vaihtoehto silloin kun käyrät ovat lähellä toisiaan tai päällekkäisiä. Tulosten perusteella tällainen alue on maksuhalukkuuden raja-arvon sijoituessa välille 80 000–120 000 €. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset on raportoitu tarkemmin **liitteessä 18**.

Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyyssanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli erityisen herkkä sorafenibiin verrattaessa jatkohoitojen kestolle sekä lenvatinibiin ja A+B:iin verrattessa PFS- ja OS-ajoille. Tarkemmat tulokset yksisuuntaisesta herkkyyssanalyysistä on esitetty **liitteessä 19**.

### Skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tutki mallinnuksessa tehtyjen ratkaisujen vaikutusta lopputulokseen skenaarioanalyysien avulla. Arvioitavaa hoitoa verrattiin pareittain vertailuhoitoihin. Tutkittavia skenaarioita olivat muun muassa populaation ominaispiirteet, aikahorisontti, diskonttokorko, utiliteettiarvot, kustannukset sekä OS- ja PFS-ekstrapolaatiojakaumat. Skenaarioiden ICER:ssa vaihtelu oli suurta (sorafenibi 55 000–119 000 €; lenvatinibi 11 000–91 000 €; A+B -6 000–82 000 €). Tarkemmat tulokset skenaarioanalyyseistä on esitetty **liitteessä 20**.

Myyntiluvan haltijan tekemien skenaarioanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on herkkä populaation virusetiologialle (ei-virusperäinen sairaus), diskonttokorolle, aikahorisontille sekä ekstrapolaatiojakaumien valinnalle.

## 4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle osana kustannusvaikuttavuusmallia ankkuroidun kaltaistetun epäsuoran vertailun (matching-adjusted indirect comparison, MAIC), jossa verrataan lenvatinibia ja A+B-yhdistelmähoitoa T300+D-hoitoon yhteisen verrokin, sorafenibin, avulla. Ankkuroidulla vertailulla on mahdollista havainnoida tarkemmin valmisteiden vaikutuksia.

Vertailun tulokset antavat viitteitä siitä, että T300+D-hoidolla ei ole tilastollisesti merkittävää eroa kokonaiselossaoloajan suhteen A+B-yhdistelmähoitoon verrattuna, mutta T300+D-hoito vaikuttaisi kuitenkin olevan vaikuttavampi kuin lenvatinibi. Vertailun tulokset myös viittaavat siihen, että lenvatinibi- ja A+B-hoidoilla saavutetaan tilastollisesti merkitsevästi parempi PFS verrattaessa T300+D-hoitoon. Epäsuoran vertailun tulosten tulkinnassa on hyvä noudattaa varovaisuutta.

Myyntiluvan haltija validoi malliaan ulkoisen datan avulla. Retrospektiiviseen tietokanta-analyysiin ja myyntiluvan haltijan haastatteleman kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen malli yliarvioi sorafenibiä saavien potilaiden kokonaiselossaoloaika, sillä todellisuudessa lähes kaikki sorafenibiä ensilinjan hoitoon saaneet potilaat ovat menehtyneet kymmenen vuoden jälkeen. T300+D-hoidon tapauksessa pitkäaikaisseurannan tiedot puuttuvat, mutta myyntiluvan haltijan haastattelema kliininen asiantuntija arvioi 20 % potilaista olevan elossa kolmen vuoden jälkeen ja 5 % potilaista olevan elossa seitsemän vuoden jälkeen. Mallinnuksen tuloksia verrattiin myös aiempiin, eri sairauksien, immuno-onkologisista hoidoista saatuihin 5-vuotistuloksiin ja havaittiin tulosten olevan linjassa. Myyntiluvan haltijan tekemää vertailua aiempiin IO-hoitoihin tarkasteltaessa on huomioitava, että vertailukohtana on käytetty eri syöpäsairauksia kuin edennyt tai leikkaukseen soveltumaton HCC.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan myyntiluvan haltijan mallinnus on ylioptimistinen. Kaikissa myyntiluvan haltijan mallin hoitoihin valituissa sovitteissa (**kuvio 6**) potilaita oletetaan olevan elossa vielä kymmenen vuoden kuluttua hoidon alkamisesta, mikä ei vastaa kliinisiä havaintoja, huomioiden maksasolusyövän riskitekijät eli muut sairaudet. Euroopassa elossaoloajan mediaani ensimmäisestä hoitokerrasta on 24 kuukautta (5). Yhdysvaltaisen SEER-tietokannan tietojen perusteella potilailla, joilla on maksan tai maksansisäisten sappiteiden syöpä (ICD-10 koodi C22) ja joka on levinnyt läheisiin imusolmukkeisiin, viisi vuotta syövän toteamisesta suhteellinen elossaololuku oli noin 14 % vuosina 2013–2019 (30). Edellä esitetyt luvut perustuvat aikaan ennen immuno-onkologisten hoitojen käyttöönottoa, jolloin niissä on hieman epävarmuutta. Syöpärekisterin mukaan Suomessa kaikkien maksan tai maksansisäisten sappiteiden syöpään sairastuneiden ikävakioidu suhteellinen elossaololuku viisi vuotta syövän toteamisesta on noin 11 %. Tämä luku sisältää myös leikatut potilaat (2).

Myyntiluvan haltijan mallissa T300+D-hoidon OS-tietojen Kaplan-Meier-käyrään sovittamat splini-sovitteet (**liite 14**) vaikuttavat optimistisilta. Kaikissa mallin splini-sovitteissa potilaita on elossa vielä 15 vuoden jälkeen pitkälle edenneessä tai leikkaukseen soveltumattomassa maksasyövässä. T300+D-hoidon perusanalyysiin oli valittu kolmisolmuinen sovite vedoten sen olevan kliinisesti uskottavin pitkän ajan ennuste. Valitulla ennusteella potilaita voisi olla elossa vielä 30 vuotta hoidon aloittamisen jälkeen, mutta tämä kuitenkin on erittäin epätodennäköistä huomioiden HCC:n mahdollinen levinneisyys hoidon alkaessa ja sairauteen liittyvät muut sairaudet. Myyntiluvan haltija on raportoinut splini-sovitteiden solmukohdat niitä tarkemmin perustelematta.

Myyntiluvan haltijan mallissa hoitoaika määriteltiin T300+D- ja sorafenibi-hoitojen suhteen HIMALAYA-tutkimuksen TTD-tietoihin pohjautuen. A+B- ja lenvatinibi-hoidoille TTD:n oletettiin olevan sama kuin PFS-arvo. Hoitovaihtoehtoista A+B-, sorafenibi- ja lenvatinibi-hoitoja voidaan jatkaa sairauden progression jälkeen, mikäli kliinistä hyötyä on havaittavissa ja haittatapahtumat eivät estä käyttöä. Tällöin aika hoidon lopettamiseen voi olla merkittävästi pidempi kuin PFS. Oletettaessa A+B- ja lenvatinibi-hoitojen TTD olevan sama kuin PFS, ovat nämä hoidot vertailussa eriarvoisessa asemassa suhteessa T300+D- ja sorafenibi-hoitoihin.

Mallissa A+B- ja lenvatinibi-hoidoille on käytetty kullekin omaa kaltaistettua epäsuoraa vertailua ja jatkuvaa HR:ää suhteessa HIMALAYA-tutkimukseen. Näin määritellyt OS- ja PFS-käyrät perustuvat mallissa kuitenkin HIMALAYA-tutkimuksen kaltaistamattomaan potilasjoukkoon. Kaltaistamattomalla naiivilla epäsuoralla vertailulla saavutetut HR-arvot

voisivat siis kuvastaa paremmin suhdetta mallinnettuun HIMALAYA-tutkimukseen, mutta haasteena olisivat lähtötilanteen mahdolliset erot potilasryhmien välillä.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa suun kautta annettaville valmisteille oletettiin 1,00 € annostelukustannus ja kyseiselle olettamukselle ei annettu perusteluja. Suun kautta annettavien valmisteiden suhteen ei yleensä oleteta annostelukustannuksia syntyvän, mutta mallin kokonaisuuden kannalta syntyvä kustannus on marginaalinen.

Terveysthuollon resurssien käyttö oletettiin mallissa samanlaiseksi T300+D- ja A+B-hoidoilla sekä sorafenibin ja lenvatinibin kesken sillä erolla, että ennen A+B-hoitoa tulisi tehdä aina endoskopia. Terveysthuollon resurssien käytön esiintymistodennäköisyydet perustuivat sorafenibin ja lenvatinibin suhteen NICE:n valmisteesta tekemään arviointiraporttiin (27). T300+D-hoidon resurssien käytön esiintymistodennäköisyydet puolestaan perustuivat kahden asiantuntijan haastattelun vastausten keskiarvoihin. Samoja arvoja käytettiin myös A+B-hoidoilla. Johtuen lähdeaineiston eroista, hoidot ovat vertailussa eriarvoisessa asemassa tämän suhteen.

## 4.4 Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysit toteutettiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-mallin avulla. Skenaarioita varten malliin tehdyt muutokset on koottu **taulukkoon 13**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan analyysin menetelmät ovat samanlaiset. Fimean skenaarioanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 14**.

Fimean skenaarioanalyysiin muutettiin T300+D- ja sorafenibi-hoitojen OS- ja PFS-ekstrapolaatioiden sovitejakaumia (**taulukko 13**). Tarkasteluun valittiin visuaalisen tarkastelun perusteella sairauden eliniänodote ja etenevyys huomioiden soveltuvimmat sovitteet. Näistä valikoitiin matalimpien AIC- ja BIC-arvojen perusteella skenaarioanalyysiin eksponenttijakauma T300+D- ja sorafenibi-hoitoihin OS:n suhteen ja gammajakauma T300+D- ja sorafenibi-hoitoihin PFS:n suhteen. Sovitteet testattiin myyntiluvan haltijan mallia käyttäen yksitellen ja yhdistelminä säilyttäen mallin muut oletukset ja asetukset samanlaisina kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä.

Epäsuoran vertailun osalta Fimean skenaarioanalyysiin muutettiin A+B- ja lenvatinibi-hoitojen OS:n ja PFS:n HR-arvot perustumaan naiiviin vertailuun. Näillä arvoilla korvattiin ankkuroituun kaltaistettuun epäsuoraan vertailuun perustuvat HR-arvot. Näin hyödynnettiin kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta pivotaalitutkimusten OS- ja PFS-tietoja ilman kaltaistusta.

Fimean skenaarioanalyysiin muutettiin T300+D- ja A+B-hoitoihin liittyvä terveydenhuollon resurssien käyttö vastaamaan tapaa, jolla sorafenibin ja lenvatinibin terveydenhuollon resurssien käyttö mallinnettiin myyntiluvan haltijan mallissa. Myyntiluvan haltijan mallissa oletettiin laskimoon annettavien hoitojen olevan samanlaiset terveydenhuollon resurssien käytöltään sekä samaten suun kautta otettavien hoitojen oletettiin vastaavan toisiaan. Sorafenibi- ja lenvatinibi-hoitojen resurssien käyttömäärien ilmaantuvuus perustui NICE:n aiemmin julkaisemaan lenvatinibin arviointiraportin (27) lukuihin, kun taas myyntiluvan haltijan mallissa T300+D- ja A+B-hoitojen suhteen käytettiin kahden asiantuntijan lausunnon keskiarvoa NICE:n arviointiraporttien sijasta. Fimean skenaarioon ne muutettiin perustumaan NICE:n A+B-hoidon arviointiraportissa (28) käytettyihin lukuihin.



**Taulukko 13.** Fimean skenaarioanalyysissä myyntiluvan haltijan malliin tehdyt muutokset.

Skenaario	Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
1	OS sovitejakaumat	OS T300+D: Kolmisolmuinen splinisovite	OS T300+D: Eksponenttijakauma
2	OS sovitejakaumat	OS T300+D: Kolmisolmuinen splinisovite OS sorafenibi: Yleistetty gammajakauma	OS T300+D: Eksponenttijakauma OS sorafenibi: Eksponenttijakauma
3	PFS sovitejakaumat	PFS T300+D: kolmisolmuinen splinisovite	PFS T300+D: Gamma
4	PFS sovitejakaumat	PFS T300+D: kolmisolmuinen splinisovite PFS sorafenibi: Log-logistinen jakauma	PFS T300+D: Gammajakauma PFS sorafenibi: Gammajakauma
5	OS ja PFS sovitejakaumat	OS T300+D: kolmisolmuinen splinisovite OS sorafenibi: Yleistetty gammajakauma PFS T300+D: kolmisolmuinen splinisovite PFS sorafenibi: Log-logistinen jakauma	OS T300+D: Eksponenttijakauma OS sorafenibi: Eksponenttijakauma PFS T300+D: Gammajakauma PFS sorafenibi: Gammajakauma
6	Hoitojen väliset HR arvot	A+B: MAIC OS: 0,917 PFS: 0,578 Lenvatinibi: MAIC OS: 1,266 PFS: 0,758	A+B: naiivi vertailu OS: 0,856 PFS: 0,548 Lenvatinibi: naiivi vertailu OS: 1,208 PFS: 0,511
7	Hoitoon liittyvä terveydenhuollon resurssien käyttö	T300+D ja A+B: kahden asiantuntijan lausunnon keskiarvo	T300+D ja A+B: NICE TA666 (28) arviointiraportissa listatut lukemat

**A+B:** atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito, **HR:** riskitiheysuhde (hazard ratio), **MAIC:** kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison), **OS:** kokonaiselossaoloaika (overall survival), **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival), **T300+D:** arvioitava lääkehoito (single tremelimumab regular interval durvalumab regime)

T300+D- ja sorafenibi-hoitojen OS ja PFS ekstrapolaatioiden muuttaminen painoi A+B-hoidon ICER-arvon negatiiviseksi, viitaten hoidon parempaan tehoon ja edullisempaan kustannukseen verrattuna T300+D-hoitoon kyseisissä skenaarioissa. Muiden hoitojen osalta ICER-arvo nousi noin arvoon 140 000–270 000 €/QALY muutettaessa OS-ekstrapolaatioita ja 68 000–71 000 €/QALY muutettaessa PFS-skenaarioita. Skenaariossa 5, jossa yhdistettiin OS- ja PFS-ekstrapolaatioiden muutokset T300+D-hoidon ICER suhteessa sorafenibiin oli noin 206 000 €/QALY ja suhteessa lenvatinibiin noin 174 000 €/QALY.

A+B- ja lenvatinibi-hoitojen MAIC:iin perustuvan OS:n ja PFS:n HR-arvojen korvaaminen naiivin vertailun HR-arvolla johti tulokseen, jossa T300+D-hoito oli dominoiva suhteessa lenvatinibiin. Muiden vertailuhoidojen ICER-arvot asettuvat välille 71 000–87 000 €/QALY.

Terveydenhuollon resurssien käytön ilmaantuvuuden yhtenäistäminen tehtäväksi samalla tavoin kuin sorafenibi- ja lenvatinibi-hoidon kanssa johti vertailuhoidojen ICER-arvojen nousuun ollen noin 53 000–111 000 €/QALY.

**Taulukko 14.** Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysin tuloksista. Tulokset diskontattu kolmen prosentin diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,53	83 904	██████	██████	71 169
Lenvatinibi	2,11	158 492	██████	██████	31 887
A+B	3,38	229 531	██████	██████	104 331
<b>Skenaario 1: T300+D-hoito: OS eksponentiaalijakauma.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,53	83 904	██████	██████	265 376
Lenvatinibi	1,48	120 935	██████	██████	144 397
A + B	2,09	158 930	██████	██████	A + B dominoi
<b>Skenaario 2: T300+D- ja sorafenibi-hoidot: OS eksponentiaalijakauma.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,41	80 082	██████	██████	208 883
Lenvatinibi	1,48	120 935	██████	██████	144 397
A + B	2,09	158 930	██████	██████	A + B dominoi
<b>Skenaario 3: T300+D-hoito: PFS gammajakauma.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,53	83 904	██████	██████	70 567
Lenvatinibi	2,06	122 745	██████	██████	68 459
A + B	3,28	97 119	██████	██████	A + B dominoi
<b>Skenaario 4: T300+D- ja sorafenibi-hoidot: PFS gammajakauma.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,53	84 807	██████	██████	69 936
Lenvatinibi	2,06	122 745	██████	██████	68 459
A + B	3,28	97 119	██████	██████	A + B dominoi
<b>Skenaario 5: T300+D- ja sorafenibi-hoidot: OS eksponentiaalijakauma ja PFS gammajakauma.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,41	80 939	██████	██████	205 726
Lenvatinibi	1,45	102 736	██████	██████	174 326
A + B	2,04	92 919	██████	██████	A + B dominoi
<b>Skenaario 6: A+B- ja lenvatinibi-hoitosten OS ja PFS HR naiivista vertailusta MAIC sijaan.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,53	83 904	██████	██████	71 169
Lenvatinibi	2,30	197 805	██████	██████	T300+D dominoi
A + B	3,68	247 915	██████	██████	87 298



	Absoluuttiset tulokset		Inkrementaaliset tulokset		ICER
	QALY	€	QALY	€	€/QALY
<b>Skenaario 7: T300+D- ja A+B-hoitojen terveydenhuollon resurssien käyttö NICE:n arviointiraportista.</b>					
T300+D	██████	██████	-	-	-
Sorafenibi	1,53	83 904	██████	██████	83 690
Lenvatinibi	2,11	158 492	██████	██████	52 854
A + B	3,38	250 078	██████	██████	110 600

<sup>a</sup>Verrattuna T300+D-hoitoon.

**A + B:** atetsolitsumabi + bevasitsumabi, **OS:** kokonaiselossaoloaika (overall survival), **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival), **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **LY:** elinvuosi (life year), **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

## 4.5 Pohdinta

Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli pohjautuu HIMALAYA-tutkimukseen, jossa arvioitavaa hoitoa on verrattu sorafenibi-hoitoon. Vertailuhoitoina on mallissa huomioitu lisäksi lenvatinibi sekä A+B, jotka on lisätty malliin epäsuoran vertailun keinoin. Sorafenibin satunnaistettuun tutkimukseen nojaava vertailuasetelma on luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen, vaikka tutkimuspopulaatio harvoin vastaa täysin reaali maailmassa hoidettavaa populaatiota. Keskeiset erot hoitojen kustannuksissa aiheutuvat lääkekustannuksista, terveydenhoidon resurssien kustannuksista sekä jatkohoitosten kustannuksista.

Suurin epävarmuus kustannusvaikuttavuusmallissa liittyy OS-ekstrapolaatiojakaumien valintaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä on käytetty T300+D:lle kolmisolmuista splini-sovitetta ja sorafenibille yleistettyä gammajakaumaa, ja tämän analyysin tulos oli noin 71 000 €/QALY. Ekstrapolaation mukaan T300+D-hoidon kymmenen vuoden elossaololuku oli noin 12 % ja 20 vuoden elossaololuku noin 8 %. Myyntiluvan haltija perusteli jakaumien valintaa kliinisellä uskottavuudella. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan elossaoloajan ennuste on kuitenkin ylioptimistinen maksasolusyövän aggressiivisuuteen nähden. Euroopassa elossaoloajan mediaani ensimmäisestä hoitokerrasta on 24 kuukautta (5), ja Suomessa kaikkien maksan tai maksansisäisten sappiteiden syöpään sairastuneiden ikävakioitu suhteellinen elossaololuku viisi vuotta syövän toteamisesta on noin 11 % (2).

Fimean skenaarioanalyysissä käytettiin eksponentti-jakaumaa OS:n ekstrapolaation suhteen T300+D:lle. Tällöin ICER nousi sorafenibiin ja lenvatinibiin verrattessa 144 000–265 000 €/QALY, mutta A+B-hoidosta tuli dominoiva suhteessa T300+D-hoitoon. Ero perusanalyysiin on huomattava, mutta myyntiluvan haltijan perusanalyysin optimistisuuteen verrattuna kyseinen skenaarioanalyysi voi olla jokseenkin pessimistinen. Fimean skenaarioanalyysistä voidaan havaita, että mallin T300+D-hoidosta saatava hyöty verrattuna muihin hoitoihin reagoi herkästi ekstrapolaation muutoksiin. Myyntiluvan haltija huomioi hoidon pituutta omassa skenaarioanalyysissään, jossa kymmenen vuoden aikahorisontilla T300+D-hoidon ICER suhteessa sorafenibiin oli noin 119 000 €/QALY.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä on epävarmuutta myös A+B-hoidon ja lenvatinibin osalta. Lenvatinibi ja A+B ovat käytössä suomalaisessa hoitokäytännössä mutta ne eivät olleet vertailuhoitoja HIMALAYA-tutkimuksessa. Myyntiluvan haltija huomioi vertailuhoidot mallissaan kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin. Verrattessa T300+D-hoitoa lenvatinibiin yhden QALY:n hinnaksi saatiin noin 32 000 €. T300+D- ja A+B-hoitosten vertailun tulos

vastaavasti on noin 104 000 €/QALY ja nettorahahyöty on noin 23 000 €. Epävarmuuden hahmottamiseksi Fimea teki skenaarioanalyysin, jossa kyseisten vertailuhoitojen epäsuora vertailu toteutettiin naiiviin epäsuoraan vertailuun perustuen. Tällöin T300+D-hoito oli dominoiva suhteessa lenvatinibiin ja suhteessa A+B-hoitoon ICER oli noin 87 000 €/QALY. Skenaarioanalyysistä nähdään, että verrattaessa myyntiluvan haltijan perusanalyysiin, tulokset poikkeavat merkittävästi muutettaessa OS:n ja PFS:n ekstrapolaatioita. Fimean skenaarioanalyysin ekstrapoloinneissa ei oteta huomioon HIMALAYA-tutkimuksen neljän vuoden seurantatuloksia ja niiden avulla päivitettyä analyysiä.

Kustannusvaikuttavuusanalyysi on laskettu listahinnoin. [REDACTED]

## 5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion T300+D-hoidon potilasmäärästä sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaukseen soveltumaton maksasolusyöpä (HCC). Myyntiluvan haltija ei kuitenkaan toimittanut erillistä kustannus- eikä budjettivaikutuslaskelmaa. Tämän takia kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin soveltuvin osin sekä osin Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin.

### 5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Fimea laski eri hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset suomalaisen väestön keskiarvon mukaiselle potilaalle. Potilaan painotiedot on muodostettu FinTerveys 2017 - tutkimuksen (31) aineiston perustella siten, että vähintään 30-vuotiaiden miesten ja naisten ikävakioituja keskimääräisiä mittoja painotettiin maksan alueen syöpien ilmaantuvuuden sukupuolijakaumalla<sup>6</sup>. Näin ollen potilaan painoksi asetettiin 82,4 kg.

Lääkekustannusten arviossa käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (i.v.) tai verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.). Lääkekustannukset laskettiin kustannuksiltaan edullisimman valmisteen mukaan. Pakkausyhdistelmien suhteen pyrittiin edullisimpaan yhdistelmään, joka on käytännöllinen annostella. Kustannuksia arvioitaessa oletettiin, että infuusiopakkauksista saatavia annoksia ei jaeta eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Suun kautta annettavien lääkkeiden pakkaukset puolestaan oletettiin jaettavaksi. Mahdollisia sairaalalle myönnettäviä alennuksia ei huomioitu. Laskelmassa käytettyjen lääkkeiden tukkumyyntihinnat, vähittäismyyntihinnat sekä käytetyt pakkaukset on esitetty **liitteessä 21**.

Annostelukustannuksena infuusiolääkkeelle käytettiin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käyttämää annostelukustannusta (135 €). Samassa yhteydessä annetuille kahdelle infuusiolääkkeelle laskettiin molemmille oma annostelukustannus. Mikäli annokseen tarvittiin useampi pakkaus samaa valmistetta, laskettiin annostelukustannus kerran. Suun kautta annettaville lääkkeille ei oletettu annostelun kustannuksia.

Laskelmassa hoitojen käytetyt kestoajat perustuvat kunkin hoidon EPAR:eissa raportoitujen turvallisuuspopulaatioiden hoitoaikojen keskiarvoon (19, 25, 26). Lääke- ja annostelukustannukset laskettiin hoitokuukautta kohden ja skaalattiin hyödyntämällä kunkin hoidon hoitosyklin pituutta. Hoitojen kuukausikohtaiset kustannukset ja kestoajat on eritelty tarkemmin **taulukossa 15**.

---

<sup>6</sup> Suomalaisten naisten keskimääräinen paino 73,0 kg ja miesten 86,7 kg (31). Potilaista, joilla todettiin maksan tai maksansisäisten sappiteiden syöpä (ICD-10-koodi C22) vuosien 2016–2021 keskiarvosta, 68,4 % oli miehiä ja 31,6 % naisia (2).

**Taulukko 15.** Laskelmassa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset hoitokuukautta kohden.

Hoito (tutkimus)	Annostus	Annos	Lääkekustannus (€/kk) <sup>a</sup>	Annostelukustannus (€/kk) <sup>a</sup>	Kuukausikustannus (€/kk)
<b>Arvioitava hoito</b>					
T300+D-hoito (HIMALAYA)					
• Tremelimumabi	Kerta-annos	300 mg	22 177	135	22 312
• Durvalumabi	4 viikon välein	1 500 mg	10 337	147	10 484
<b>Vertailuhoito</b>					
A+B-hoito (IMbrave 150)					
• Atetsolitsumabi	3 viikon välein	1200 mg	5 037	196	5 232
• Bevasitsumabi	3 viikon välein	15 mg/kg <sup>b</sup>	807	196	1 003
Sorafenibi (HIMALAYA)	Kahdesti päivässä	400 mg	1 197	-	1 197
Lenvatinibi (REFLECT)	Kerran päivässä	12 mg	4 524	-	4 524

<sup>a</sup> Lääke- ja annostelukustannukset skaalattu kuukautta kohden hyödyntämällä hoitosyklin pituutta.

<sup>b</sup> Suomalaisen väestön keskiarvon mukaiselle potilaalle (82,4 kg) annos on 1 236 mg.

## 5.2 Potilasmäärän arvio

Myyntiluvan haltijan arvio T300+D-hoidon potilasmäärästä perustui kirjallisuuteen, rekisteritietoihin ja asiantuntijahaastatteluihin. Suomen syöpärekisteriin (2) perustuvan arvion mukaan maksasyöpään sairastui vuosina 2016–2020 keskimäärin 555 potilasta, joista noin 90 %:lla oli maksasolusyöpä. Myyntiluvan haltijan asiantuntijoiden ja Kelalle tehtyjen tietopyyntöjen mukaan havaituista maksasolusyövistä arviolta 60 % on edenneitä, ja näistä edelleen noin 30 %:lla tapauksista maksan toimintakyky on A-luokassa Child-Pugh-asteikolla. Näistä potilaista noin 85 % kuuluu ECOG 0–1 suorituskykyluokkaan, ja edelleen neljäsosalla on riittävä suorituskyky yhdistelmähoitolle, jota lopulta arviolta puolet soveltuvista potilaista saa. Näin ollen myyntiluvan haltijan arvion mukaan enintään 10–12 potilasta vuosittain tulisi saamaan T300+D-yhdistelmähoitoa (**taulukko 16**).

**Taulukko 16.** Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio maksasolusyövän hoidossa.

	Prosenttiosuus (%)	Potilasmäärä / vuosi	Lähde
Maksasyövän ilmaantuvuus	N/A	555	Syöpärekisteri, 5 vuoden keskiarvo 2016–2020
Maksasolusyövän ilmaantuvuus	90	495	Asiantuntijahaastattelut, Llovet ym. 2021 (32)
Edennyt maksasolusyöpä	60	297	Asiantuntijahaastattelut, Kela
Child-Pugh A maksantoiminta	30	98	Markkinatutkimus, asiantuntijahaastattelut, Kela
ECOG 0-1 suorituskyky	85	83	Asiantuntijahaastattelut, Kela
Suorituskyky riittävä T300+Dyhdistelmähoidolle	25	21	Asiantuntijahaastattelut, Kela
T300+D-yhdistelmähoito	50	11	Asiantuntijahaastattelut

**T300+D:** arvioitava lääkehoito (single tremelimumab regular interval durvalumab regime)

Myyntiluvan haltija arvioi yhdistelmähoitoon soveltuvien potilaiden jakautuvan niin, että noin puolet saa T300+D-hoitoa ja puolet A+B-hoitoa. T300+D-hoidon arvioitiin täydentävän hoitovalikoimaa erityisesti potilailla, jotka sietävät huonosti bevasitsumabia. Myyntiluvan haltija olettaa T300+D-hoidon käyttöasteen vakiintuvan arvioituun potilasmäärään 2–3 vuodessa käyttöönottopäätöksen jälkeen. Viiden vuoden potilasmäärän kehittyminen on eritelty tarkemmin **taulukossa 17**.

Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan arvio 10–12 vuosittaisesta potilaasta on oikean suuntainen.

**Taulukko 17.** Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisen potilasmäärän jakautumisesta viiden vuoden aikana eri hoitojen välillä edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoidossa.

Hoito	Lähtötilanne	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
T300+D-hoito	-	██████	██████	██████	██████	██████
A+B	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Sorafenibi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Lenvatinibi	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Yhteensä</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

### 5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Arvioitavan hoidon ja vertailuhoidojen kestoina käytettiin keskiarvoa. T300+D- ja sorafenibi-hoidon kestoina käytettiin HIMALAYA-tutkimuksessa raportoituja todellisen hoidon keston<sup>7</sup> lukuja (19). A+B-hoidon osalta hoidon kesto saatiin Imbrave 150-tutkimuksesta (25) ja lenvatinibi-hoidon osalta REFLECT-tutkimuksesta (26). Tarkastellessa hoitojen kustannuksia keskimääräisillä hoitojen kestoilla hoitajakohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

<sup>7</sup> todellinen hoidon kesto = aiottu altistus - annosten viivästysten kokonaiskesto

T300+D-hoidossa olivat noin 128 000 euroa ja vertailuhoidoissa noin 8 600–42 000 euroa (**taulukko 18**). Kustannukset T300+D-hoidossa ovat noin 86 000–120 000 euroa suuremmat vertailussa käytetyillä hoitojen kestoilla.

**Taulukko 18.** Hoitajaksokohtaiset lääke- ja annostelukustannukset suomalaiselle potilaalle (82,4 kg) laskettuna.

Hoito	Hoidon kesto (kk)	Lääke-kustannukset (€)	Annostelu-kustannukset (€) <sup>a</sup>	Kokonais-kustannukset (€) <sup>b</sup>	Erotus arvioitavaan hoitoon (€)
<b>Perusanalyysi</b>					
T300+D-hoito	10,1 <sup>c</sup>	T300: 22 177 D: 104 405	1 617	128 200	-
A+B	A: 6,8 <sup>d</sup> B: 6,5 <sup>d</sup>	A: 34 249 B: 5 246	2 602	42 097	-86 013
Sorafenibi	7,2 <sup>c</sup>	8 617	-	8 617	-119 583
Lenvatinibi	8,2 <sup>e</sup>	37 100	-	37 100	-91 100
<b>Skenaario 1: Kaikkien hoitojen kesto on sama kuin T300+D-hoidolla HIMALAYA-tutkimuksessa</b>					
T300+D-hoito	10,1 <sup>c</sup>	T300: 22 177 D: 104 405	1 617	128 200	-
A+B	A: 10,1 <sup>c</sup> B: 10,1 <sup>c</sup>	A: 50 870 B: 8 151	3 953	62 974	-65 226
Sorafenibi	10,1 <sup>c</sup>	12 087	-	12 087	-116 113
Lenvatinibi	10,1 <sup>c</sup>	45 697	-	45 697	-82 503

<sup>a</sup>Annostelukustannukset kokonaisuudessaan hoitoajalta.

<sup>b</sup>Kokonaiskustannus. Lääkekustannukset + Annostelukustannukset

<sup>c</sup>Hoidon kesto perustuu HIMALAYA-tutkimuksessa raportoituun hoitojen keskimääräiseen todelliseen hoitoaikaan (todellinen hoidon kesto = (aiottu altistus - annosten viivästysten kokonaiskesto)). (19)

<sup>d</sup>Hoidon kesto perustuu Imbrave 150-tutkimuksessa raportoituun hoidon keskimääräiseen kestoan. (25)

<sup>e</sup>Hoidon kesto perustuu REFLECT-tutkimuksessa raportoituun hoidon keskimääräiseen kestoan. (26)

Hoitojen kestoikoihin liittyy epävarmuutta. Tämän vuoksi Fimea teki herkkyyksanalyysin, jossa kaikkien hoitojen kesto oletettiin samaksi kuin T300+D-hoidolla HIMALAYA-tutkimuksessa. Tällöin vertailuhoitojen hoitajaksokohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat noin 12 000–63 000 euroa, jolloin T300+D-hoidon kokonaiskustannukset olivat noin 65 000–116 000 euroa suuremmat.

## 5.4 Budjettivaikutukset

Fimea laski T300+D-hoidon budjettivaikutukset myyntiluvan haltijan toimittamaan potilasmääräarvioon pohjautuen (**taulukko 17**). Ennen T300+D-hoidon käyttöönottoa potilaiden hoito tällä laskelmalla kustantaa arviolta noin 3 miljoonaa euroa vuodessa (**taulukko 19**). Ensimmäisenä käyttöönoton vuotena T300+D-hoito kustantaa noin [REDACTED] ja aiheuttaa noin 150 000 euron budjettivaikutuksen. Seuraavina kahtena vuotena hoidon potilasmäärän kasvaessa vuosittaiset kustannukset nousevat noin 0,6–1,3 miljoonaan euroon aiheuttaen noin 410 000–850 000 euron vuosittaisen budjettivaikutuksen. Laskelman viimeisenä kahtena vuotena T300+D-hoidon potilasmäärä on vakiintunut 12 potilaaseen, jolloin hoidon kustannukset vuositasolla ovat noin 1,5 miljoonaa euroa ja vuosittainen

budjettivaikutus on noin 1,0 miljoonaa euroa. Laskelman viiden vuoden ajanjakson aikana T300+D-hoito aiheuttaa noin 3,5 miljoonan euron budjettivaikutuksen, lisäten tämän käyttöindikaation potilaiden hoidon kustannuksia.

**Taulukko 19.** Fimean arvio T300+D-hoidon budjettivaikutuksesta myyntiluvan haltijan arvioimaan potilaiden määrään ja hoitoihin jakautumiseen pohjautuen. Laskelmassa käytetty kokonaiskustannuksia.

Kustannukset (€)	1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi	5. vuosi
<b>Nykytilanne</b>	<b>2 955 470</b>	<b>2 955 470</b>	<b>2 955 470</b>	<b>2 955 470</b>	<b>2 955 470</b>
A+B	841 949	841 949	841 949	841 949	841 949
Sorafenibi	258 500	258 500	258 500	258 500	258 500
Lenvatinibi	1 855 022	1 855 022	1 855 022	1 855 022	1 855 022
<b>T300+D osana palveluvalikoimaa</b>	<b>3 104 782</b>	<b>3 366 905</b>	<b>3 803 777</b>	<b>3 978 526</b>	<b>3 978 526</b>
T300+D	████████	████████	████████	████████	████████
A+B	████████	████████	████████	████████	████████
Sorafenibi	████████	████████	████████	████████	████████
Lenvatinibi	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Budjettivaikutus</b>	<b>149 312</b>	<b>411 435</b>	<b>848 307</b>	<b>1 023 055</b>	<b>1 023 055</b>
<b>Kumulatiivinen budjettivaikutus</b>	<b>149 312</b>	<b>560 747</b>	<b>1 409 053</b>	<b>2 432 109</b>	<b>3 455 164</b>

Fimean arviointiryhmä teki budjettivaikutuslaskelman pohjautuen herkkyysanalyysiin, jossa kaikkien hoitojen kestot ovat saman pituisia kuin T300+D-hoidolla HIMALAYA-tutkimuksessa. Tällöin ennen T300+D-hoidon käyttöönottoa potilaiden hoito maksaa noin 3,9 miljoonaa euroa vuodessa. Ensimmäisinä kolmena käyttöönoton jälkeisinä vuosina T300+D-hoidon budjettivaikutus aiheuttaa lisäkustannuksia noin 90 000–630 000 euroa vuosittain, kohoten lisääntyvän potilasmäärän myötä. Laskelman kahtena viimeisenä vuotena potilasmäärän tasaantuessa T300+D-hoito aiheuttaa noin 770 000 euron vuosittaisen budjettivaikutuksen. Herkkyyslaskelman viiden vuoden ajanjakson aikana T300+D-hoito aiheuttaa noin 2,6 miljoonan euron budjettivaikutuksen.

## 5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion potilasmäärästä sekä hoitojen jakautumisesta arvioitavan hoidon ja vertailuhoidojen välille. Myyntiluvan haltija arvioi vuosittaisen potilasmäärän olevan noin 10–12 potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan potilasmääräarvio on uskottava. Edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoito arvioitavalla hoidolla tai A+B-vertailuhoidolla vaatii potilaalta hyväkuntoisuutta sekä soveltuvuutta bevasitsumabille, mikä rajoittaa oleellisesti potilasmäärää. Myyntiluvan haltija olettaa arvioitavan hoidon korvaavan osittain A+B-hoitoa. Fimean kliininen asiantuntija pitää oletusta uskottavana.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut vertailuhoidoja huomioivaa erillistä kustannus- tai budjettivaikutuslaskelmaa. Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu soveltuvin osin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin sekä Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin. Fimean laskemat potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat

T300+D-hoidolle noin 128 000 euroa. A+B-hoidon, sorafenibin ja lenvatinibin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tässä laskelmassa oletetuilla hoitojen kestoilla noin 8 600–42 000 euroa. T300+D-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat tässä laskelmassa siis noin 86 000–120 000 euroa korkeammat kuin vertailuhoidoilla. T300+D-hoidon budjettivaikutus on Fimean arvion mukaan ensimmäisenä käyttöönoton vuonna noin 0,1 miljoonaa euroa nousten noin 1,0 miljoonaan euroon potilasmäärän vakiintuessa 12 potilaaseen. Arvioon liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta johtuen potilasmäärästä ja vertailuhoidosta.

Laskelmiin liittyy epävarmuutta erityisesti hoidon keston osalta. Hoidon lopetuskriteerit ovat erilaiset arvioitavalla sekä vertailuvalmisteilla; siinä missä arvioitavaa hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee, vertailuhoitoja (A+B, sorafenibi ja lenvatinibi) jatketaan niin kauan kuin havaitaan kliinistä hyötyä. Tämän takia Fimea teki skenaarioanalyysin, jossa arvioitavan hoidon ja vertailuhoitojen kestot oletettiin yhtä pitkiksi (10,1 kk). Tällöin vertailuhoitojen hoitajaksokohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat noin 12 000–63 000 euroa, jolloin T300+D-hoidon kokonaiskustannukset olivat noin 65 000–116 000 euroa suuremmat. Tällöin ennen T300+D-hoidon käyttöönottoa potilaiden hoito maksaa noin 3,9 miljoonaa euroa vuodessa. Skenaarioanalyysissä T300+D-hoidon budjettivaikutus on Fimean arvion mukaan ensimmäisenä käyttöönoton vuonna noin 0,1 miljoonaa euroa nousten noin 0,8 miljoonaan euroon potilasmäärän vakiintuessa 12 potilaaseen.

Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden listahinnoin eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia tai ehdotettuja alennuksia. Myyntiluvan haltija on ilmoittanut valmiudestaan keskustella luottamuksellisesta hinnasta ja mahdollisista riskinjakomalleista, mikä osaltaan mahdollisesti alentaisi budjettivaikutusta ja siihen liittyvää epävarmuutta.



## 6 Johtopäätökset

- Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon kliinistä tehoa ja turvallisuutta edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitona tutkittiin supportiivisessa Study 22 -tutkimuksessa ja HIMALAYA-pivotaalitutkimuksessa.
- HIMALAYA-tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika, jonka mediaani oli tremelimumabi-durvalumabi-haarassa 16,4 kuukautta ja sorafenibi-vertailuhoitohaarassa 13,8 kuukautta. Neljän vuoden jälkeinen elossaoloosuus oli tremelimumabi-durvalumabi-haarassa 25 % ja sorafenibi-haarassa 15 %.
- Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin HIMALAYA-tutkimuksessa EORTC-QLQ-C30- ja EORTC-QLQ-HCC18-mittareilla, lisäksi arvioitiin myös potilaiden itse raportoimia tuloksia EQ-5D-5L-, PRO-CTCAE- ja PGIC-mittareilla. Hoitohaarojen välillä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja EORTC-QLQ-C30- ja EORTC-QLQ-HCC18-mittareilla. Potilaiden itse raportoimissa tuloksissa oli viitteitä arvioitavan hoidon suotuisammasta tehosta ja siedettävyydestä. Tulosten perusteella ei kuitenkaan voi tehdä luotettavia kliinisiä johtopäätöksiä.
- Alaryhmäanalyysin tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.
- Lähes kaikilla turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin jokin haittatapahtuma, ja noin joka toisella potilaalla ilmeni asteen 3 tai 4 haittatapahtuma. Hoidon aikana ilmenneitä (41 % vs. 30 %) ja hoitoon liittyviä (18 % vs. 9 %) vakavia haittatapahtumia (SAE) havaittiin yhdistelmähoitohaarassa hieman enemmän kuin vertailuhoitohaarassa. Sen sijaan vertailuhoitohaarassa ilmeni hieman enemmän hoidon keskeytykseen liittyviä haittatapahtumia kuin arvioitavalla hoidolla. Muiden haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen kummassakin hoitohaarassa.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä T300+D-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli sorafenibi-hoitoon verrattuna noin 71 000 €/QALY, lenvatinibi-hoitoon verrattuna noin 32 000 €/QALY ja atetsolitsumabi-bevasitsumabi-hoitoon verrattuna noin 104 000 €/QALY.
- Fimea arvioi myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin kokonaiselinajan ennusteen olevan ylioptimistinen, kun huomioidaan sairauden mahdollinen levinneisyys sairauden alkaessa ja sairauteen liittyvät muut sairaudet.
- ICER-arvoon liittyy epävarmuutta terveystulosten ekstrapolaation kannalta. Fimean skenaarioanalyysit kokonaiselossaoloajan ekstrapolaation suhteen tuottivat suurempia tuloksia 144 000–265 000 €/QALY sekä negatiivisia ICER-arvoja, jotka viittasivat vertailuvalmisteen paremmuuteen.
- Fimean laskelman mukaan tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 128 000 € keskimääräisellä hoidon kestolla. Vertailuhoitoihin verrattuna arvioitava hoito aiheuttaa noin 86 000–120 000 € suuremmat potilaskohtaiset kokonaiskustannukset hoitoajalta.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain 10–12 arvioitavaan hoitoon soveltuvaa potilasta hoidon käyttöönoton jälkeisinä vuosina. Näiden potilaiden hoidon kokonaiskustannukset vuositasolla olisivat noin 1,3–1,5 miljoonaa euroa, aiheuttaen noin 0,8–1,0 miljoonan euron vuosittaisen budjettivaikutuksen muiden hoitojen lisäksi.

# Lähteet

1. Heervä E, Ristamäki R. Maksasolusyövän onkologinen lääkehoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2021 [Viitattu 16.1.2023];137(22):2381–7. <https://www.duodecimlehti.fi/duo16463>
2. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. [Viitattu 18.1.2023]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
3. Voutilainen M. Pitäisikö maksasolusyöpää seuloa Suomessa? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2016 [Viitattu 20.1.2023];132(16):1433–8. <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2016/16/duo13260>
4. Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics*. 7 2012;207. DOI:10.2147/btt.s23907
5. Park JW, Chen M, Colombo M, ym. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International*. 1 9 2015 [Viitattu 20.1.2023];35(9):2155–66. DOI:10.1111/LIV.12818
6. Mäkisalo H. Maksan ja sappiteiden syövät. Teoksessa: Lääkärin käsikirja. 2020.
7. Vogel A, Cervantes A, Chau I, ym. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 1 10 2018;29:iv238–55. DOI:10.1093/ANNONC/MDY308
8. Galle PR, Forner A, Llovet JM, ym. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1 7 2018;69(1):182–236. DOI:10.1016/J.JHEP.2018.03.019
9. National Comprehensive Cancer Network. Hepatocellular Carcinoma NCCN Guidelines. 2023.
10. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, ym. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 20 12 2020;38(36):4317–45. DOI:10.1200/JCO.20.02672
11. Reig M, Forner A, Rimola J, ym. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 1 3 2022 [Viitattu 10.7.2023];76(3):681. DOI:10.1016/J.JHEP.2021.11.018
12. Imjudo (tremelimumabi). Alkuperäinen valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/006016/0000. European medicines agency EMA. 2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158344/anx\\_158344\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158344/anx_158344_fi.pdf)
13. Imfinzi (durvalumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004771/R/0055. European Medicines Agency (EMA), 2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230424158819/anx\\_158819\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230424158819/anx_158819_fi.pdf)

14. Komission täytäntöönpanopäätös, ihmisille tarkoitetun lääkkeen "IMJUDO - tremelimumabi" myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. Annettu 20.2.2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158344/dec\\_158344\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158344/dec_158344_fi.pdf)
15. Komission täytäntöönpanopäätös, ihmisille tarkoitetun lääkkeen "Tremelimumab AstraZeneca - tremelimumabi" myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. Annettu 20.2.2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158221/dec\\_158221\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158221/dec_158221_fi.pdf)
16. Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumabi). Valmisteyhteenvedo. EMEA/H/C/004650/0000. European medicines agency EMA. 2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158221/anx\\_158221\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158221/anx_158221_fi.pdf)
17. Komission täytäntöönpanopäätös, ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle "IMJUDO - tremelimumabi" päätöksellä C(2023)1345(final) myönnetyn myyntiluvan muuttamisesta. Annettu 4.8.2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230804160019/dec\\_160019\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230804160019/dec_160019_fi.pdf)
18. Imjudo (tremelimumabi). Valmisteyhteenvedo. EMEA/H/C/006016/II/0001. European medicines agency EMA. 2023. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230804160019/anx\\_160019\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230804160019/anx_160019_fi.pdf)
19. Imjudo (tremelimumab). EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 15.12.2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, ym. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*. 6 6 2022;1(8). DOI:10.1056/EVIDOA2100070
21. Kelley RK, Sangro B, Harris W, ym. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(27):2991–3001. DOI:10.1200/JCO.20.03555
22. Sangro B, Galle PR, Kelley RK, ym. Patient-reported outcomes from the Phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Chicago, Illinois, USA; 2022.
23. Sangro B. Four-year overall survival update from the Phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2023. Barcelona
24. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, ym. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 5 4 2018;378(14):1277–90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126

25. Tecentriq-H-C-004143-II-0039 (atezolizumab). EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 23.2.2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
26. Lenvima-H-C-3727-II-0011-G (lenvatinib). EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 22.10.2018. 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
27. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma [TA551]. 9 12 2018 [Viitattu 8.9.2023]; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551>
28. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma [TA666]. 16 12 2020 [Viitattu 8.9.2023]; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666>
29. Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, ym. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. 2019.
30. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer. [Viitattu 4.9.2023]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
31. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus. Raportti 4/2018. . Helsinki; 2018.
32. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, ym. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers 2021 7:1. 21 1 2021 [Viitattu 11.9.2023];7(1):1–28. DOI:10.1038/s41572-020-00240-3
33. Kim JJ, McFarlane T, Tully S, ym. Lenvatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost–Utility Analysis. Oncologist. 1 3 2020 [Viitattu 13.9.2023];25(3):e512. DOI:10.1634/THEONCOLOGIST.2019-0501
34. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021 [Viitattu 12.5.2023]; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>

# Liitteet

**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät arvioitavaan tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoon maksasolusyövän hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 16.10.2023.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi kesken. Aloitettu 10.1.2020 mutta keskeytetty 22.11.2022 myyntiluvan haltijan ilmoittaessa, ettei se toimita materiaalia arviointiin.
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Ei tietoa.
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Ei tietoa.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Ei tietoa.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Arviointi kesken (aloitettu 9.1.2023). Arvioinnin julkisen luonnoksen (5.10.2023) mukaan CADTH suosittaa arvioitavalle hoidolle ehdollista korvattavuutta.
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Arviointi kesken (aloitettu 26.09.2022).
Ranska ( <a href="#">HAS</a> )	Alustava puoltava suositus 30.6.2023, ei tietoa varsinaisesta arvioinnista.
Ruotsi ( <a href="#">TLV</a> / <a href="#">NT-rådet</a> )	Arviointi kesken.
Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )	Arviointi tehty 3.7.2023. Arvioinnin mukaan arvioitavalla hoidolla ei ole todettua lisähyötyä atetsolitsumabi-bevasitsumabi-vertailuhoitoon nähden. Arvioinnin pohjalta tehtiin samansuuntainen suositus 5.10.2023.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Ei tietoa.
Tanska ( <a href="#">Medicinrådet</a> )	Arviointi kesken.

**Liite 2.** HIMALAYA-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (19).**Inclusion criteria**

For inclusion in the study, patients had to fulfill all of the following criteria:

1. Age  $\geq$  18 years at the time of screening.
2. Body weight  $>$  30 kg.
3. Written informed consent and any locally required authorisation obtained from the patient/legal representative prior to performing any protocol-related procedures, including screening evaluations.
4. Confirmed HCC based on histopathological findings from tumour tissues.
5. Must not have received prior systemic therapy for HCC.
6. Ineligible for locoregional therapy for unresectable HCC. For patients who progressed after locoregional therapy for HCC, locoregional therapy must have been completed  $\geq$  28 days prior to the baseline scan for the current study.
7. BCLC stage B (i.e., not eligible for locoregional therapy) or stage C.
8. Child-Pugh score class A.
9. ECOG performance status of 0 or 1 at enrollment.
10. Patients with HBV infection, characterised by positive HbsAg and/or anti-HbcAb with detectable HBV DNA ( $\geq$  10 IU/mL or above the limit of detection per local or central laboratory standard), must be treated with antiviral therapy, per institutional practice, to ensure adequate viral suppression (HBV DNA  $\leq$  2000 IU/mL) prior to enrollment. Patients were to remain on antiviral therapy for the study duration and for 6 months after the last dose of study treatment. Patients who tested positive for HBc with undetectable HBV DNA ( $<$  10 IU/mL or under the limit of detection per local or central laboratory standard) did not require antiviral therapy prior to enrollment. These patients were tested at every cycle to monitor HBV DNA levels and antiviral therapy initiated if HBV DNA was detected ( $\geq$  10 IU/mL or above the limit of detection per local or central laboratory standard). HBV DNA detectable patients were to initiate and remain on antiviral therapy for the study duration and for 6 months after the last dose of study treatment.
11. Patients with HCV infection: Confirmed diagnosis of HCV characterised by the presence of detectable HCV RNA or anti-HCV antibody upon enrollment.
12. At least 1 measurable lesion, not previously irradiated, that could be accurately measured at baseline as  $\geq$  10 mm in the longest diameter (except lymph nodes, which must have a short axis  $\geq$  15 mm) with CT or MRI, and that is suitable for accurate repeated measurements as per RECIST 1.1 guidelines. A lesion which progressed after previous ablation or transarterial chemoablation could be measurable if it met these criteria.
13. Adequate organ and marrow function, as defined below. Criteria "a", "b", "c," and "f" could not be met with transfusions, infusions, or growth factor support administered within 14 days of starting the first dose.
  - a. Hemoglobin  $\geq$  9 g/dL
  - b. Absolute neutrophil count  $\geq$  1000/ $\mu$ L
  - c. Platelet count  $\geq$  75000/ $\mu$ L
  - d. TBL  $\leq$  2.0  $\times$  ULN
  - e. AST and ALT  $\leq$  5  $\times$  ULN
  - f. Albumin  $\geq$  2.8 g/dL
  - g. INR  $\leq$  1.6. Note: INR prolongation due to anticoagulants for prophylaxis (e.g., atrial fibrillation) in patients without liver cirrhosis could be an exception
  - h. Calculated creatinine clearance  $\geq$  50 mL/min as determined by Cockcroft-Gault (using actual body weight) or 24 h urine creatinine clearance
14. Evidence of postmenopausal status or negative urinary or serum pregnancy test for female premenopausal patients.
15. Life expectancy of at least 12 weeks.

**Exclusion criteria**

Any of the following was regarded as a criterion for exclusion from the study:

1. Involvement in the planning and/or conduct of the study (applies to both AstraZeneca staff and/or staff at the study site).
2. Previous study treatment (s) assignment in the present study.
3. Concurrent enrollment in another clinical study, unless it is an observational (non-interventional) clinical study or during the follow-up period of an interventional study.
4. Received an IP within 28 days prior to the first dose of study treatment.
5. Any unresolved toxicity NCI CTCAE Grade  $\geq 2$  from previous anticancer therapy with the exception of alopecia, vitiligo, and the laboratory values defined in the inclusion criteria:
  - a. Patients with Grade  $\geq 2$  neuropathy were evaluated on a case-by-case basis after consultation with the Study Physician
  - b. Patients with irreversible toxicity not reasonably expected to be exacerbated by treatment with durvalumab or tremelimumab could be included only after consultation with the Study Physician.
6. Any concurrent chemotherapy, study treatment, or biologic or hormonal therapy for cancer treatment. Concurrent use of hormonal therapy for non-cancer-related conditions (e.g., hormone replacement therapy) was acceptable.
7. Known allergy or hypersensitivity to any of the study treatments or any of the study treatment excipients.
8. Radiotherapy treatment to more than 30% of the bone marrow or with a wide field of radiation within 28 days of the first dose of study treatment.
9. Major surgical procedure (as defined by the Investigator) within 28 days prior to the first dose of study treatments. Note: Local surgery of isolated lesions for palliative intent was acceptable.
10. History of allogeneic organ transplantation (e.g., liver transplant).
11. History of hepatic encephalopathy within the past 12 months or requirement for medications to prevent or control encephalopathy (e.g., no lactulose, rifaximin, etc. if used for purposes of hepatic encephalopathy).
12. Clinically meaningful ascites, defined as any ascites requiring non-pharmacologic intervention (e.g., paracentesis) to maintain symptomatic control, within 6 months prior to the first scheduled dose. Patients on stable doses of diuretics for ascites for  $\geq 2$  months were eligible.
13. Patients with main portal vein thrombosis (i.e., thrombosis in the main trunk of the portal vein, with or without blood flow) on baseline imaging.
14. Active or prior documented GI bleeding (e.g., esophageal varices or ulcer bleeding) within 12 months. Note: For patients with a history of GI bleeding for more than 12 months or assessed as high risk for esophageal varices by the Investigator, adequate endoscopic therapy according to institutional standards was required).
15. Current symptomatic or uncontrolled hypertension defined as DBP  $> 90$  mmHg or SBP  $> 140$  mmHg.
16. Any condition interfering with swallowing pills, uncontrolled diarrhoea, or other contraindication to oral therapy.
17. Active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders (including inflammatory bowel disease [e.g., colitis or Crohn's disease], diverticulitis [with the exception of diverticulosis], systemic lupus erythematosus, Sarcoidosis syndrome, or Wegener syndrome [granulomatosis with polyangiitis, Graves' disease, rheumatoid arthritis, hypophysitis, uveitis, etc.]). Patients without active disease in the last 5 years were excluded unless discussed with the Study Physician and considered appropriate for study participation.

The following were exceptions to this criterion:

- 1 Vitiligo or alopecia
- 2 Hypothyroidism (eg, following Hashimoto syndrome) stable on hormone replacement
- 3 Any chronic skin condition not requiring systemic therapy
- 4 Patients with celiac disease controlled by diet alone



18. Co-infection with HBV and HCV or HBV and HDV. HBV positive (presence of HbsAg and/or antiHBcAb with detectable HBV DNA); HCV positive (presence of anti-HCV antibodies); or HDV positive (presence of anti-HDV antibodies).
19. Uncontrolled intercurrent illness, including but not limited to, ongoing or active infection, symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension, unstable angina pectoris, cardiac arrhythmia, ILD, serious chronic GI conditions associated with diarrhoea, inferior vena cava thrombosis, or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with study requirements, substantially increase the risk of incurring AEs, or compromise the ability of the patient to give written informed consent.
20. History of another primary malignancy except for:
  - a. Malignancy treated with curative intent and with no known active disease  $\geq$  5 years before the first dose of study treatment and of low potential risk for recurrence
  - b. Patients with a history of prostate cancer of stage  $\leq$  T2cN0M0 without biochemical recurrence or progression and who, in the opinion of the Investigator, are not deemed to require active intervention
  - c. Adequately treated non-melanoma skin cancer or lentigo maligna without evidence of disease
  - d. Adequately treated carcinoma in situ without evidence of disease
21. History of leptomeningeal carcinomatosis.
22. History of, or current, brain metastases or spinal cord compression. Patients with suspected brain metastases at screening should have an MRI (preferred) or CT, each preferably with IV contrast of the brain prior to study entry.
23. Known fibrolamellar HCC, sarcomatoid HCC, or mixed cholangiocarcinoma and HCC.
24. History of active primary immunodeficiency.
25. Active infection including TB (clinical evaluation that included clinical history, physical examination and radiographic findings, and TB testing in line with local practice), or HIV (positive HIV1/2 antibodies)
26. Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of study treatment, with the exception of the following:
  - a. Intranasal, inhaled, topical steroids, or local steroid injections (e.g., intra-articular injection)
  - b. Systemic corticosteroids at physiologic doses not to exceed 10 mg/day of prednisone or equivalent
  - c. Steroids as premedication for hypersensitivity reactions (e.g., CT scan premedication)
27. Receipt of live attenuated vaccine within 30 days prior to the first dose of study treatment. Note: Patients, if enrolled, should not receive live vaccine while receiving study treatment and up to 30 days after the last dose of study treatment.
28. Female patients who were pregnant or breastfeeding, or male or female patients of reproductive potential who were not willing to employ effective birth control from screening to 90 days after the last dose of durvalumab monotherapy or 180 days after the last dose of durvalumab plus tremelimumab combination therapy. Not engaging in sexual activity, as per the patient's preferred and usual lifestyle, for the total duration of the treatment and washout periods was an acceptable practice.
29. Prior randomisation or treatment in a previous durvalumab and/or tremelimumab clinical study regardless of treatment arm assignment.
30. Patients who had received anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-CTLA-4 prior to the first dose of study treatment.



**Liite 3.** HIMALAYA- ja Study 22 -tutkimusten hoitoaiepopulaation (ITT-populaation) ominaispiirteet tutkimusten alkaessa (baseline data) (19).

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study 22 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (n = 389)	T300+D (n = 393)	S (n = 389)	D (n = 104)	T300+D (n = 75)
<b>Age (years)</b>					
Mean	62.6	63.0	63.5	64.0	64.4
SD	11.47	11.65	11.12	10.81	11.24
Median	64.0	65.0	64.0	64.5	66.0
Min	20	22	18	32	26
Max	86	86	88	89	86
<b>Age group (years), n (%)</b>					
< 65	203 (52.2)	195 (49.6)	195 (50.1)	52 (50.0)	34 (45.3)
≥ 65 – < 75	130 (33.4)	145 (36.9)	137 (35.2)	33 (31.7)	31 (41.3)
≥ 75	56 (14.4)	53 (13.5)	57 (14.7)	19 (18.3)	10 (13.3)
<b>Sex, n (%)</b>					
Male	323 (83.0)	327 (83.2)	337 (86.6)	92 (88.5)	65 (86.7)
Female	66 (17.0)	66 (16.8)	52 (13.4)	12 (11.5)	10 (13.3)
<b>Region group, n (%)</b>					
Asia (excl. Japan)	167 (42.9)	156 (39.7)	156 (40.1)	47 (45.2)	31 (41.3)
Rest of World (incl. Japan)	222 (57.1)	237 (60.3)	233 (59.9)	57 (54.8)	44 (58.7)
<b>Race, n (%)</b>					
White	160 (41.1)	182 (46.3)	179 (46.0)	35 (33.7)	27 (36.0)
Black or African American	2 (0.5)	7 (1.8)	10 (2.6)	10 (9.6)	4 (5.3)
Asian	212 (54.5)	195 (49.6)	189 (48.6)	55 (52.9)	44 (58.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0	2 (1.9)	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (1.0)	0
Other	15 (3.9)	7 (1.8)	5 (1.3)	1 (1.0)	0
<b>Ethnic group, n (%)</b>					
Hispanic or Latino	13 (3.3)	21 (5.3)	21 (5.4)	5 (4.8)	4 (5.3)
Not Hispanic or Latino	376 (96.7)	372 (94.7)	362 (93.1)	99 (95.2)	71 (94.7)
<b>Weight group (kg), n (%)</b>					
< 70	218 (56.0)	190 (48.3)	202 (51.9)	47 (45.2)	49 (65.3)
≥ 70 – < 90	130 (33.4)	158 (40.2)	137 (35.2)	41 (39.4)	20 (26.7)
≥ 90	41 (10.5)	45 (11.5)	50 (12.9)	15 (14.4)	5 (6.7)
<b>BMI group (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>					
Underweight (< 18.5)	15 (3.9)	19 (4.8)	17 (4.4)	7 (6.7)	4 (5.3)

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study 22 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (n = 389)	T300+D (n = 393)	S (n = 389)	D (n = 104)	T300+D (n = 75)
Normal ( $\geq 18.5 - < 25.0$ )	210 (54.0)	188 (47.8)	195 (50.1)	47 (45.2)	47 (62.7)
Overweight ( $\geq 25.0 - < 30.0$ )	114 (29.3)	128 (32.6)	125 (32.1)	32 (30.8)	17 (22.7)
Obese ( $\geq 30.0$ )	47 (12.1)	56 (14.2)	48 (12.3)	17 (16.3)	6 (8.0)
<b>Alcohol use, n (%)<sup>a</sup></b>					
Never	150 (38.6)	162 (41.2)	147 (37.8)	NA	NA
Current	62 (15.9)	54 (13.7)	60 (15.4)	NA	NA
Former	176 (45.2)	176 (44.8)	182 (46.8)	NA	NA
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	0	NA	NA
<b>ECOG performance status, n (%)</b>					
0	244 (62.7)	246 (62.6)	239 (61.4)	52 (50.0)	46 (61.3)
1	145 (37.3)	147 (37.4)	148 (38.0)	52 (50.0)	29 (38.7)
<b>BCLC stage, n (%)<sup>b</sup></b>					
Early (A)	NA	NA	NA	1 (1.0)	1 (1.3)
Intermediate (B)	80 (20.6)	77 (19.6)	66 (17.0)	9 (8.7)	13 (17.3)
Advanced (C)	309 (79.4)	316 (80.4)	323 (83.0)	80 (76.9)	58 (77.3)
<b>Etiology of liver disease, n (%)</b>					
HBV-positive	119 (30.6)	122 (31.0)	119 (30.6)	40 (38.5)	27 (36.0)
HCV-positive	107 (27.5)	110 (28.0)	104 (26.7)	29 (27.9)	21 (28.0)
Others	163 (41.9)	161 (41.0)	166 (42.7)	35 (33.7)	27 (36.0)
<b>MVI and/or EHS, n (%)</b>					
MVI = Yes and/or EHS = Yes <sup>c</sup>	255 (65.6)	263 (66.9)	251 (64.5)	72 (69.2)	58 (77.3)
MVI = No and EHS=No	133 (34.2)	128 (32.6)	137 (35.2)	12 (11.5)	13 (17.3)
<b>Child-Pugh score, n (%)</b>					
A/5	284 (73.0)	295 (75.1)	277 (71.2)	79 (76.0)	51 (68.0)
A/6	96 (24.7)	92 (23.4)	102 (26.2)	23 (22.1)	23 (30.7)
B/7	1 (0.3)	2 (0.5)	10 (2.6)	2 (1.9)	1 (1.3)
<b>Alpha-fetoprotein, n (%)</b>					
< 400 ng/ml	247 (63.5)	243 (61.8)	256 (65.8)	62 (59.6)	39 (52.0)
$\geq 400$ ng/ml	137 (35.2)	145 (36.9)	124 (31.9)	39 (37.5)	35 (46.7)
Missing	5 (1.3)	5 (1.3)	9 (2.3)	3 (2.9)	1 (1.3)
<b>ALBI score</b>					
1	198 (50.9)	217 (55.2)	203 (52.2)	NA	NA
2	189 (48.6)	174 (44.3)	185 (47.6)	NA	NA

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study 22 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (n = 389)	T300+D (n = 393)	S (n = 389)	D (n = 104)	T300+D (n = 75)
3	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	NA	NA
Missing	0	1 (0.3)	0	NA	NA
<b>PD-L1 expression level, n (%)<sup>d</sup></b>					
Positive (TIP ≥ 1%)	154 (39.6)	148 (37.7)	148 (38.0)	55 (52.9)	27 (36.0)
Negative (TIP < 1%)	190 (48.8)	189 (48.1)	181 (46.5)	35 (33.7)	38 (50.7)
Missing	42 (10.8)	52 (13.2)	45 (11.6)	14 (13.5)	10 (13.3)
<b>Prior treatment with sorafenib/VEGFR TKI, n (%)<sup>e</sup></b>					
Yes	NA	NA	NA	66 (63.5)	55 (73.3)
No	NA	NA	NA	38 (36.5)	20 (26.7)

Baseline is the last assessment prior to the intake of the first dose of any study drug; for patients not treated, the last assessment on or prior to treatment allocation (Study 22 Part 2B) or randomisation (HIMALAYA and Study 22 Parts 2A and 3) was used.

<sup>a</sup>Alcohol use was not captured in the Study 22 eCRF.

<sup>b</sup>In HIMALAYA, patients were enrolled only if they had BCLC Stage B (not eligible for locoregional therapy) or Stage C. In Study 22, BCLC Stage was not specified in the inclusion criteria and collection of BCLC scores was not mandated at screening until protocol amendment 3 (20 July 2017); as a result, baseline BCLC scores were missing for some patients in Part 2A (see Section 9.2.2, Study 22 CSR, Module 5.3.5.2).

<sup>c</sup>Includes all patients with “MVI = Yes and EHS = No/Missing,” “MVI = No/Missing and EHS = Yes,” and “MVI = Yes and EHS = Yes.”

<sup>d</sup>PD-L1 expression level was defined as “Positive” if PD-L1 staining of any intensity in tumour cell membranes and/or tumour-associated immune cells covered ≥ 1% of tumour area (TIP ≥ 1%), and “Negative” if PD-L1 staining of any intensity in tumour cell membranes and/or tumour-associated immune cells covered < 1% of tumour area (TIP < 1%).

<sup>e</sup>Per inclusion criteria, no patients in HIMALAYA received prior systemic therapy for HCC (first-line setting only). In Study 22, patients were required to be immunotherapy-naïve and had either progressed on, were intolerant to, or have refused treatment with sorafenib or another approved VEGFR TKI (first-line and second-line settings).

**BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer, **BMI:** body mass index, **DCO:** data cut-off, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group, **eCRF:** electronic case report form, **EHS:** extrahepatic spread, **Excl.:** excluding, **FAS:** full analysis set, **HBV:** hepatitis B virus, **HCV:** hepatitis C virus, **Max:** maximum; **Min:** minimum, **MVI:** macrovascular invasion, **N:** total number of patients, **n:** number of patients in a treatment arm, **NA:** not applicable, **PD-L1:** programmed cell death ligand-1, **SD:** standard deviation, **TIP:** tumour immune percentage, **TKI:** tyrosine kinase inhibitor, **VEGFR:** vascular endothelial growth factor receptor.

**Liite 4.** Yhteenveto EORTCT QLQ-C30-elämänlaatukyselyn tulosten muutoksista lähtötilanteeseen verrattuna (19).

System Scale Item	Statistic	Number (%) of patients			
		D (N = 389)	T300+D (N=393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)
<b>GHS/QoL</b>					
GHS/QoL	n	282	249	116	254
	Adjusted mean (SE)	-1.8 (1.26)	-5.8 (1.29)	-6.2 (2.04)	NE
	95 % CI	-4.30, 0.65	-8.37, -3.32	-10.22, -2.21	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
<b>Function</b>					
Physical functioning	n	282	249	116	254
	Adjusted mean (SE)	-0.9 (1.16)	-2.7 (1.19)	-4.4 (1.87)	NE
	95 % CI	-3.18, 1.37	-5.05, -0.39	-8.05, -0.71	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
<b>Symptoms</b>					
Fatigue	n	282	249	116	254
	Adjusted mean (SE)	1.7 (1.40)	1.9 (1.43)	4.3 (2.27)	NE
	95 % CI	-1.09, 4.43	-0.91, 4.72	-0.14, 8.75	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
Appetite loss	n	282	249	116	254
	Adjusted mean (SE)	3.8 (1.62)	1.7 (1.65)	2.8 (2.63)	NE
	95 % CI	0.64, 7.00	-1.58, 4.91	-2.36, 7.97	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
Nausea	n	282	249	116	254
	Adjusted mean (SE)	1.2 (1.18)	0.7 (1.20)	3.1 (1.191)	NE
	95 % CI	-1.16, 3.47	-1.64, 3.08	-0.61, 6.87	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
Diarrhea	n	282	249	116	254

Adjusted mean (SE)	1.2 (1.43)	-1.0 (1.45)	5.7 (2.31)	NE
95 % CI	-1.62, 3.97	-3.83, 1.86	1.20, 10.28	NE
Estimated difference	NE	NE	-	-
95 % CI for difference	NE	NE	-	-
p-value	NE	NE	-	-

The analysis set includes a subset of the FAS with an evaluable baseline assessment and at least 1 evaluable post-baseline assessment. Change from the baseline is derived using a MMRM analysis of all the post-baseline scores for each visit. The model includes treatment, visit, and treatment by visit interaction as explanatory variables and the baseline score as a covariate.

All scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high scale score represents a higher response level. A high score for functional scales (physical, role, emotional, cognitive, social) and global health status/QoL represents a high functioning/QoL, but a high score for a symptom scale/item represents a high level of symptomatology/problems.

<sup>a</sup>Adjusted mean: adjusted mean change from baseline.

<sup>b</sup>95 % CI: 95 % CI for adjusted mean change

<sup>c</sup>Estimated difference: overall estimate of the treatment difference between D (monotherapy or combination therapy) and S

**CI:** confidence interval, **D:** durvalumab monotherapy 1500 mg, **EORTC QLQ-C30:** European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire, **FAS:** Full Analysis Set, **MMRM:** mixed-effect model for repeated measurement, **N:** number of patients in treatment arm, **NE:** not evaluable, **QoL:** Quality of Life, **Q4W:** every 4 weeks, **S:** sorafenib 400 mg twice daily, **SE:** standard error, **T75+D:** tremelimumab 75 mg x 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W, **T300+D:** tremelimumab 300 mg x 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W

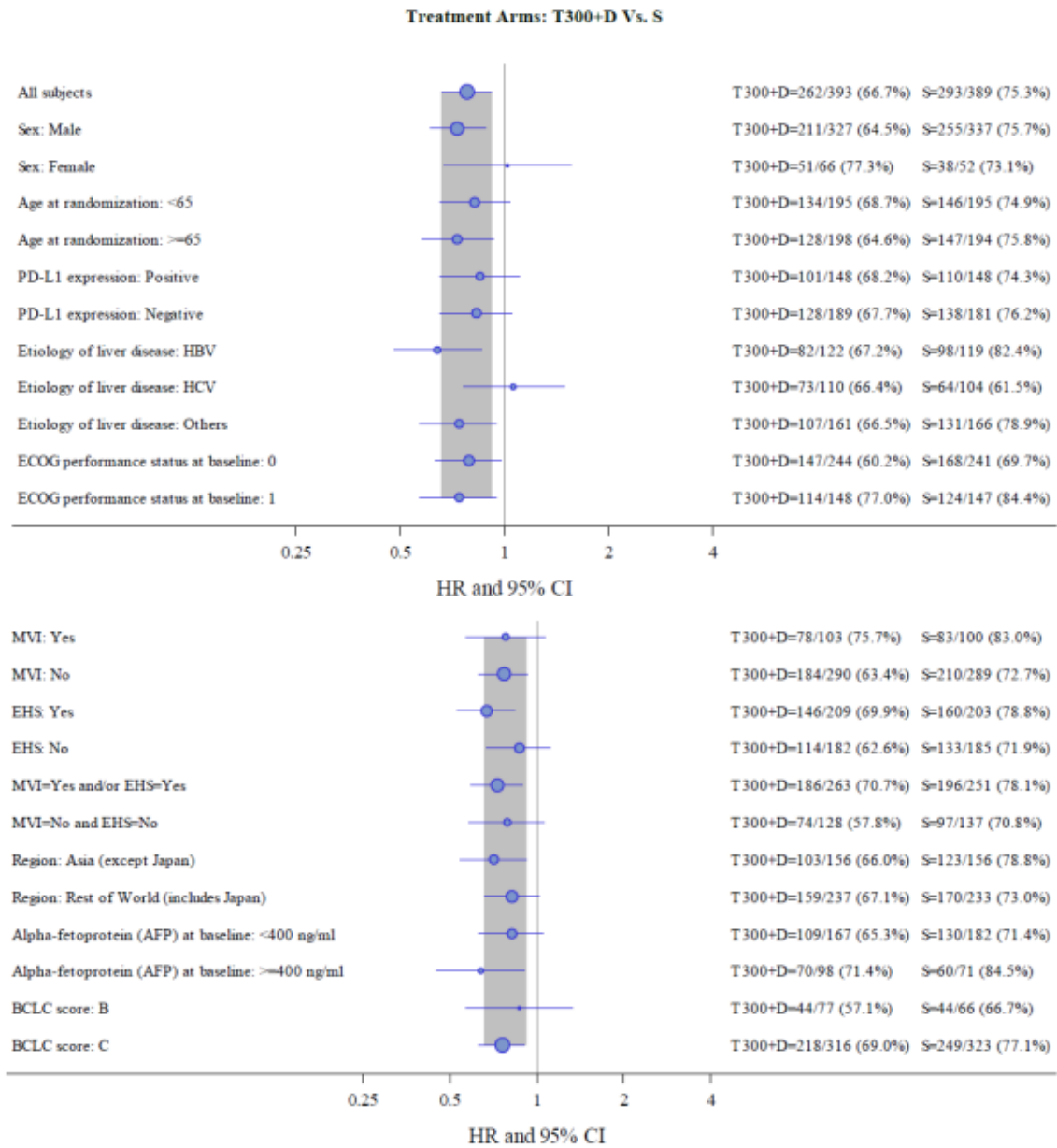
**Liite 5.** Yhteenveto EORTC QLQ-HCC18-elämänlaatukyselyn tulosten muutoksista lähtötilanteeseen verrattuna (19).

System Scale Item	Statistic	Number (%) of patients			
		D (N = 389)	T300+D (N=393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)
Abdominal swelling	n	280	228	112	253
	Adjusted mean (SE)	1.0 (1.32)	-0.1 (1.37)	-0.7 (2.15)	NE
	95 % CI	-1.64, 3.56	-2.84, 2.55	-4.93, 3.52	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
Abdominal pain	n	280	228	112	253
	Adjusted mean (SE)	0.6 (1.49)	-1.4 (1.54)	-0.5 (2.42)	NE
	95 % CI	-2.30, 3.53	-4.41, 1.62	-5.29, 4.20	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-
Shoulder pain	n	280	228	112	253
	Adjusted mean (SE)	-2.4 (1.51)	-1.7 (1.56)	-4.8 (2.46)	NE
	95 % CI	-5.35, 0.59	-4.75 (1.35)	-9.66, 0.01	NE
	Estimated difference	NE	NE	-	-
	95 % CI for difference	NE	NE	-	-
	p-value	NE	NE	-	-

EORTC Score Interpretation: All scales and single-item measures range in score from 0 to 100. A high scale score represents a higher response level. A high score for functional scales (physical, role, emotional, cognitive, social) and global health status/QoL represents a high functioning/QoL, but a high score for a symptom scale/item represents a high level of symptomatology/problems.

**CI:** confidence interval, **D:** durvalumab monotherapy 1500 mg, **EORTC QLQ-HCC18:** European Organization for Research and Treatment of Cancer 18-item hepatocellular cancer health-related quality of life questionnaire, **FAS:** Full Analysis Set, **N:** number of patients in treatment arm, **NE:** not evaluable, **QoL:** Quality of Life, **Q4W:** every 4 weeks, **S:** sorafenib 400 mg twice daily, **SE:** standard error, **T75+D:** tremelimumab 75 mg x 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W, **T300+D:** tremelimumab 300 mg x 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W

**Liite 6.** Alaryhmäanalyysin OS-tulokset HIMALAYA-tutkimuksesta (data cut-off 27.8.2021) (19).



**Hazard ratio and 95% CI**

A hazard ratio <1 implies a lower risk of death for the Treme 300 mg x 1 dose + Durva 1500 mg treatment arm.

For analysis methods, refer to Table 14.2.1.3.

Subgroup analyses for stratification factors, etiology of liver disease (HBV versus HCV versus others) and macro-vascular invasion (yes versus no) are performed using values collected from the pathology at screening eCRF. Others (for etiology of liver disease) is defined as no active viral hepatitis identified.

Values of ECOG are obtained from performance status eCRF.

Size of circle is proportional to the number of events.

Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all subjects) hazard ratio.

D = Durva 1500 mg, T300+D = Treme 300 mg x 1 dose + Durva 1500 mg, S = Sora 400 mg BID

root/cdar/d419/d419cc00002/ar/csr/restricted\_tlf/prod/program/eff003.sas eff003fa.rtf 08NOV2021:16:24 kwxd463

Abbreviations: AFP = alpha-fetoprotein; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EHS = extrahepatic spread; FAS = full analysis set; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HR = hazard ratio; MVI = macrovascular invasion; OS = overall survival; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; TIP = tumour immune percentage.

**Liite 7.** HIMALAYA-tutkimuksessa hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 % potilaista tai jotka olivat vakavuusasteeltaan 3–4 ja joita ilmeni vähintään 2 % potilaista (19).

Tapahtuma	T300+D (n = 388)		D (n = 388)		S (n = 374)	
	Kaikki n (%)	Aste 3–4 n (%)	Kaikki n (%)	Aste 3–4 n (%)	Kaikki n (%)	Aste 3–4 n (%)
Ripuli	103 (26,5)	17 (4,4)	58 (14,9)	6 (1,5)	167 (44,7)	16 (4,3)
Ummetus	36 (9,3)	0	42 (10,8)	0	35 (9,4)	0
Vatsakipu	46 (11,9)	5 (1,3)	37 (9,5)	4 (1,0)	63 (16,8)	12 (3,2)
Pahoinvointi	47 (12,1)	0	37 (9,5)	0	53 (14,2)	0
Kutina	89 (22,9)	0	56 (14,4)	0	24 (6,4)	1 (0,3)
Ihottuma	87 (22,4)	6 (1,5)	40 (10,3)	1 (0,3)	51 (13,6)	4 (1,1)
Hiusten lähtö	2 (0,5)	0	5 (1,3)	0	53 (14,2)	0
Käsijalkaoireyhtymä	3 (0,8)	0	1 (0,3)	0	174 (46,5)	34 (9,1)
Kohonnut ASAT	48 (12,4)	20 (5,2)	56 (14,4)	26 (6,7)	24 (6,4)	12 (3,2)
Kohonnut ALAT	36 (9,3)	10 (2,6)	44 (11,3)	12 (3,1)	20 (5,3)	7 (1,9)
Kohonnut amylaasi	29 (7,5)	14 (3,6)	9 (2,3)	3 (0,8)	10 (2,7)	4 (1,1)
Kohonnut bilirubiini	20 (5,2)	3 (0,8)	23 (5,9)	7 (1,8)	29 (7,8)	8 (2,1)
Kohonnut GGT	18 (4,6)	8 (2,1)	12 (3,1)	7 (1,8)	19 (5,1)	7 (1,9)
Kohonnut lipaasi	34 (8,8)	24 (6,2)	23 (5,9)	16 (4,1)	15 (4,0)	11 (2,9)
Ruokahalun lasku	66 (17,0)	5 (1,3)	53 (13,7)	2 (0,5)	67 (17,9)	3 (0,8)
Voimattomuus	39 (10,1)	7 (1,8)	49 (12,6)	8 (2,1)	44 (11,8)	10 (2,7)
Väsymys	66 (17,0)	8 (2,1)	38 (9,8)	0	71 (19,0)	11 (2,9)
Kuume	50 (12,9)	1 (0,3)	36 (9,3)	7 (1,8)	33 (8,8)	0
Unettomuus	40 (10,3)	1 (0,3)	21 (5,4)	0	16 (4,3)	0
Kilpirauhasen vajaatoiminta	47 (12,1)	0	19 (4,9)	0	16 (4,3)	0
Kohonnut verenpaine	23 (5,9)	7 (1,8)	17 (4,4)	4 (1,0)	68 (18,2)	23 (6,1)
Anemia	36 (9,3)	11 (2,8)	29 (7,5)	9 (2,3)	33 (8,8)	12 (3,2)
Hyperkalemia	20 (5,2)	6 (1,5)	20 (5,2)	8 (2,1)	13 (3,5)	9 (2,4)
Hyponatremia	21 (5,4)	16 (4,1)	12 (3,1)	5 (1,3)	15 (4,0)	11 (2,9)

**T300+D:** tremelimumabi+durvalumabi, **D:** durvalumabi, **S:** sorafenibi, **ASAT:** aspartaattiaminotransferaasi, **ALAT:** alaniiniaminotransferaasi, **GGT:** Gamma-glutamyyli transferaasi



**Liite 8.** Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät tremelimumabi-hoitoa maksasolusyövän hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 13.09.2023. Hakutermit: Unresectable OR non-resectable OR advanced | Hepatocellular Carcinoma | Tremelimumab OR CP-675 OR ticilimumab | Phase 2, 3, 4. Hakutuloksia löytyi 17 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 9 tutkimusta, ja 8 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

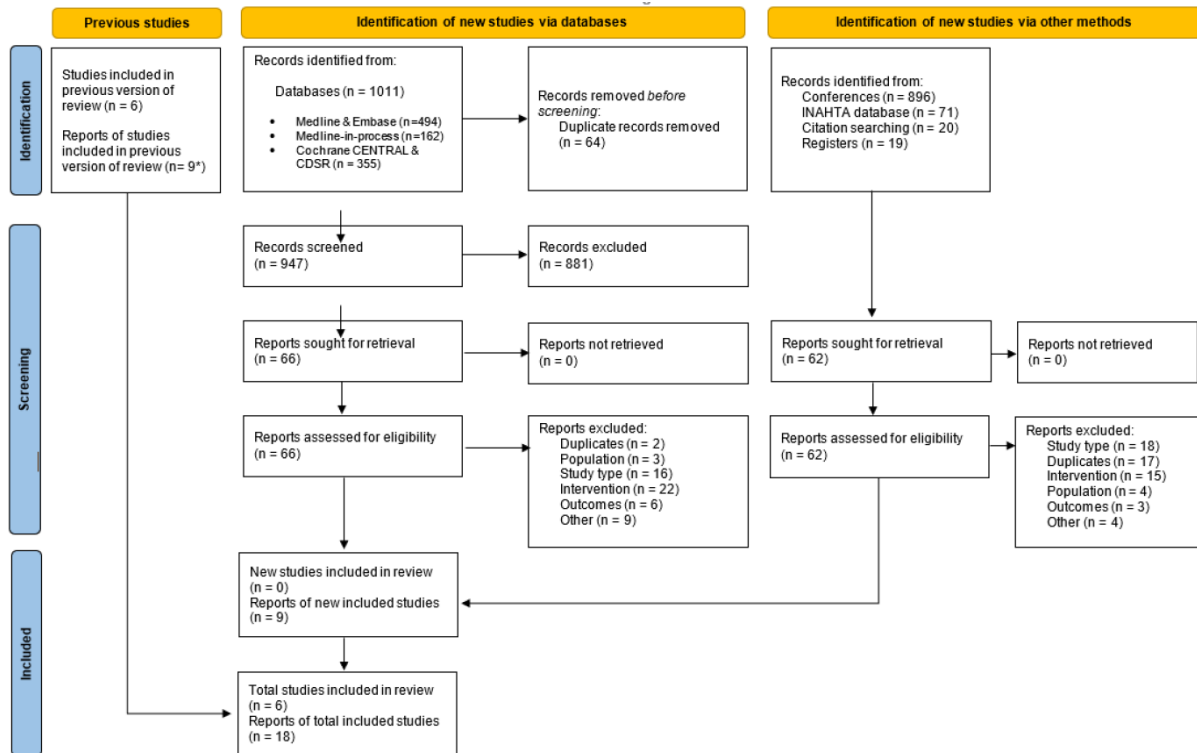
- Tutkimuksessa ei ollut vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 2)
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 5): NCT03298451, NCT02519348, NCT02821754, NCT01853618, NCT01008358
- Ei koskenut kyseistä indikaatiota (n = 1)

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
<a href="#">NCT05809869</a>	Edennyttä maksasolusyöpää sairastavat aikuiset	• Tremelimumabi + durvalumabi + Yttrium-90 radioembolisaatio	25	Paras objektiivinen vaste Abskopaalinen vaikutus	31.12.2025
<a href="#">NCT05864755</a>	Mahdollisesti leikkaukseen sopimatonta maksasolusyöpää sairastavat aikuiset	• HAIC + tremelimumabi + durvalumabi + bevasitsumabi	30	Objektiivinen vasteosuus (ORR)	31.12.2024
<a href="#">NCT05557838</a> (TREMENDOUS)	Leikkaukseen sopimatonta maksasolusyöpää sairastavat aikuiset kiinalaiset	• Tremelimumabi + durvalumabi	300	Asteen 3 haittavaikutukset ja erityisen mielenkiinnon kohteen haittavaikutukset	31.3.2025
<a href="#">NCT05883644</a> (SIERRA)	Edennyttä ja leikkaukseen sopimatonta maksasolusyöpää sairastavat aikuiset	• Tremelimumabi + durvalumabi	140	Asteiden 3 ja 4 haittavaikutusten ilmaantuvuus (PRAEs) Objektiivinen vasteosuus (ORR)	10.4.2026
<a href="#">NCT05844046</a> (MONTBLANC)	Leikkaukseen sopimatonta maksasolusyöpää sairastavat aikuiset	• Durvalumabi + tremelimumabi (alkuhoito) + bevasitsumabi (jälkihoito) • Durvalumabi + tremelimumabi + bevasitsumabi	83	Objektiivinen vasteosuus (ORR)	31.12.2026
<a href="#">NCT03937830</a>	Edennyttä maksasolusyöpää tai sappitiehytyöpää sairastavat aikuiset	• Durvalumabi + bevasitsumabi + tremelimumabi • Durvalumabi + bevasitsumabi +	39	Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) 6 kk jälkeen	31.12.2023

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
		tremelimumabi + TACE			
<a href="#">NCT04522544</a> (IMMUWIN)	Leikkaukseen soveltumatonta maksasolusyöpää sairastavat aikuiset	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Y-90 SIRT + tremelimumabi + durvalumabi</li> <li>• TACE + tremelimumabi + durvalumabi</li> </ul>	84	Objektiivinen vasteosuus (ORR) 6 kk jälkeen	31.03.2024
<a href="#">NCT04988945</a>	Leikkaukseen soveltumatonta maksasolusyöpää sairastavat aikuiset	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TACE + SBRT + durvalumabi + tremelimumabi</li> </ul>	33	Potilaiden määrä, jotka soveltuvat hoidon jälkeen leikkaushoittoon	01.12.2022
<a href="#">NCT03539822</a>	Aikuispotilaat joilla jokin seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mahalaukun syöpä</li> <li>• Ruokatorven syöpä</li> <li>• Maksasolusyöpä</li> <li>• Kolorektaalisyöpä</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabotsantinibi + durvalumabi</li> <li>• Kabotsantinibi + durvalumabi + tremelimumabi</li> </ul>	117	Suurin siedetty annos (MTD) Objektiivinen vasteosuus (ORR)	30.12.2022

**SBRT:** stereotactic body radiotherapy, **SIRT:** selective internal radiation therapy, **TACE:** trans-arterial chemo-embolization

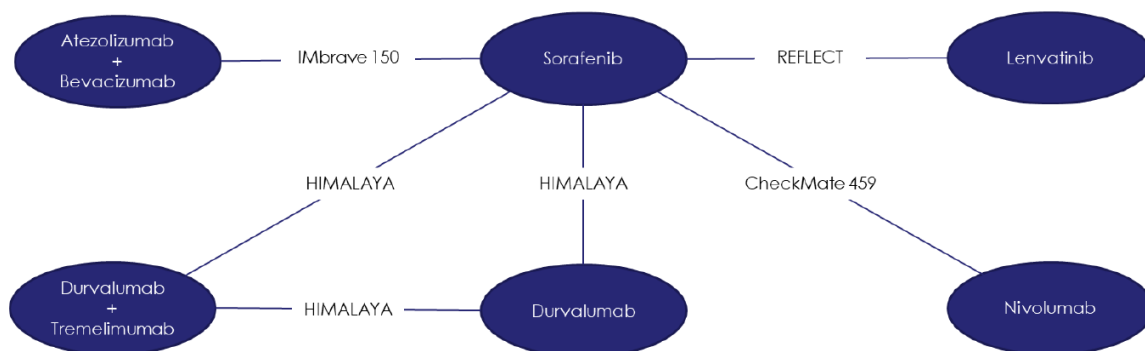
**Liite 9.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vuokaavio. (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).



**Liite 10.** Myyntiluvan haltijan epäsuorassa vertailussa hyödynnetyt tutkimukset ja niiden julkaisut (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).

Trial name	Publication Name	Treatment arms
REFLECT	Kudo et al 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenvatinib 12 mg (for bodyweight ≥60 kg) or 8 mg (for bodyweight &lt;60 kg)</li> <li>Sorafenib 800 mg</li> </ul>
CHECKMATE 459	Yau et al 2019 NCT02576509 Yau et al 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab 240 mg</li> <li>Sorafenib 400 mg</li> </ul>
IMbrave 150	Finn et al 2020 Finn et al 2021 Salem et al 2021 Qin et al 2021 Finn et al 2021 Zhu et al 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atezolizumab 1200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg</li> <li>Sorafenib 400 mg</li> </ul>

**Liite 11.** Myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun eri hoitovaihtoehtojen ja vertailujen verkosto (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).



**Liite 12.** Kaltaistetun epäsuoran vertailun potilaiden ominaispiirteet verrattaessa T300+D (STRIDE) -hoitoa (HIMALAYA-tutkimus) ja atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoitoa (Imbrave 150-tutkimus) (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).

TRIAL	Imbrave 150	HIMALAYA – Original			HIMALAYA – Restricted			HIMALAYA - Reweighted		
	Global	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE
N / ESS	501	389	389	393	379	379	387	246.9	243.4	270.5
Age ≥ 65 y.o. (%)	50.3	47.8	49.9	50.4	47.8	49.3	50.9	49.0	50.1	53.8
Male (%)	82.3	83.0	86.6	83.2	82.8	86.3	83.2	82.0	84.4	80.7
Asia excluding Japan (%)	40.3	42.9	40.1	39.7	43.0	40.9	40.1	42.0	39.4	39.7
MVI (%)	39.6	24.2	25.7	26.2	24.0	25.9	25.3	38.2	42.0	38.8
EHS (%)	60.7	54.5	52.2	53.2	54.6	52.5	53.5	61.4	62.5	58.3
AFP ≥ 400 (%)	37.7	35.2	31.9	36.9	35.4	31.9	37.0	40.0	33.8	39.1
Hepatitis B (%)	48.0	30.6	30.6	31.0	31.1	30.9	31.5	49.4	46.9	47.7
Hepatitis C (%)	21.3	27.5	26.7	28.0	27.2	26.4	27.6	20.7	20.6	22.7
ECOG 0 (%)	62.0	60.9	62.0	62.1	61.2	62.8	62.5	62.1	60.4	63.4
ECOG 1 (%)	38.0	38.6	37.8	37.7	38.8	37.2	37.5	37.9	39.6	36.6
ECOG 2 (%)	0.0	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Child Pugh A (%)	100.0	97.9	97.4	98.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
BCLC B (%)	15.3	20.6	17.0	19.6	20.6	17.2	19.9	20.4	15.1	19.4
BCLC C (%)	81.7	79.4	83.0	80.4	79.4	82.8	80.1	79.6	84.9	80.6
ALBI grade 1 (%)	NR	50.9	52.2	55.2	51.7	53.6	56.1	49.5	52.8	53.4
ALBI grade 2 (%)	NR	48.6	47.6	44.3	48.3	46.4	43.7	50.5	47.2	46.6
ALBI grade 3 (%)	NR	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Abbreviations: AFP, Alpha-fetoprotéine; ALBI, albumin-bilirubin score; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; ESS: Effective sample size; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients; NR, not reported; treme, tremelimumab

**Liite 13.** Kaltaistetun epäsuoran vertailun potilaiden ominaispiirteet verrattaessa T300+D (STRIDE) -hoitoa (HIMALAYA-tutkimus) ja lenvatinibi-hoitoa (REFLECT-tutkimus) (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).

TRIAL ARM	REFLECT	HIMALAYA – Original			HIMALAYA – Restricted			HIMALAYA – Reweighted		
	Global*	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE	Durva	Sora	STRIDE
N / ESS	954	389	389	393	387	388	392	308.3	303.7	308.6
Age ≥ 65 < 75 y.o. (%)	28.9	33.4	35.2	36.9	33.3	35.1	37.0	27.9	28.6	30.3
Age ≥ 75 y.o. (%)	13.1	14.4	14.7	13.5	14.5	14.7	13.5	12.9	13.1	13.3
Male (%)	84.5	83.0	86.6	83.2	83.2	86.6	83.2	82.8	85.8	85.0
Asia Pacific (%)	67.1	54.5	47.6	48.3	54.8	47.7	48.5	70.7	64.3	66.1
MVI (%)	20.9	24.2	25.7	26.2	24.3	25.8	26.0	20.4	21.0	21.2
EHS (%)	61.4	54.5	52.2	53.2	54.8	52.1	53.3	61.6	60.5	62.1
AFP ≥ 200 (%)	42.9	40.9	37.0	42.0	41.1	37.1	42.1	44.9	40.1	43.5
Hepatitis B (%)	50.2	30.6	30.6	31.0	30.7	30.7	31.1	49.9	49.8	50.8
Hepatitis C (%)	22.7	27.5	26.7	28.0	27.4	26.5	28.1	22.7	22.0	23.4
ECOG 0 (%)	63.4	60.9	62.0	62.1	61.2	62.1	62.2	62.8	63.8	63.7
ECOG 1 (%)	36.6	38.6	37.8	37.7	38.8	37.9	37.8	37.2	36.2	36.3
ECOG 2 (%)	0.0	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ChildPugh A (%)	99.2	97.9	97.4	98.5	97.9	97.7	98.7	99.0	98.9	99.6
BCLC B (%)	20.5	20.6	17.0	19.6	20.7	17.0	19.6	22.7	17.9	20.8
BCLC C (%)	79.5	79.4	83.0	80.4	79.3	83.0	80.4	77.3	82.1	79.2

\* Global refers to the intention-to-treat population of the trial i.e., both patients from lenvatinib arm and sorafenib arm.  
 Abbreviations: AFP, Alpha-fetoprotéine; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; ESS: Effective sample size; STRIDE, Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients; NR, not reported

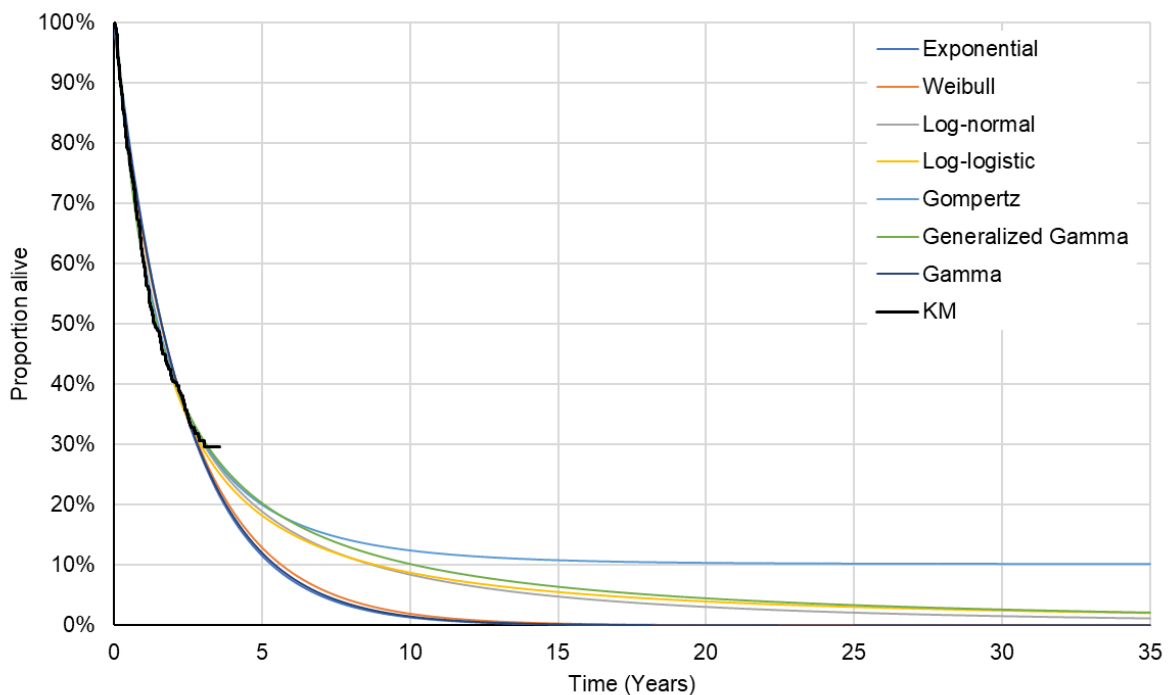
**Liite 14.** Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin (OS, PFS ja TTD) liittyvät tulokset.

**Liitetaulukko 14a.** T300+D:n kokonaiselossaoloajan (OS) sovitejakaumien tilastollisia arvoja tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa).

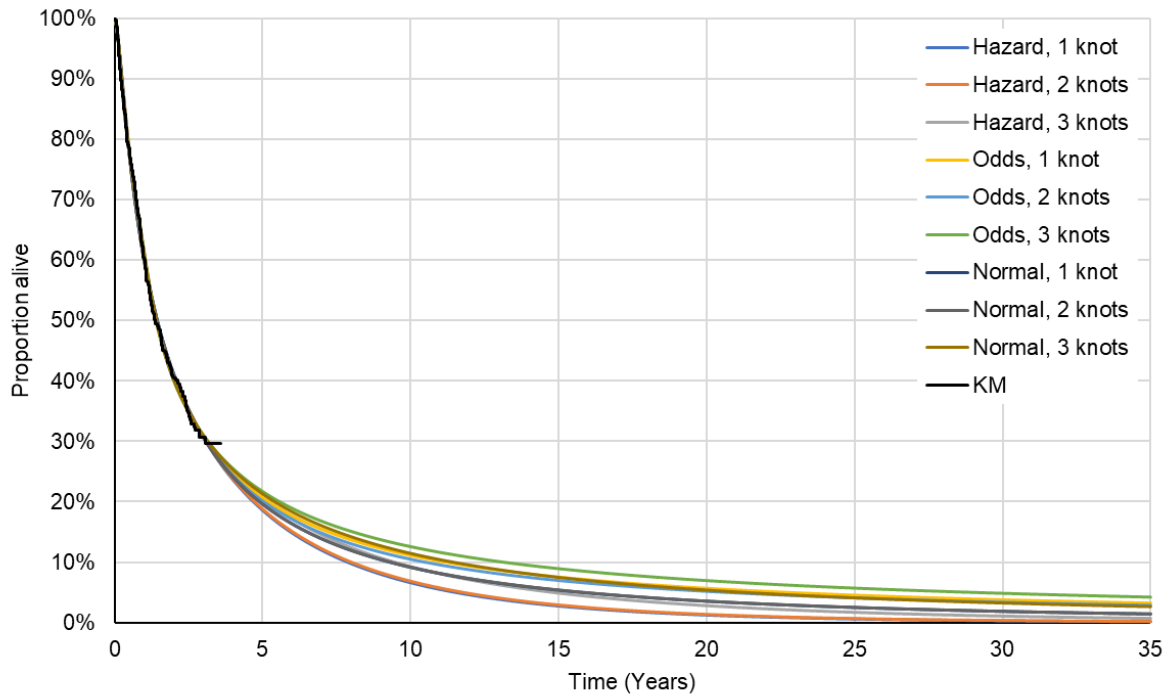
One-piece models			Splines and knots models		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	2268.22	2272.19	Hazard, 1 knot	2252.48	2264.4
Weibull	2269.02	2276.97	Hazard, 2 knots	2254.04	2269.93
Log-normal	2247.53	2255.48	Hazard, 3 knots	2251.31	2271.18
Log-logistic	2254.13	2262.08	Odds, 1 knot	2252.35	2264.27
Gompertz	2260.78	2268.73	Odds, 2 knots	2253.85	2269.75
Generalized gamma	2248.81	2260.73	<b>Odds, 3 knots<sup>†</sup></b>	<b>2250.67</b>	<b>2270.54</b>
Gamma	2269.99	2277.93	Normal, 1 knot	2249.24	2261.16
			Normal, 2 knots	2251.19	2267.08
			Normal, 3 knots	2248.66	2268.53

<sup>†</sup>Selected base case

**AIC:** Akaike information criterion, **BIC:** Bayesian information criterion.



**Liitekuvio 14a.** T300+D-hoitohaaran kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja parametristen jakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).



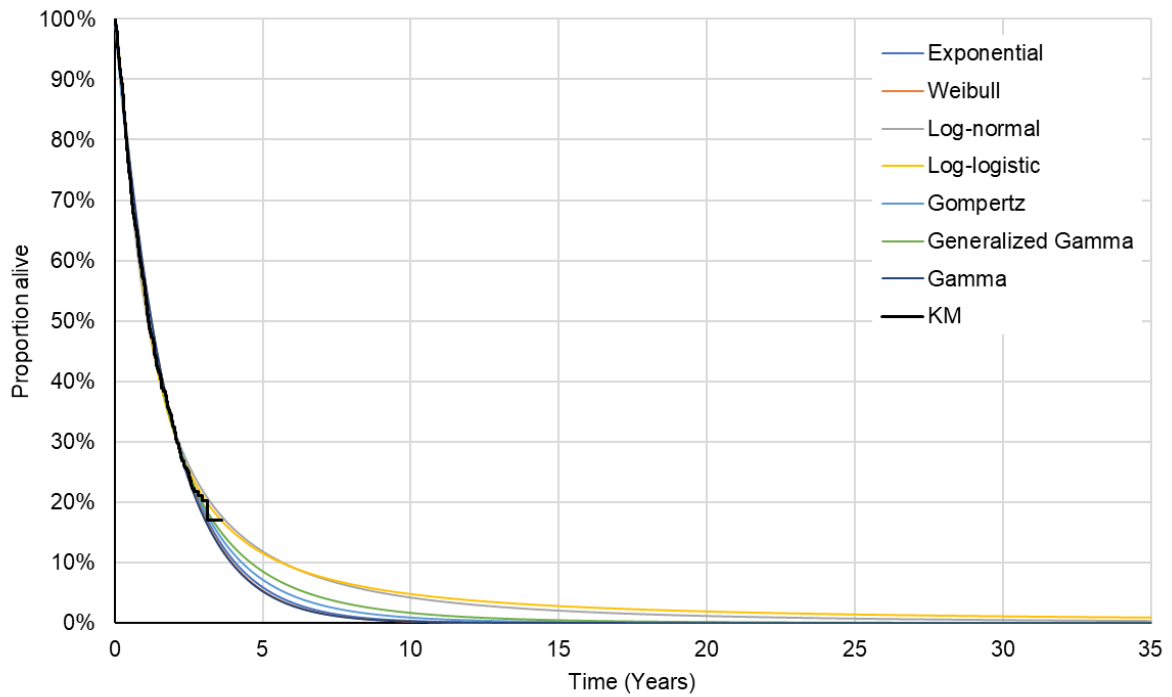
**Liitekuvio 14b.** T300+D-hoitoaaran kokonaiselossaoloaika (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja splinijakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

**Liitetaulukko 14b.** Sorafenibin kokonaiselossaoloajan (OS) sovitejakaumien tilastollisia arvoja tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa).

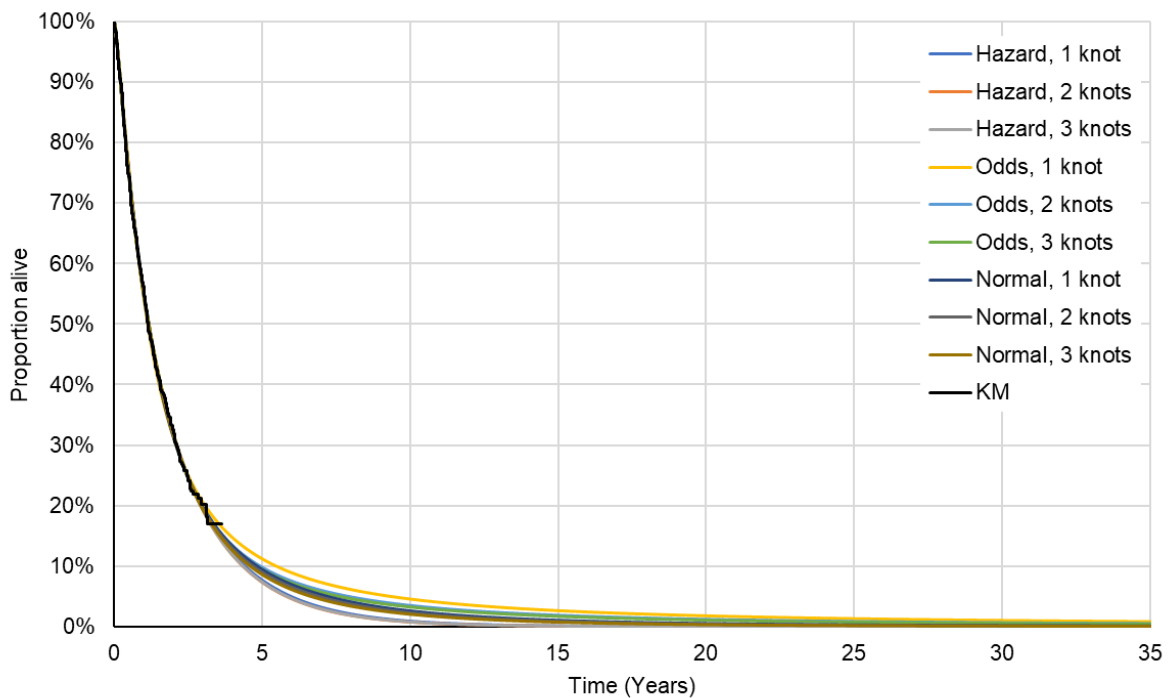
One-piece models			Splines and knots models		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	2378.45	2382.42	Hazard, 1 knot	2374.91	2386.8
Weibull	2380.01	2387.94	Hazard, 2 knots	2376.71	2392.56
Log-normal	2378.74	2386.67	Hazard, 3 knots	2378.78	2398.6
Log-logistic	2374.98	2382.9	Odds, 1 knot	2376.86	2388.75
Gompertz	2380.06	2387.99	Odds, 2 knots	2376.87	2392.72
<b>Generalized gamma<sup>†</sup></b>	<b>2374.87</b>	<b>2386.76</b>	Odds, 3 knots	2378.84	2398.66
Gamma	2379.29	2387.21	Normal, 1 knot	2375.03	2386.92
			Normal, 2 knots	2376.83	2392.68
			Normal, 3 knots	2378.59	2398.41

<sup>†</sup>Selected base case.

**AIC:** Akaike information criterion, **BIC:** Bayesian information criterion.



**Liitekuvio 14c.** Sorafenibi-hoitohaaran kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja parametristen jakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).



**Liitekuvio 14d.** Sorafenibi-hoitohaaran kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja splinijakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

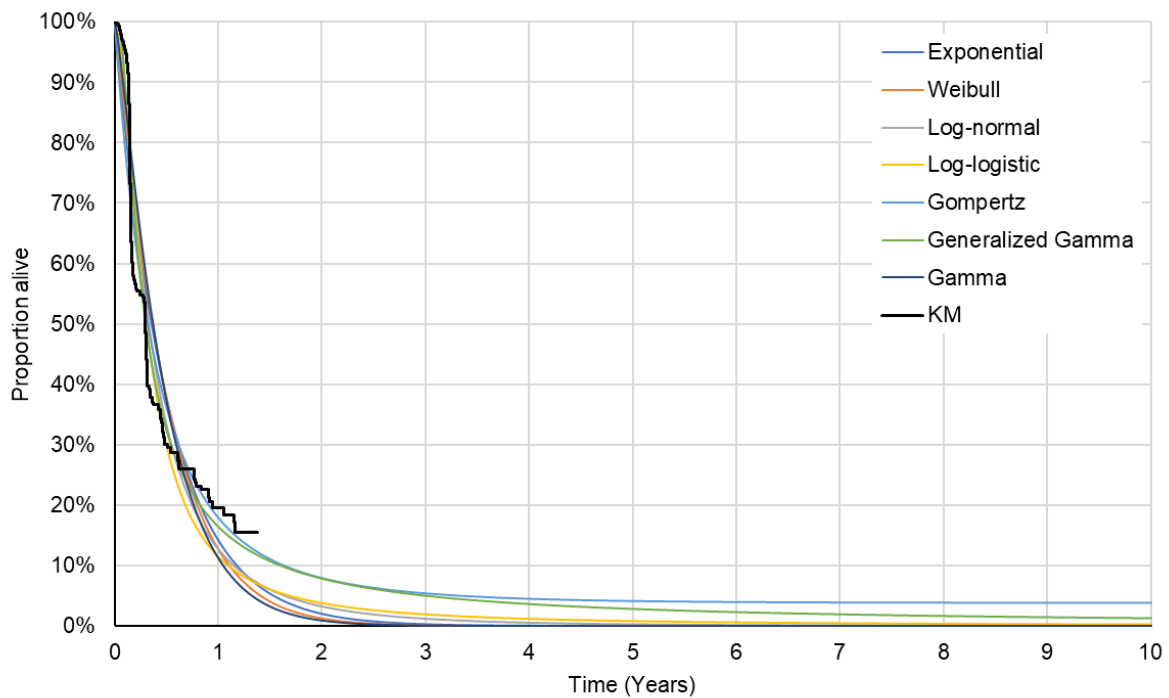
**Liitetaulukko 14c.** T300+D:n aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavien sovitejakaumien tilastollisia arvoja tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa).



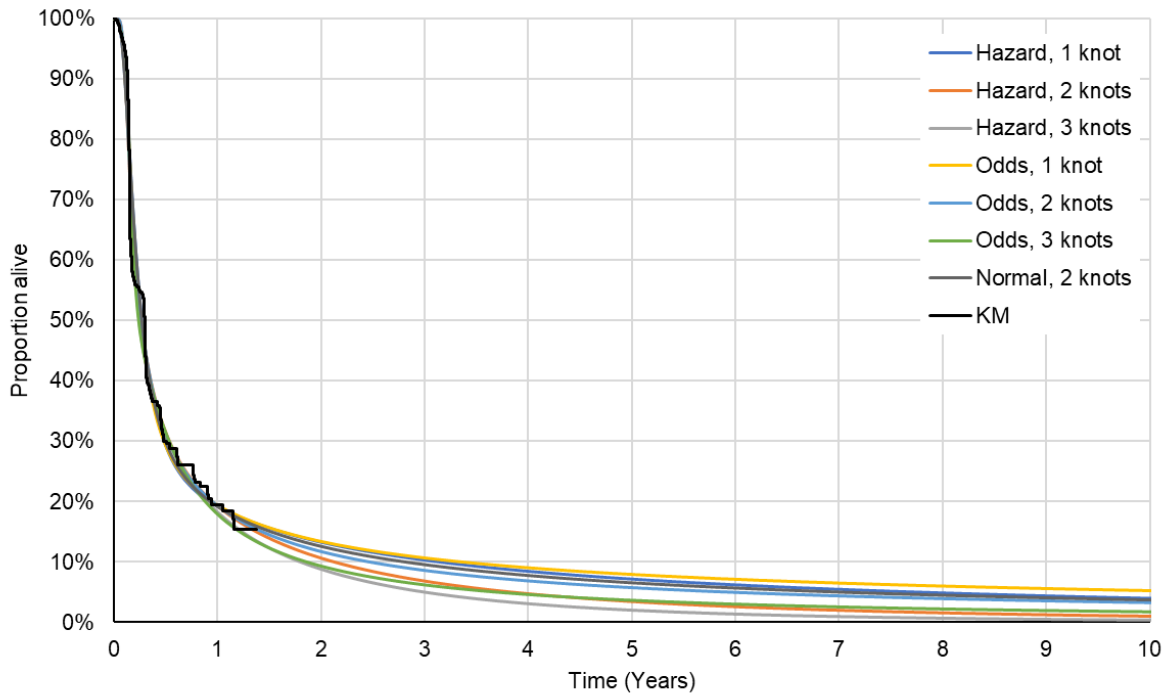
One-piece models			Splines and knots models		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	1206.92	1210.89	Hazard, 1 knot	1094.08	1106
Weibull	1206.48	1214.43	Hazard, 2 knots	1085.88	1101.78
Log-normal	1142.47	1150.42	Hazard, 3 knots	1069.96	1089.83
Log-logistic	1147.96	1155.91	Odds, 1 knot	1088.68	1100.6
Gompertz	1200.32	1208.27	Odds, 2 knots	1087.09	1102.99
Generalized gamma	1117.3	1129.22	<b>Odds, 3 knots<sup>†</sup></b>	<b>1062.17</b>	<b>1082.03</b>
Gamma	1199.13	1207.08	Normal, 1 knot	NA	NA
			Normal, 2 knots	1101.51	1117.41
			Normal, 3 knots	NA	NA

<sup>†</sup>Selected base case.

**AIC**: Akaike information criterion, **BIC**: Bayesian information criterion.



**Liitekuvio 14e.** T300+D-hoitohaaran aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja parametristen jakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).



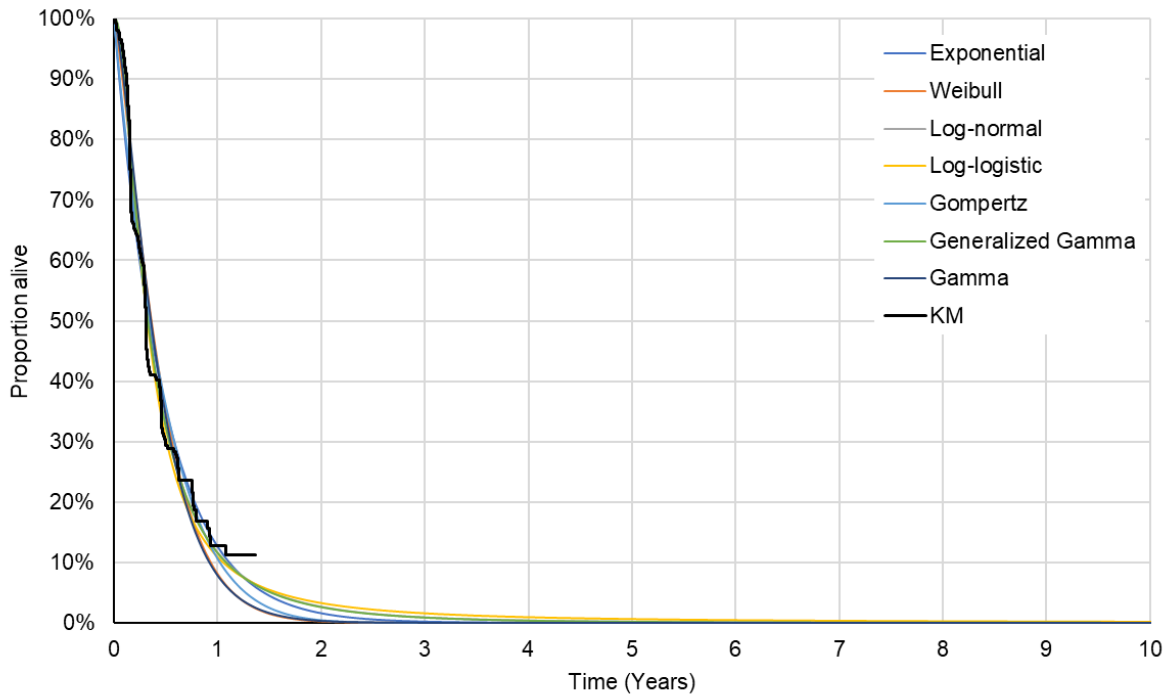
**Liitekuvio 14f.** T300+D-hoitohaaran aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja splinijakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

**Liitetaulukko 14d.** Sorafenibin aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavien sovitejakaumien tilastollisia arvoja tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa).

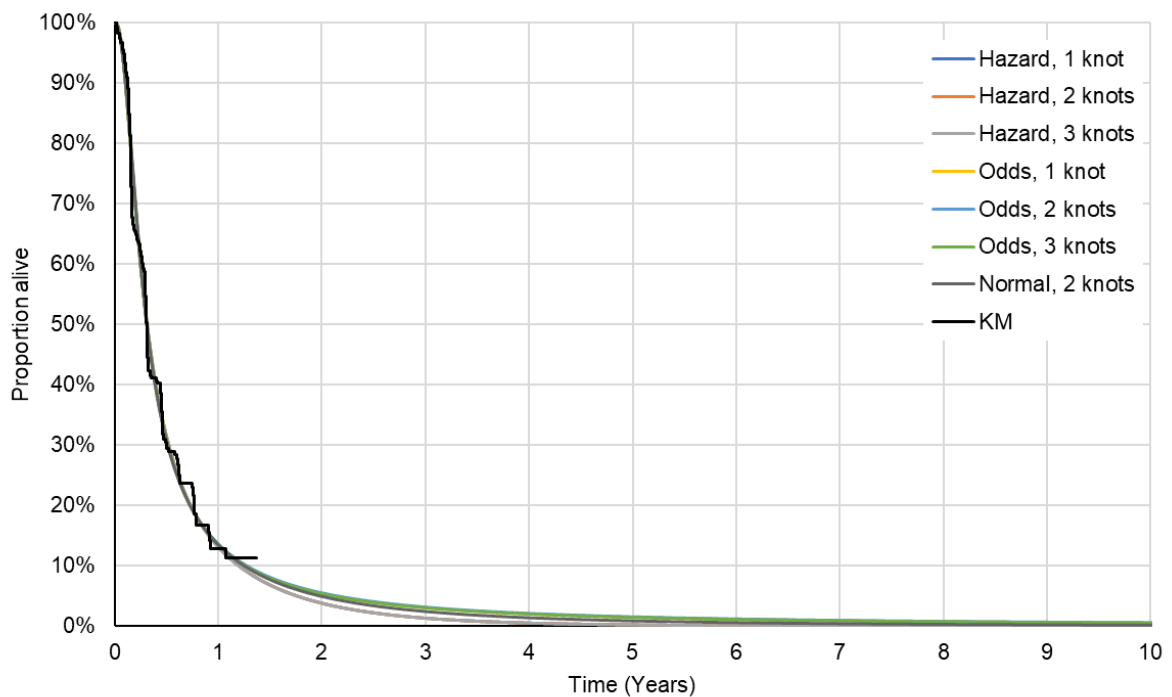
One-piece models			Splines and knots models		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	1099.46	1103.42	Hazard, 1 knot	1058.37	1070.26
Weibull	1085.06	1092.98	Hazard, 2 knots	1060.37	1076.23
Log-normal	1061.33	1069.25	Hazard, 3 knots	1062.12	1081.94
<b>Log-logistic†</b>	<b>1060.47</b>	<b>1068.39</b>	Odds, 1 knot	1058.22	1070.11
Gompertz	1099.94	1107.87	Odds, 2 knots	1060.24	1076.09
Generalized gamma	1063.32	1075.21	Odds, 3 knots	1061.59	1081.41
Gamma	1077.30	1085.23	Normal, 1 knot	NA	NA
			Normal, 2 knots	1060.56	1076.42
			Normal, 3 knots	NA	NA

†Selected base case.

**AIC:** Akaike information criterion, **BIC:** Bayesian information criterion.



**Liitekuvio 14g.** Sorafenibi-hoitohaaran aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja parametristen jakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).



**Kuvio 14h.** Sorafenibi-hoitohaaran aikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat Kaplan-Meier- ja splinijakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

**Liitetaulukko 14e.** T300+D-hoidon aikaa ennen hoidon keskeyttämistä (TTD) sovitejakaumien tilastollisia arvoja tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa).

One-piece models			Splines and knots models		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	2323.3	2327.27	Hazard, 1 knot	2205.32	2217.24
<b>Weibull†</b>	<b>2203.4</b>	<b>2211.35</b>	Hazard, 2 knots	2199.15	2215.05
Log-normal	2231.53	2239.48	Hazard, 3 knots	2200.43	2220.3
Log-logistic	2217.7	2225.65	Odds, 1 knot	2199.15	2211.08
Gompertz	2233.82	2241.77	Odds, 2 knots	2201.26	2217.16
Generalized gamma	2204.7	2216.62	Odds, 3 knots	2199.9	2219.77
Gamma	2211.29	2219.24	Normal, 1 knot	2197.36	2209.28
			Normal, 2 knots	2199.07	2214.97
			Normal, 3 knots	NA	NA

†Selected base case.

**AIC:** Akaike information criterion, **BIC:** Bayesian information criterion.

KUVA POISTETTU

**Liitekuvio 14i.** T300+D-hoitohaaran aikaa ennen hoidon keskeyttämistä (TTD) kuvaavat Kaplan-Meier- ja parametristen jakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).



**Liitekuvio 14j.** T300+D-hoitohaaran aikaa ennen hoidon keskeyttämistä (TTD) kuvaavat Kaplan-Meier- ja splinijakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

**Liitetaulukko 14f.** Sorafenibi-hoidon aikaa ennen hoidon keskeyttämistä (TTD) sovitejakaumien tilastollisia arvoja tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa).

One-piece models			Splines and knots models		
Distribution	AIC	BIC	Distribution	AIC	BIC
Exponential	2202.92	2206.88	Hazard, 1 knot	2160.00	2171.89
Weibull	2198.50	2206.43	Hazard, 2 knots	2161.82	2177.67
<b>Log-normal<sup>†</sup></b>	<b>2159.57</b>	<b>2167.50</b>	Hazard, 3 knots	2163.72	2183.54
Log-logistic	2160.65	2168.58	Odds, 1 knot	2162.22	2174.11
Gompertz	2178.40	2186.33	Odds, 2 knots	2162.43	2178.28
Generalized gamma	2161.31	2173.20	Odds, 3 knots	2164.64	2184.46
Gamma	2203.46	2211.39	Normal, 1 knot	2161.37	2173.26
			Normal, 2 knots	2162.73	2178.58
			Normal, 3 knots	NA	NA

<sup>†</sup>Selected base case.

**AIC:** Akaike information criterion, **BIC:** Bayesian information criterion.



**Liitekuvio 14k.** Sorafenibi-hoitohaaran aikaa ennen hoidon keskeyttämistä (TTD) kuvaavat Kaplan-Meier- ja parametristen jakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).



**Liitekuvio 14l.** Sorafenibi-hoitohaaran aikaa ennen hoidon keskeyttämistä (TTD) kuvaavat Kaplan-Meier- ja splinijakaumien ekstrapolaatiokäyrät tutkimuksen hoitoaiepopulaatiolle (ITT-populaatiolle).

**Liite 15.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalysissä huomioimat haittavaikutukset ja niiden kesto.

**Liitetaulukko 15a.** Haittatapahtumien esiintymistiheys ja kesto.

Adverse event	T300+D (N=388)		Durvalumab (N=388)		Sorafenib (N=374)		Weighted average duration (days)
	Patients (n)	Mean duration (days)	Patients (n)	Mean duration (days)	Patients (n)	Mean duration (days)	
ASAT increased	20	195.2	26	159.4	12	107.6	161.03
Blood bilirubin increased	3	52.7	7	43	8	143.4	89.24
GGT increased	8	334.4	7	203.4	7	370.3	304.14
Hypertension	7	62.4	4	320.5	23	225.5	203.10
Lipase increased	24	207.1	16	220.4	11	156.5	200.36
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0	0	0	34	272.6	272.60
Platelet count decreased	2	62.5	0	0	5	370	282.14
Proteinuria	1	855	0	0	1	640	747.50
Weight decreased	1	47	1	155	3	456	314.00

**ASAT:** Aspartate aminotransferase, **GGT:** Gamma-glutamyl transferase

**Liitetaulukko 15b.** Haittatapahtumien aiheuttamat disutiliteetit.

Adverse event	Disutility values	Source	AE durations (days)	QALY loss per event
ASAT increased	0.000	(33)	161.03	0.000
Blood bilirubin increased	0.000	(33)	89.24	0.000
GGT increased	0.000	Assumed equal to aspartate aminotransferase increased	304.14	0.000
Hypertension	0.000	(33)	203.10	0.000
Lipase increased	0.000	Assumed equal to aspartate aminotransferase increased	200.36	0.000
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	-0.116	(33)	272.60	-0.087
Platelet count decreased	0.000	(33)	282.14	0.000
Proteinuria	0.000	(33)	747.50	0.000
Weight decreased	0.000	(33)	314.00	0.000

**AE:** adverse event, **ASAT:** Aspartate aminotransferase, **GGT:** Gamma-glutamyl transferase, **QALY:** quality-adjusted life year.

**Liitetaulukko 15c.** Haittatapahtumien kustannukset, kustannus per tapahtuma.

Adverse event	Unit cost (2023)	Source
Aspartate aminotransferase increased	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Blood bilirubin increased	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Gamma-glutamyl transferase increased	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Hypertension	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Lipase increased	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Platelet count decreased	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Proteinuria	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)
Weight decreased	322.79 €	Average outpatients visit from all hospitals (34)



**Liite 16.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

**Liitetaulukko 16a.** Lääkepakkausten kustannukset. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Treatment	Pack size	Form	Total mg per pack	Cost per pack
Durvalumab	1	50 mg/ml; 2.4 ml (vial)	120 mg	760.76 €
	1	50 mg/ml; 10 ml (vial)	500 mg	3,169.78 €
Tremelimumab	1	300 mg (vial)	300 mg	22,177.42 €
Sorafenib	112	200 mg (per tablet)	22400 mg	1,100.92 €
Lenvatinib	30	4 mg (per tablet)	120 mg	1,486.47 €
Atezolizumab	1	60 mg/ml; 20 ml (vial)	1200 mg	3,475.00 €
Bevacizumab	1	25 mg/ml; 4 ml (vial)	100 mg	36,89 €
	1	25 mg/ml; 16 ml (vial)	400 mg	173,30 €
Pembrolizumab	1	25 mg/ml; 4 ml (vial)	100 mg	3,566.00 €
Nivolumab	1	10 mg/ml; 4 ml (vial)	40 mg	426.20 €
	1	10 mg/ml; 10 ml (vial)	100 mg	1,048.50 €
	1	10 mg/ml; 24 ml (vial)	240 mg	3,547.20 €
Ipilimumab	1	5 mg/ml; 10 ml vial (vial)	50 mg	4,352.28 €
	1	5 mg/ml; 40 ml (vial)	200 mg	17,409.11 €
Regorafenib	84	40 mg (per tablet)	3360 mg	2,459.06 €
Cabozantinib	30	20 mg (per tablet)	600 mg	4,765.92 €
	30	40 mg (per tablet)	1200 mg	4,765.92 €
	30	60 mg (per tablet)	1800 mg	4,765.92 €
Ramucirumab	1	10 mg/ml; 10 ml (vial)	100 mg	513,82 €
	1	10 mg/ml; 50 ml (vial)	500 mg	2,569.12 €
Capecitabine	60	150 mg (per tablet)	9000 mg	37.128 €
	120	500 mg (per tablet)	60000 mg	47.32 €
Fluorouracil	1	50 mg/ml; 100 ml (vial)	5000 mg	17.45 €
Oxaliplatin	1	5 mg/ml; 10 ml (vial)	50 mg	16.13 €

**Liitetaulukko 16b.** Lääkkeiden annostelutiedot. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi

Regimen	Treatment	Prescribed dose	Dose per administration	Frequency	Administration method
Primary treatment					
Treatment 1					
T300+D	Durvalumab	1500 mg	1500 mg	Q4W	IV
Sorafenib	Sorafenib	400 mg	400 mg	Twice daily	Orally
Lenvatinib	Lenvatinib	10,7 mg	10,7 mg	Once daily	Orally
Atezolizumab plus bevacizumab	Atezolizumab	1200 mg	1200 mg	Q3W	IV
Treatment 2					
T300+D	Tremelimumab	300 mg	300 mg	1 dose only	IV
Sorafenib	NA	-	-	-	-
Lenvatinib	NA	-	-	-	-
Atezolizumab plus bevacizumab	Bevacizumab	15 mg/kg	1050 mg	Q3W	IV
Subsequent treatment					
Atezolizumab	NA	1200 mg	1200 mg	Q3W	IV
Nivolumab	NA	240 mg	240 mg	Q2W	IV
Pembrolizumab	NA	200 mg	200 mg	Q3W	IV
Capecitabine	NA	1250 mg/m <sup>2</sup>	2150 mg	Twice daily for 14 days, followed by a 7-day rest period.	Orally
Fluorouracil	NA	15 mg/kg	1050 mg	Q1W	IV
Oxaliplatin	NA	85 mg/kg	5950 mg	Q2W	IV
Cabozantinib	NA	60 mg	60 mg	Once daily	Orally
Lenvatinib	NA	10,7 mg	10,7 mg	Once daily	Orally
Regorafenib	NA	160 mg	160 mg	Once daily, for 21 of 28-day cycle	Orally
Sorafenib	NA	400 mg	400 mg	Twice daily	Orally
Bevacizumab	NA	15 mg/kg	1050 mg	Q3W	IV
Ramucirumab	NA	8 mg/kg	560 mg	Q2W	IV

**IV:** intravenous, **NA:** not applicable, **Q1W:** every week, **Q2W:** every 2 weeks, **Q3W:** every 3 weeks, **Q4W:** every 4 weeks.

**Liitetaulukko 16c.** Lääkekustannukset lääkehukka huomioiden ja ilman. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Regimen	Treatment	No vial sharing	Vial sharing
Primary treatment			
Treatment 1			
T300+D	Durvalumab		9,509.34 €
Sorafenib	Sorafenib		19.66 €
Lenvatinib	Lenvatinib		132.54 €
Atezolizumab plus bevacizumab	Atezolizumab		3,475.00 €
Treatment 2			
T300+D	Tremelimumab		22,177.42 €
Sorafenib	NA		-
Lenvatinib	NA		-
Atezolizumab plus bevacizumab	Bevacizumab	405.79 €	392.33 €
Subsequent treatment			
Atezolizumab			3,475.00 €
Nivolumab			2,516.41 €
Pembrolizumab			7,132.00 €
Capecitabine			1.81 €
Fluorouracil		17.45 €	3.71 €
Oxaliplatin		1,952.13 €	1,944.55 €
Cabozantinib			158.86 €
Lenvatinib			132.54 €
Regorafenib			117.10 €
Sorafenib			19.66 €
Bevacizumab		405.79 €	392.33 €
Ramucirumab		3,082.90 €	2,914.37 €

Noted where the treatment is administered orally and sold as a tablet, therefore no vial sharing is performed. No vial sharing costs are therefore equal to vial sharing costs.

**NA:** not applicable.

**Liitetaulukko 16d.** Annostelukustannukset kustannukset. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Method	Cost (2023)	Source
Oral (per prescription)	1 €	No costs assumed for oral administration
Intravenous administration	135.00 €	C253 Syöpäkeskus käyntivälisuoritteet (suoritelaji 23) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 2532010\_07 Syöpätautien poliklinikka, Hyvinkää (Sarjahoitokäynti) - oncology outpatient clinic, serial treatment visit. The same cost can be found in the same price list for Helsinki (2532008 Lääkehoitoyksikkö, C3-C5 Poliklinikka, Siltasairaala).

**Liitetaulukko 16e.** Jatkohoitojen kesto ja kustannukset. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Subsequent treatment	Mean time on treatment (days)	Drug cost per admin	Admin cost per admin	Admin per month	Dose schedule	Total drug cost	Total admin cost
Atezolizumab	135.2	3,475.00 €	135.00 €	1,45	Q3W. Assumed equal to primary treatment	22,372.37 €	869.14 €
Nivolumab	206.3	2,523.20 €	135.00 €	2,17	240 mg every 2 weeks	37,181.18 €	1,989.32 €
Pembrolizumab	282.9	7,132.00 €	135.00 €	1,45	200 mg every 3 weeks	96,078.18 €	1,818.64 €
Capecitabine	93	1.81 €	0.01 €	40,58	1250 mg/m <sup>2</sup> , twice daily. 14 days, followed by a 7-day rest period	224.92 €	1.03 €
Fluorouracil	139.4	17.45 €	135.00 €	4,35	15 mg/kg, once a week	347.57 €	2,688.43 €
Oxaliplatin	112.1	1,952.13 €	135.00 €	2,17	Q2W	15,631.01 €	1,080.96 €
Cabozantinib	183.5	158.86 €	0.03 €	30,44	60 mg once daily	29,151.53 €	6.12 €
Lenvatinib	312.1	132.54 €	0.03 €	30,44	Once daily. Assumed equal to primary treatment	41,366.93 €	10.40 €
Regorafenib	167.8	117.10 €	0.01 €	22,83	160 mg once daily, for 21 of 28-day cycle	14,736.82 €	1.50 €
Sorafenib	242.6	19.66 €	0.01 €	60,88	Twice daily. Assumed equal to primary treatment	9,538.67 €	4.33 €
Bevacizumab	154.7	405.79 €	135.00 €	1,45	Q3W. Assumed equal to primary treatment	2,989.32 €	994.50 €
Ramucirumab	124	3,082.90 €	135.00 €	2,17	8 mg/kg every 2 weeks	27,305.68 €	1,195.71 €

**Q2W:** every 2 weeks, **Q3W:** every 3 weeks.

**Liitetaulukko 16f.** T300+D- ja sorafenibi-hoidoissa huomioidut terveydenhuollon resurssien käytön kustannukset. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Resource use		Costs (2023)	Source
	Appointment with/ test type		
Physician visit	Oncologist	382,02 €	Average outpatients visit in oncology from all hospitals - ERIKOISALA 65 <sup>16</sup>
	Hepatologist	357,00 €	Average outpatients visit in internal medicine from all hospitals - ERIKOISALA 10 <sup>16</sup>
	Gastroenterologist	357,00 €	Average outpatients visit in internal medicine from all hospitals - ERIKOISALA 10 <sup>16</sup>
	Radiologist	322,79 €	Average outpatients visit from all hospitals <sup>16</sup>
	Clinician nurse specialist	36,94 €	Avosairaanhoito – Sairaanhoitaja <sup>17</sup>
	Palliative care physician/nurse	175,00 €	C253 syöpäkeskus käyntivälisuoritteet (suoritelaji 23) - V2535003 Palliativisen hoidon yksikkö <sup>11</sup>
Laboratory tests	AFP test	14,00 €	T12 Laboratoriotuotteen hinnasto 2022 - 778 As-AFP As-Alfa-1-fetoproteiini <sup>18</sup>
	Liver function test*	14,40 €	
	INR	2,63 €	Taulukko 12. Julkisen sektorin laboratoriotutkimusten yksikkökustannuksia - Tromboplastiiniaika, INR-tulostus (P-INR) <sup>19</sup>
	Complete blood count	6,32 €	Taulukko 12. Julkisen sektorin laboratoriotutkimusten yksikkökustannuksia - Perusverenkuva ja trombosyytit (B-PVK+T) + Hemoglobiini (B-Hb) <sup>19</sup>
	Endoscopy	861,00 €	C254 Vatsakeskus UJD10 Ruokatorven, mahalaukun ja duodenumin tähystys. (p. 679 PALVELUHINNASTO 2023 - Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut) <sup>11</sup>
Radiological tests	Abdominal CT	162,54 €	Taulukko 14. Julkisen sektorin radiologisten tutkimusten yksikkökustannuksia - Tietokonetomografia - NA3AD - Lannerangan ja ristiluun TT <sup>19</sup>
	Abdominal MRI	272,31 €	Taulukko 14. Julkisen sektorin radiologisten tutkimusten yksikkökustannuksia - Magneettitutkimukset vahvakentälaitteella - NA3BG - Lannerangan vahvakenttä-MT <sup>19</sup>
Hospitalization	Hospitalization	383,46 €	Taulukko 4. Perusterveydenhuollon vuodeosastohoidon yksikkökustannuksia - Lyhytaikainen, akuuttihoito (alle 90 päivää) <sup>19</sup>
	Hospital follow-up: Specialist	322,79 €	Average outpatients visit from all hospitals <sup>16</sup>
	Hospital follow-up: GP	265,27 €	Average outpatients visit in general medicine from all hospitals - ERIKOISALA 98 <sup>16</sup>
	Hospital follow-up: Nurse	36,94 €	Assumed equal to above "Appointment within clinician nurse specialist"

\*Liver function test is comprised of 9 individual tests, the sum of which gives the cost value in this table.

**AFP:** alpha-fetoprotein, **CT:** computerized tomography, **GP:** general practitioner, **INR:** international normalized ratio, **MRI:** magnetic resonance imaging.

**Liitetaulukko 16g.** Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-hoidon terveydenhuollon resurssien käytön kustannukset. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi

Resource use		Frequency per week			Costs per week		
	Appointment with/ test type	PF (cycle 1)	PF (subsequent cycles)	Disease progression	PF (cycle 1)	PF (subsequent cycles)	Disease progression
Physician visit	Oncologist	0.162	0.162	0.096	61.89 €	61.89 €	36.67 €
	Hepatologist	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0.00 €	0.00 €
	Gastroenterologist	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0,00 €	0,00 €
	Radiologist	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0.00 €	0.00 €
	Clinician nurse specialist	0.162	0.162	0.154	5.98 €	5.98 €	5.69 €
	Palliative care physician/ nurse	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0.00 €	0.00 €
Laboratory tests	AFP test	0.077	0.077	0.010	1.08 €	1.08 €	0.14 €
	Liver function test*	0.162	0.162	0.038	2.33 €	2.33 €	0.55 €
	INR	0.077	0.077	0.038	0.20 €	0.20 €	0.10 €
	Complete blood count	0.162	0.162	0.096	1.02 €	1.02 €	0.61 €
	Endoscopy	1.000	0.000	0.000	861.00 €	0.00 €	0.00 €
Radiological tests	Abdominal CT	0.077	0.077	0.010	12.52 €	12.52 €	1.63 €
	Abdominal MRI	0.010	0.010	0.005	2.72 €	2.72 €	1.36 €
Hospitalization	Hospitalization	0.014	0.014	0.019	5.37 €	5.37 €	7.29 €
	Hospital follow-up: Specialist	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0.00 €	0.00 €
	Hospital follow-up: GP	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0.00 €	0.00 €
	Hospital follow-up: Nurse	0.000	0.000	0.000	0.00 €	0.00 €	0.00 €

Itemized resource use frequency and costs for T300+D are assumed equal to atezolizumab plus bevacizumab, except for endoscopy which is set to 0 for T300+D and durvalumab monotherapy.

\*Liver function test is comprised of 9 individual tests, the sum of which gives the cost value in this table.

**AFP:** alpha-fetoprotein, **CT:** computerized tomography, **GP:** general practitioner, **INR:** international normalized ratio, **MRI:** magnetic resonance imaging, **PF:** progression-free

**Liitetaulukko 16h.** Lenvatinibi-hoidon terveydenhuollon resurssien käytön kustannukset. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Resource use		Frequency per week			Costs per week		
	Appointment with/test type	PF (cycle 1)	PF (subsequent cycles)	Disease progression	PF (cycle 1)	PF (subsequent cycles)	Disease progression
Physician visit	Oncologist	0.173	0.173	0.088	65.90 €	65.90 €	33.43 €
	Hepatologist	0.040	0.040	0.115	14.28 €	14.28 €	41.05 €
	Gastroenterologist	0.018	0.018	0.000	6.25 €	6.25 €	0.00 €
	Radiologist	0.020	0.020	0.000	6.46 €	6.46 €	0.00 €
	Clinician nurse specialist	0.115	0.115	0.058	4.25 €	4.25 €	2.12 €
	Palliative care physician/nurse	0.030	0.030	0.173	5.25 €	5.25 €	30.19 €
Laboratory tests	AFP test	0.143	0.143	0.087	2.00 €	2.00 €	1.22 €
	Liver function test*	0.078	0.078	0.058	1.12 €	1.12 €	0.83 €
	INR	0.078	0.078	0.000	0.20 €	0.20 €	0.00 €
	Complete blood count	0.173	0.173	0.115	1.09 €	1.09 €	0.73 €
	Endoscopy	0.019	0.019	0.000	16.93 €	16.93 €	0.00 €
Radiological tests	Abdominal CT	0.055	0.055	0.066	8.90 €	8.90 €	10.68 €
	Abdominal MRI	0.021	0.021	0.032	5.72 €	5.72 €	8.77 €
Hospitalization	Hospitalization	0.017	0.017	0.044	6.61 €	6.61 €	17.03 €
	Hospital follow-up: Specialist	0.058	0.058	0.690	18.56 €	18.56 €	222.72 €
	Hospital follow-up: GP	0.345	0.345	0.345	91.52 €	91.52 €	91.52 €
	Hospital follow-up: Nurse	0.403	0.403	0.460	14.87 €	14.87 €	16.99 €

Itemized resource use frequency and costs for sorafenib are assumed equal to lenvatinib.

\*Liver function test is comprised of 9 individual tests, the sum of which gives the cost value in this table.

**AFP:** alpha-fetoprotein, **CT:** computerized tomography, **GP:** general practitioner, **INR:** international normalized ratio, **MRI:** magnetic resonance imaging, **PF:** progression-free



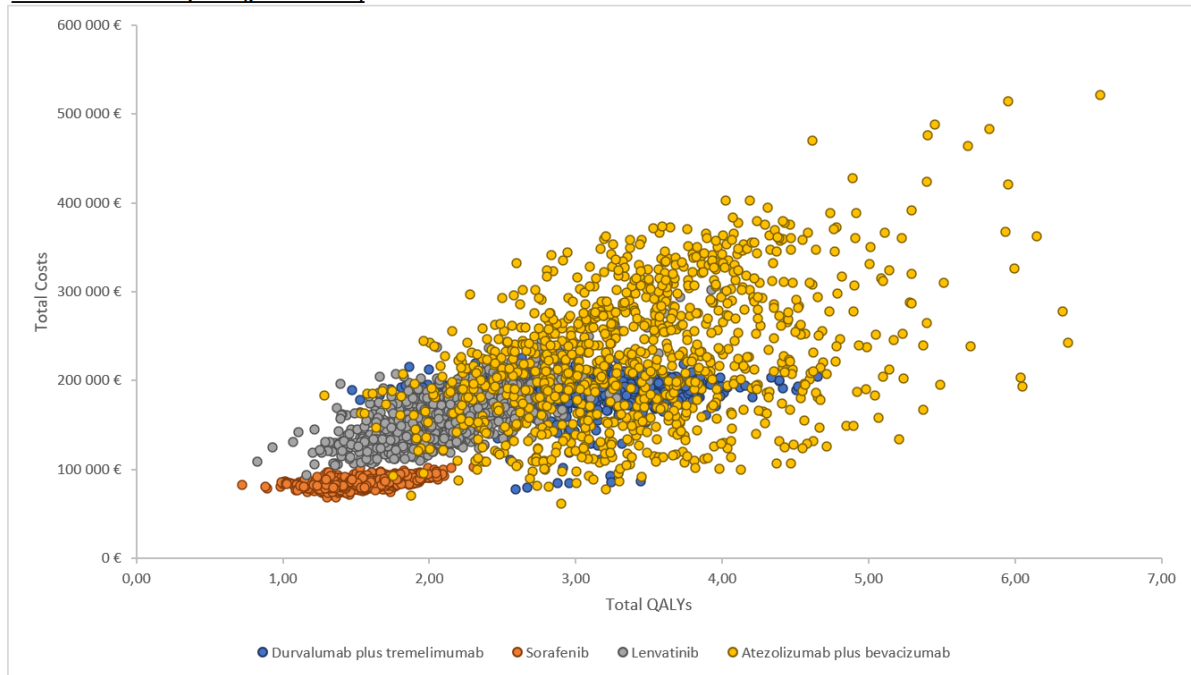
**Liite 17.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %). Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
T300+D	4,35	█	█	-	-	-	-
Sorafenibi	1,98	1,62	87 348	-2,37	█	█	54 987
Lenvatinibi	3,01	2,44	181 923	-1,33	█	█	10 842
Atetsolitsumabi + Bevasitsumabi	4,92	4,13	280 376	0,58	█	█	152 109

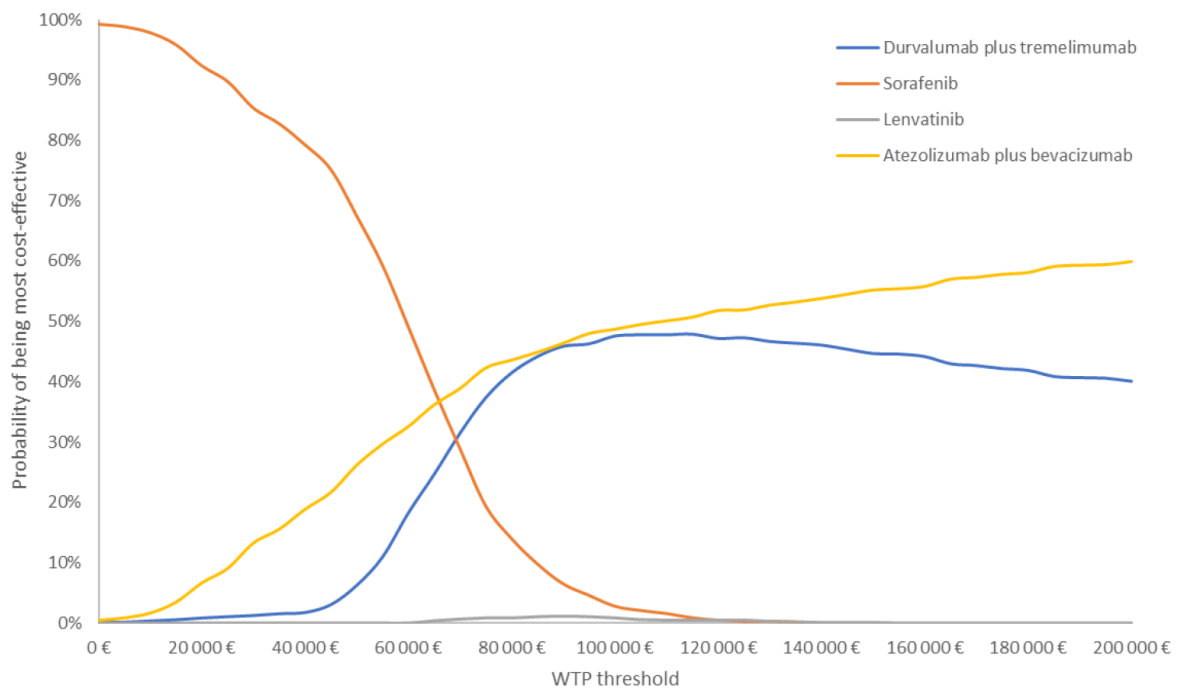
**ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio), **LY:** elinvuosi (life year), **QALY:** laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year), **T300+D:** tremelimumabi (300 mg) + durvalumabi

**Liite 18.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset. Kuvion tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

**Cost-effectiveness plane (probabilistic)**



**Liitekuvio 18a.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



**Liitekuvio 18b.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä.

**Liite 19.** Myyntiluvan haltijan deterministisen yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tuloksia.

**Liitetaulukko 19a.** Tremelimumabi+durvalumabi-hoito verrattuna sorafenibi-hoitoon.

Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Parameter	Rank	Lower bound input	Upper bound input	Lower bound ICER	Upper bound ICER	Absolute difference
Subsequent treatment, mean time on treatment - Pembrolizumab	1	131.00	434.80	73,842.34 €	68,495.37 €	5,346.97 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Hospital follow-up: Specialist	2	259.52	386.06	73,354.76 €	68,982.96 €	4,371.80 €
Subsequent treatment, mean time on treatment - Nivolumab	3	133.97	278.63	72,866.61 €	69,471.11 €	3,395.50 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Hospital follow-up: GP	4	213.28	317.26	72,390.22 €	69,947.50 €	2,442.72 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Appointment with oncologist	5	307.14	456.89	70,638.47 €	71,699.25 €	1,060.79 €
Subsequent treatment, mean time on treatment - Lenvatinib	6	256.13	368.07	70,695.21 €	71,642.51 €	947.30 €
Subsequent treatment, mean time on treatment - Oxaliplatin	7	1.87	222.33	71,617.47 €	70,720.24 €	897.23 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Appointment with hepatologist	8	287.03	426.97	71,613.62 €	70,724.10 €	889.52 €
Subsequent treatment, mean time on treatment - Sorafenib	9	204.70	280.50	70,813.79 €	71,523.93 €	710.14 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Appointment with palliative care physician/nurse	10	140.70	209.30	71,475.66 €	70,862.05 €	613.61 €

**HR:** hazard ratio, **ICER:** incremental cost-effectiveness ratio, **OWSA:** one-way sensitivity analysis, **PD:** progressed disease, **PFS:** progression-free survival.

**Liitetaulukko 19b.** Tremelimumabi+durvalumabi-hoito verrattuna lenvatinibi-hoitoon.  
Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

Parameter	Rank	Lower bound input	Upper bound input	Lower bound ICER	Upper bound ICER	Absolute difference
Progression-Free Survival: HR vs. durvalumab + tremelimumab - Lenvatinib	1	0.60	0.95	5,424.93 €	55,005.16 €	49,580.23 €
Subsequent treatment, mean time on treatment - Pembrolizumab	2	131.00	434.80	36,249.23 €	27,524.22 €	8,725.01 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Hospital follow-up: Specialist	3	259.52	386.06	34,874.30 €	28,899.15 €	5,975.15 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Hospital follow-up: GP	4	213.28	317.26	34,711.34 €	29,062.11 €	5,649.24 €
Subsequent treatment, mean time on treatment - Nivolumab	5	133.97	278.63	34,647.07 €	29,126.38 €	5,520.69 €
Resource Use - Itemized Frequency - PD - Lenvatinib - Hospital follow-up: Specialist	6	0.55	0.83	34,520.97 €	29,252.48 €	5,268.48 €
Overall Survival: HR vs. durvalumab + tremelimumab - Lenvatinib	7	1.04	1.52	30,388.76 €	34,113.63 €	3,724.88 €
Resource Use - Itemized Frequency - PFS, Subsequent - Lenvatinib - Hospital follow-up: GP	8	0.28	0.41	33,607.95 €	30,165.50 €	3,442.45 €
Resource Use - Itemized Frequency - PFS, Subsequent - Lenvatinib - Appointment with oncologist	9	0.14	0.21	33,126.11 €	30,647.34 €	2,478.78 €
Resource Use - Itemized Frequency - PD - Lenvatinib - Hospital follow-up: GP	10	0.28	0.41	32,969.13 €	30,804.32 €	2,164.81 €

**HR:** hazard ratio, **ICER:** incremental cost-effectiveness ratio, **OWSA:** one-way sensitivity analysis, **PD:** progressed disease, **PFS:** progression-free survival.

**Liitetaulukko 19c.** Tremelimumabi+durvalumabi-hoito verrattuna atetsolitsumabi+bevasitsumabi-hoitoon.

Parameter	Rank	Lower bound input	Upper bound input	Lower bound ICER	Upper bound ICER	Absolute difference
Progression-Free Survival: HR vs. durvalumab + tremelimumab - Atezolizumab plus bevacizumab	1	0.43	0.77	297,619.20 €	-40 935.53 €	338,554.73 €
Overall Survival: HR vs. durvalumab + tremelimumab - Atezolizumab plus bevacizumab	2	0.68	1.25	44,619.95 €	-43 774.08 €	88,394.03 €
Resource Use - Itemized Frequency - PFS, Subsequent - AtezoBev - Appointment with oncologist	3	0.20	0.30	143,970.39 €	155,841.47 €	11,871.09 €
Drug Costs - Administration Costs - IV	4	108.54	161.46	145,109.28 €	154,702.58 €	9,593.31 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Appointment with oncologist	5	307.14	456.89	145,922.00 €	153,889.86 €	7,967.86 €
Resource Use - Itemized Frequency - PD - AtezoBev - Appointment with oncologist	6	0.11	0.16	148,146.62 €	151,665.24 €	3,518.63 €
Resource Use - Itemized Frequency - PFS, Subsequent - AtezoBev - Abdominal CT	7	0.10	0.15	148,624.91 €	151,186.95 €	2,562.03 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Endoscopy	8	726.02	1079.98	148,855.41 €	150,956.45 €	2,101.04 €
Resource Use - Itemized costs - First consultation - Abdominal CT	9	130.68	194.40	148,869.76 €	150,942.10 €	2,072.35 €
Resource Use - Itemized Frequency - PFS, Subsequent - AtezoBev - Abdominal MRI	10	0.05	0.07	148,904.41 €	150,907.45 €	2,003.05 €

**HR:** hazard ratio, **ICER:** incremental cost-effectiveness ratio, **OWSA:** one-way sensitivity analysis, **PD:** progressed disease, **PFS:** progression-free survival.

**Liite 20.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset.

**Liitetaulukko 20a.** Tremelimumabi+durvalumabi-hoito verrattuna sorafenibi-hoitoon. Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

#	Scenario	Inc. Costs	Inc. QALYs	ICER
1	Base Case	██████	██████	71 169 €
1b	Base Case (using SORAFENIB SANDOZ price)	██████	██████	70 068 €
2	Population: Neither HBV or HCV	██████	██████	92 816 €
3	Population: Demographics from Finnish experts*	██████	██████	72 969 €
4	Time horizon: 10 years	██████	██████	118 515 €
5	Time horizon: 15 years	██████	██████	91 125 €
6	Time horizon: 20 years	██████	██████	79 350 €
7	Discount: 0% (LYs, QALYs, costs)	██████	██████	54 987 €
8	Utilities: No gen.pop age adjustment	██████	██████	66 806 €
9	Utilities: Progression state	██████	██████	73 352 €
10	Utilities: Treatment + progression state	██████	██████	68 777 €
11	Utilities: Treatment discontinuation	██████	██████	75 652 €
12	Utilities: include AE disutilities	██████	██████	70 917 €
13	Costs: Vial sharing	██████	██████	71 169 €
14	Costs: No subsequent treatment costs	██████	██████	77 921 €
15	Costs: No AE costs (except for Palmar-Plantar)	██████	██████	71 168 €
16	OS: Log-normal for Durva/Trem	██████	██████	101 048 €
17	OS: Exponential for Sorafenib	██████	██████	68 206 €
18	PFS: Odds 1 knot for Sorafenib	██████	██████	71 997 €
19	TTD: Normal 1 knot for Durva/Trem	██████	██████	82 044 €
20	Sorafenib MAIC HR vs. STRIDE	██████	██████	81 475 €

\*mean age 65 (63.1), 80% men (83.7%), mean weight 72.5 kg (70.9 kg), mean height 170 cm (167.7 cm), in parentheses values from Himalaya study.

**AE:** adverse event, **Durva/Trem:** durvalumab plus tremelimumab, **Gen.gamma:** Generalized gamma, **gen.pop:** general population, **HR:** hazard ratio, **ICER:** incremental cost-effectiveness ratio, **LY:** life year, **MAIC:** matching-adjusted indirect comparison, **OS:** overall survival, **PFS:** progression-free survival, **QALY:** quality-adjusted life year.

**Liitetaulukko 20b.** Tremelimumabi+durvalumabi-hoito verrattuna lenvatinibi-hoitoon.  
Taulukon tiedot päivitetty myyntiluvan haltijan 1.9.2023 toimittaman tiedon mukaisiksi.

#	Scenario	Inc. Costs	Inc. QALYs	ICER
1	Base Case	██████	██████	31 887 €
1b	Base Case (using SORAFENIB SANDOZ price)	██████	██████	33 039 €
2	Population: Neither HBV or HCV	██████	██████	91 329 €
3	Population: Demographics from Finnish experts*	██████	██████	33 692 €
4	Time horizon: 10 years	██████	██████	83 937 €
5	Time horizon: 15 years	██████	██████	55 866 €
6	Time horizon: 20 years	██████	██████	42 347 €
7	Discount: 0% (LYs, QALYs, costs)	██████	██████	10 842 €
8	Utilities: No gen.pop age adjustment	██████	██████	30 199 €
9	Utilities: Progression state	██████	██████	34 377 €
10	Utilities: Treatment + progression state	██████	██████	29 104 €
11	Utilities: Treatment discontinuation	██████	██████	36 261 €
12	Utilities: include AE disutilities	██████	██████	31 581 €
13	Costs: Vial sharing	██████	██████	31 886 €
14	Costs: No subsequent treatment costs	██████	██████	42 338 €
15	Costs: No AE costs (except for Palmar-Plantar)	██████	██████	32 585 €
16	OS: Log-normal for Durva/Trem	██████	██████	56 311 €
19	TTD: Normal 1 knot for Durva/Trem	██████	██████	50 362 €

\*mean age 65 (63.1), 80% men (83.7%), mean weight 72.5 kg (70.9 kg), mean height 170 cm (167.7 cm), in parentheses values from Himalaya study.

**AE:** adverse event, **Durva/Trem:** durvalumab plus tremelimumab, **Gen.gamma:** Generalized gamma, **gen.pop:** general population, **HR:** hazard ratio, **ICER:** incremental cost-effectiveness ratio, **LY:** life year, **OS:** overall survival, **PFS:** progression-free survival, **QALY:** quality-adjusted life year.

**Liitetaulukko 20c.** Tremelimumabi+durvalumabi-hoito verrattuna atetsolitsumabi+bevasitsumabi-hoitoon.

#	Scenario	Inc. Costs	Inc. QALYs	NMB (WTP: 50,000 €)
1	Base Case	██████	██████	41,934 €
2	Population: Neither HBV or HCV	██████	██████	7,815 €
3	Population: Demographics from Finnish experts*	██████	██████	39,349 €
4	Time horizon: 10 years	██████	██████	-6,449 €
5	Time horizon: 15 years	██████	██████	13,552 €
6	Time horizon: 20 years	██████	██████	27,716 €
7	Discount: 0% (LYs, QALYs, costs)	██████	██████	81,655 €
8	Utilities: No gen.pop age adjustment	██████	██████	40,575 €
9	Utilities: Progression state	██████	██████	43,727 €
10	Utilities: Treatment + progression state	██████	██████	47,254 €
11	Utilities: Treatment discontinuation	██████	██████	42,187 €
12	Utilities: include AE disutilities	██████	██████	41,934 €
13	Costs: Vial sharing	██████	██████	38,995 €
14	Costs: No subsequent treatment costs	██████	██████	42,951 €
15	Costs: No AE costs (except for Palmar-Plantar)	██████	██████	41,671 €
16	OS: Log-normal for Durva/Trem	██████	██████	32,446 €
17	OS: Exponential for Sorafenib	██████	██████	41,934 €
18	PFS: Odds 1 knot for Sorafenib	██████	██████	41,934 €
19	TTD: Normal 1 knot for Durva/Trem	██████	██████	26,289 €
20	Sorafenib MAIC HR vs. STRIDE	██████	██████	41,934 €

\*mean age 65 (63.1), 80% men (83.7%), mean weight 72.5 kg (70.9 kg), mean height 170 cm (167.7 cm), in parentheses values from Himalaya study.

**AE:** adverse event, **Durva/Trem:** durvalumab plus tremelimumab, **Gen.gamma:** Generalized gamma, **gen.pop:** general population, **HR:** hazard ratio, **ICER:** incremental cost-effectiveness ratio, **LY:** life year, **MAIC:** matching-adjusted indirect comparison, **OS:** overall survival, **PFS:** progression-free survival, **QALY:** quality-adjusted life year, **NMB:** net monetary benefit, **WTP:** willingness to pay



**Liite 21.** Kustannus- ja budjettilaskelmassa käytettyjen lääkkeiden pakkauskoot ja hinnat.

Lääke	Vahvuus	Pakkauskoko	Lääkeaineen määrä	Hinta (€) <sup>a,b</sup>
Tremelimumabi	20 mg/ml	15 ml	300 mg	22 177
Durvalumabi	50 mg/ml	10 ml	500 mg	3 170
Atetsolitsumabi	60 mg/ml	20 ml	1 200 mg	3 475
Bevasitsumabi	25 mg/ml	16 ml	400 mg	173
Bevasitsumabi	25 mg/ml	4 ml	100 mg	37
Sorafenibi	200 mg	112 tablettia	22 400 mg	1 101
Lenvatinibi	4 mg	30 tablettia	120 mg	1 486

<sup>a</sup> Hinnat perustuvat Kelan ylläpitämään lääketietokantaan (haettu 1.9.2023). Veroton tukkumyyntihinta on laskettu voimassa olevan Lääketaksa-asetuksen 713/2013 mukaisesti.

<sup>b</sup> Veroton tukkumyyntihinta laskimoon annettaville valmisteille ja veroton vähittäismyyntihinta suun kautta annettaville valmisteille.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "f" is stylized with a small pink horizontal bar at its top left. The background of the page is white with abstract, overlapping teal and light blue geometric shapes at the bottom.

ISBN 978-952-7299-56-2

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus  
Säkerhets- och utvecklingscentret  
för läkemedelsområdet  
Finnish Medicines Agency