

# Tremelimumabi metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
11/2023

# Tremelimumabi metastasoituneen ei- pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 11/2023

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)

2. korjattu painos.  
Korjattu taulukkoa 9.

ISBN 978-952-7299-57-9  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Jarno Kotajärvi

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

### Pia Nousiainen

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

### Atte Rahkonen

FM, farmaseutti  
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

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin  
suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen  
sekä kommentoi arviointiryhmän  
tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu  
arviointiraportin kirjoittamiseen.  
Arviointiryhmä huomioi kliinisen  
asiantuntijan kommentit arvioinnissa  
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.  
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä  
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

# Sisällysluettelo

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tiivistelmä</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Resumé</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>Abstract</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>Lyhenteet</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>1 Arvioinnin tavoite</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>2 Arvioitava hoito ja terveysongelma</b> .....  | <b>15</b> |
| 2.1 Keuhkosityöpä .....  | 15        |
| 2.2 Hoitovaihtoehdot metastasoituneen EGFR- ja ALK-mutaationegatiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa ..... | 15        |
| 2.3 Tremelimumabi .....  | 17        |
| 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit .....  | 18        |
| <b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....  | <b>18</b> |
| 3.1 Tremelimumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset .....  | 18        |
| 3.1.1 POSEIDON-tutkimus .....  | 21        |
| 3.1.2 Muut tutkimukset.....  | 22        |
| 3.2 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin 24                                  |           |
| 3.2.1 Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....  | 25        |
| 3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS) .....   | 26        |
| 3.2.3 Vasteen kesto (DOR).....   | 27        |
| 3.2.4 Elämänlaatu.....   | 28        |
| 3.3 Alaryhmäanalyytit.....   | 29        |
| 3.4 Epäsuora vertailu .....  | 30        |
| 3.5 Turvallisuus.....  | 30        |
| 3.5.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE) .....  | 31        |
| 3.5.2 Hoidon lopettamiseen ja annoksen vähentämiseen johtaneet haittatapahtumat .....                                  | 32        |
| 3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....  | 32        |
| 3.5.4 Vakavat haittatapahtumat (SAE).....  | 32        |
| 3.5.5 Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....  | 32        |
| 3.6 Meneillään olevat tutkimukset .....  | 33        |
| 3.7 Pohdinta.....  | 33        |
| <b>4 Kustannukset ja budjettivaikutus</b> .....  | <b>35</b> |
| 4.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät ja potilaskohtaiset kustannukset                                     | 35        |
| 4.2 Potilasmääräarvio .....  | 36        |
| 4.3 Budjettivaikutukset .....  | 37        |
| 4.4 Pohdinta.....  | 38        |

|                        |    |
|------------------------|----|
| 5 Johtopäätökset ..... | 40 |
| Lähteet .....          | 42 |
| Liitteet .....         | 45 |

# Tiivistelmä

**Kotajärvi J, Nousiainen P, Rahkonen A. Tremelimumabi metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2023. 64 s. ISBN 978-952-7299-57-9.**

**Avainsanat:** Tremelimumabi, ei-pienisoluisen keuhkosyöpä, adenokarsinooma, levyepiteelikarsinooma

Tämä arviointi käsittelee tremelimumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla ei ole herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita. Näyttö tremelimumabin yhdistelmästä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa perustuu tässä käyttöaiheessa pääosin yhteen faasin III satunnaistettuun sokkouttamattomaan monikeskustutkimukseen (POSEIDON). Tremelimumabin vaikutuksia samassa käyttöaiheessä on lisäksi tutkittu aiemmin muun muassa MYSTIC- ja NEPTUNE-tutkimuksissa. Nämä tutkimukset epäonnistuivat saavuttamaan ensisijaiset tulostavoitteensa.

POSEIDON-tutkimuksen ensisijaiset lopputulosmuuttujat olivat sokkoutetun riippumattoman arviointiryhmän (BICR:n) arvioimat durvalumabi + kemoterapia -hoitoaaran (D+CT) kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) verrattuna kemoterapia-hoitoaaraan (CT). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat BICR:n arvioimat OS ja PFS tremelimumabi + durvalumabi + kemoterapia (T+D+CT) - ja kemoterapia-hoitoaarojen välillä, kokonaisvasteosuus (ORR), paras objektiivinen vaste (BOR), vasteen kesto (DOR), aika taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan, farmakokinetiikka, immunogeenisyys ja elämänlaatu. Ensimmäisen analyysin seuranta-aika oli 10,3 kuukautta ja toisen analyysin 34,9 kuukautta.

POSEIDON-tutkimuksen tulosten mukaan OS:n mediaani T+D+CT-hoitoaarasassa oli 14,0 kuukautta, D+CT-hoitoaarasassa 13,1 kuukautta ja CT-hoitoaarasassa 11,7 kuukautta. PFS-mediaani oli 6,2 kuukautta T+D+CT-hoitoaarasassa, 5,5 kuukautta D+CT-hoitoaarasassa ja 4,8 kuukautta CT-hoitoaarasassa. Potilaista kuoli tutkimuksen aikana T+D+CT-hoitoaarasassa 251 (74 %) potilasta, D+CT-hoitoaarasassa 264 (78 %) potilasta ja CT-hoitoaarasassa 285 (85 %) potilasta.

Elämänlaatukselyiden vastausprosentit olivat melko alhaiset hoitoaaroissa (65–77 %). Elämänlaatu heikkeni kliinisesti merkittävästi nopeimmin CT-hoitoaarasassa ja hitaimmin T+D+CT-hoitoaarasassa (8,3 kk vs. 7,8 kk vs. 5,6 kk).

POSEIDON-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät tremelimumabi-yhdistelmähoidosta muita enemmän. Kuitenkin tutkimuksessa tehtyjen potilaiden mutaatiostatuksen mukaan stratifioitujen post-hoc-analyysien mukaan käy ilmi, että KRASm-mutaatiostatuksen potilailla on T+D+CT-hoitoaarasassa pidempi OS-mediaani (25,7 kk vs. 14,0 kk) verrattuna koko T+D+CT-hoitoaaraan. Myyntiluvan haltija on tekemässä lisätutkimusta mutaatioiden vaikutuksesta.

Lähes kaikilla POSEIDON-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma ja hieman yli puolella vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia oli T+D+CT-hoitohaarassa 41 (12,4 %), D+CT-hoitohaarassa 34 (10,2 %) ja CT-hoitohaarassa 30 (9,0 %). Näistä hoitoon liittyviä kuolemia oli T+D+CT-hoitohaarassa 11 (3,3 %), D+CT-hoitohaarassa seitsemän (2,1 %) ja CT-hoitohaarassa kahdeksan (2,4 %). Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita havaittiin enemmän T+D+CT-haarassa kuin D+CT- tai CT-haaroissa olivat: anemia, ruokahalun lasku, ripuli, trombosytopenia, ihottuma, voimattomuus, kuume, nivelkipu, kutina ja kilpirauhasen vajaatoiminta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tutkimuksessa todetut haitat T+D+CT-hoitohaarassa ovat tavanomaisia immunoterapian ja solunsalpaajahoidon yhdistelmälle ja aikaisempien yhdistelmähoitojen kaltaisia.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimealle hintatietoa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon tarkoitetun 25 mg:n pakkauksen tremelimumabi-valmisteesta. Näin ollen myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimealle arviointiin liittyviä kustannuksia, kustannusvaikuttavuutta tai budjettivaikutusta. Tremelimumabi-yhdistelmähoidon kustannukset on laskettu käyttäen sekä maksasolusyöpään tarkoitetun 300 mg:n pakkauksen, että siitä johdetun teoreettisen 25 mg:n pakkauksen hintaa. Laskennallinen 25 mg:n pakkauksen hinta perustuu oletukseen yhtenevästä mg-kohtaisesta hinnasta. Fimean arviointiryhmän kustannuslaskelmassa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset sekä hoitojen kestot.

Kustannuslaskelmassa käytettiin POSEIDON-tutkimuksen T+D+CT-hoidon keston keskimääräisiä kestoja turvallisuuspopulaatiossa. Tremelimumabin keskimääräinen annosmäärä oli 4,3 sykliä, ja durvalumabin 12,5 sykliä. Ylläpitohoitojen kesto laskettiin hoitojen PFS:n mukaan. Näillä kestoilla T+D+CT-hoidon potilaskohtaiset kokonaiskustannukset olisivat 25 mg:n pakkauksella laskettuna 147 000 € ja 300 mg:n pakkauksella laskettuna 218 000 €. Arvioinnissa mukana olleiden vertailuhoitojen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset vaihtelivat 28 000 € ja 122 000 € välillä.

Myyntiluvan haltija arvioi tremelimumabi-yhdistelmähoidolle potentiaalisesti sopivia potilaita olevan 30 vuosittain ja näistä vain osan tulevan hoidetuksi tällä hoidolla. Fimean arviointiryhmä arvioi myyntiluvan mukaiseksi potentiaaliseksi potilasjoukoksi vuosittain 220 potilasta, koska indikaatiossa ainoana rajauksena on poissuljettu EGFR- ja ALK-mutaatiot. Tremelimumabi-yhdistelmähoidon kokonaiskustannus 30 potilaalle vuosittain olisi 6,7 miljoonaa euroa markkinoille tuodulla 300 mg pakkauksella ja 220 potilaalle 49,2 miljoonaa euroa. Vastaavasti teoreettisella 25 mg:n pakkauksen hinnalla kustannukset 30 potilaalle olisivat 4,4 miljoonaa euroa ja 220 potilaalle 33 miljoonaa euroa. Tremelimumabi-yhdistelmähoidon budjettivaikutus teoreettisella 25 mg pakkauksen hinnalla olisi vertailuhoitoin verrattuna 30 potilaalla vuodessa 2,1–3,5 miljoonaa euroa ja 220 potilaalla vuodessa 16–27 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

**Kotajärvi J, Nousiainen P, Rahkonen A. Tremelimumab vid behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 11/2023. 64 s. ISBN 978-952-7299-57-9.**

**Nyckelord:** Tremelimumab, icke-småcellig lungkarcinom, adenokarcinom, skivepitelkarcinom

Denna utvärdering behandlar de terapeutiska och ekonomiska effekterna av tremelimumab vid första linjens behandling av metastaserad icke-småcellig lungcancer hos vuxna patienter utan sensibiliserande mutation i epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) eller mutation i anaplastisk lymfomkinas (ALK). Bevisen för kombinationen av tremelimumab med durvalumab och platinabaserad cytostatikabehandling vid denna indikation är huvudsakligen baserad på en randomiserad oblidad fas III multicenterstudie (POSEIDON). Dessutom har effekterna av tremelimumab vid samma indikation tidigare undersökts bland annat i MYSTIC- och NEPTUNE-studierna. Dessa studier uppfyllde inte sina primära resultatmål.

De primära resultatvariablerna i POSEIDON-studien var total överlevnadstid (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) för behandlingsgrenen durvalumab + kemoterapi (D+CT) jämfört med behandlingsgrenen kemoterapi (CT) bedömd av den blindade oberoende utvärderingsgruppen (BICR). Sekundära resultatvariabler var BICR-bedömda OS och PFS mellan behandlingsgrenen tremelimumab + durvalumab + kemoterapi (T+D+CT) och behandlingsgrenen kemoterapi, den totala svarsfrekvensen (ORR), bästa objektiva svaret (BoR), svarets varaktighet (DOR), tid till sjukdomens andra framskridande eller död, farmakokinetik, immunogenicitet och livskvalitet. Uppföljningstiden för den första analysen var 10,3 månader och för den andra analysen 34,9 månader.

Enligt resultaten från POSEIDON-studien var medianen för OS i behandlingsgrenen T+D+CT 14,0 månader, i behandlingsgrenen D+CT 13,1 månader och i behandlingsgrenen CT 11,7 månader. PFS-medianen i behandlingsgrenen T+D+CT var 6,2 månader, i behandlingsgrenen D+CT 5,5 månader och i behandlingsgrenen CT 4,8 månader. Under studien dog 251 (74 procent) patienter i behandlingsgrenen T+D+CT, i behandlingsgrenen D+CT dog 264 (78 procent) patienter och i behandlingsgrenen CT dog 285 (85 procent) patienter.

Svarsprocenter i enkäten om livskvalitet var relativt låga i behandlingsgrenarna (65–77 procent). Livskvaliteten försvagade kliniskt signifikant snabbast i behandlingsgrenen CT och långsammast i behandlingsgrenen T+D+CT (8,3 mån. vs. 7,8 mån. vs. 5,6 mån.).

Enligt undergruppanalyserna av POSEIDON-studien verkar det inte vara möjligt att identifiera patientgrupper som är mer begränsade än användningsindikationen enligt försäljningstillståndet, som skulle dra mer nytta av tremelimumab kombinationsbehandling än andra. Dock visar de post-hoc-analyserna stratifierade enligt mutationsstatus att patienter med KRASm-mutationsstatus har en längre OS-median i behandlingsgrenen T+D+CT (25,7 mån. vs. 14,0 mån.) jämfört med hela behandlingsgrenen T+D+CT. Innehavaren av försäljningstillståndet utför ytterligare forskning om effekten av mutationer.

Hos nästan alla patienter som deltog i POSEIDON-studien observerades en viss grad av biverkningar och lite över hälften av patienterna fick en svår eller livshotande biverkning. I behandlingsgrenen T+D+CT förekom 41 (12,4 procent) dödliga biverkningar, i behandlingsgrenen D+CT var antalet 34 (10,2 procent) och i behandlingsgrenen CT var antalet 30 (9,0 procent). Av dessa var antalet dödsfall relaterade till behandlingen 11 (3,3 procent) i behandlingsgrenen T+D+CT, i behandlingsgrenen D+CT var antalet 7 (2,1 procent) och i behandlingsgrenen CT var antalet 8 (2,4 procent). De vanligaste biverkningarna som uppstod under behandlingen, som upptäcktes mer i T+D+CT-grenen än i D+CT- eller CT-grenen var: anemi, aptitlöshet, diarré, trombocytopeni, utslag, kraftlöshet, feber, ledvärk, klåda och underfunktion i sköldkörteln. Enligt Fimeas kliniska expert är olägenheterna som konstaterades i behandlingsgrenen T+D+CT normala för kombinationen av immunoterapi och cytostatikabehandling och motsvarar olägenheterna med tidigare kombinerade behandlingar.

Innehavaren av försäljningstillståndet försåg inte Fimea med prisuppgifter om tremelimumab-preparatet med förpackningen på 25 mg avsett för behandlingen av icke-småcellig lungcancer. Därmed försåg innehavaren av försäljningstillståndet inte Fimea med kostnader, kostnadseffektiviteten eller budgeteffekterna angående utvärderingen. Kostnaderna för tremelimumab kombinationsbehandling har beräknats genom att använda priset på förpackningen på 300 mg, som är avsedd för levercellskarcinom, och den därifrån härledda teoretiska förpackningen på 25 mg. Det kalkylmässiga priset på förpackningen på 25 mg grundar sig på antagandet om ett enhetligt mg-specifikt pris. Kostnadskalkylen av Fimeas utvärderingsgrupp tar hänsyn till läkemedels- och doseringskostnaderna samt behandlingarnas varaktighet.

I kostnadskalkylerna användes den genomsnittliga längden på T+D+CT-behandlingen i säkerhetspopulationen i POSEIDON-studien. Den genomsnittliga dosen av tremelimumab var 4,3 cykler och 12,5 cykler av durvalumab. Behandlingstiden för de upprätthållande behandlingarna beräknades enligt behandlingarnas PFS. De totala patientspecifika kostnaderna med dessa behandlingstider för T+D+CT-behandlingen med en förpackning på 25 mg skulle vara 147 000 euro och med en förpackning på 300 mg 218 000 euro. De patientspecifika totala kostnaderna för de jämförelsebehandlingar som var med i utvärderingen varierade mellan 28 000 och 122 000 euro.

Innehavaren av försäljningstillståndet uppskattar att 30 patienter skulle vara lämpliga för tremelimumab kombinationsbehandling varje år och att endast en del av dessa skulle behandlas med denna behandling. Fimeas utvärderingsgrupp uppskattar att den potentiella patientgruppen enligt försäljningstillståndet skulle vara 220 patienter varje år, eftersom den enda begränsningen i indikationen är de uteslutna EGFR och ALK-mutationer. Den totala kostnaden för tremelimumab kombinationsbehandling för 30 patienter varje år skulle vara 6,7 miljoner euro med förpackningen på 300 mg som införts på marknaden, och 49,2 miljoner euro för 220 patienter. På motsvarande sätt skulle kostnaderna med den teoretiska förpackningen på 25 mg för 30 patienter vara 4,4 miljoner euro och för 220 patienter 33 miljoner euro. Budgeteffekten av tremelimumab kombinationsbehandling med priset på den teoretiska förpackningen på 25 mg skulle 2,1–3,5 miljoner euro varje år med 30 patienter och 16–27 miljoner euro varje år med 220 patienter jämfört med referensbehandlingarna.

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

**Kotajärvi J, Nousiainen P, Rahkonen A. Tremelimumab in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 11/2023. 64 p. ISBN 978-952-7299-57-9.**

**Keywords:** Tremelimumab, non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma

This evaluation concerns the therapeutic and economic effects of tremelimumab in the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in adult patients who do not have sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutations. The evidence for the combination of tremelimumab with durvalumab and platinum-based chemotherapy in this indication is mainly based on one phase III randomised, unblinded, multicentre study (POSEIDON). In addition, the effects of tremelimumab have been studied in the same indication previously in the MYSTIC and NEPTUNE studies. These two studies failed to meet their primary outcome objectives.

The primary outcome variables of the POSEIDON study were the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the durvalumab + chemotherapy arm (D+CT) versus the chemotherapy arm (CT) as assessed by a blinded independent central review (BICR). Secondary outcome variables were BICR-estimated OS and PFS between tremelimumab + durvalumab + chemotherapy (T+D+CT) and chemotherapy treatment arms, overall response rate (ORR), best objective response (BoR), duration of response (DOR), time to second disease progression or death, pharmacokinetics, immunogenicity, and quality of life. The follow-up time for the first analysis was 10.3 months and for the second analysis 34.9 months.

According to the results of the POSEIDON study, the median OS in the T+D+CT treatment arm was 14.0 months, in the D+CT treatment arm it was 13.1 months and in the CT treatment arm 11.7 months. Median PFS was 6.2 months in the T+D+CT arm, 5.5 months in the D+CT arm, and 4.8 months in the CT arm. During the study, 251 (74%) patients died in the T+D+CT treatment arm, 264 (78%) patients in the D+CT treatment arm, and 285 (85%) patients in the CT treatment arm.

The response rates of the quality-of-life questionnaires were quite low in the treatment arms (65–77%). Quality of life deteriorated clinically significantly fastest in the CT treatment arm and slowest in the T+D+CT treatment arm (8.3 months vs. 7.8 months vs. 5.6 months).

Based on the subgroup analyses of the POSEIDON study, it does not seem to be possible to identify groups of patients that would be more limited than the marketing authorisation's indication for use and that would benefit from tremelimumab combination therapy more than others. However, the study's post-hoc analyses that were stratified according to patients' mutation status revealed that patients with a KRAS<sup>m</sup> mutation have a longer OS median in the T+D+CT treatment arm compared to the entire T+D+CT treatment arm (25.7 months vs. 14.0 months). The marketing authorisation holder is conducting further research on the effect of mutations.

Almost all patients participating in the POSEIDON study experienced some degree of adverse event, and slightly more than half had a severe or life-threatening adverse event. There were 41 (12.4%) adverse events leading to death in the T+D+CT treatment arm, 34 (10.2%) in the D+CT treatment arm and 30 (9.0%) in the CT treatment arm. Of these, 11 (3.3%) were treatment-related deaths in the T+D+CT treatment arm, seven (2.1%) in the D+CT treatment arm, and eight (2.4%) in the CT treatment arm. The most common treatment-emergent adverse events, which were clearly more common in the T+D+CT arm than in the D+CT or CT arms, were: anaemia, decreased appetite, diarrhoea, thrombocytopenia, rash, weakness, fever, arthralgia, pruritus, and hypothyroidism. According to Fimea's clinical expert, the adverse events found in the study in the T+D+CT treatment arm are common for the combination of immunotherapy and chemotherapy and are similar to previous combination treatments.

The marketing authorisation holder did not provide Fimea the price of a 25 mg package of tremelimumab intended for the treatment of non-small cell lung cancer. In effect, the marketing authorisation holder did not provide Fimea with the costs, cost effectiveness or budget impact related to this evaluation. The cost of tremelimumab combination therapy has been calculated using the price of both the 300 mg package intended for hepatocellular carcinoma and a theoretical 25 mg package derived thereof. The calculated price of the 25 mg package assumes a consistent price per mg. The cost calculation of Fimea's evaluation team takes into account drug and dosage costs and treatment durations.

The average duration of the T+D+CT treatment in the safety population of the POSEIDON study was used in the cost calculation. The average number of doses was 4.3 cycles of tremelimumab, and 12.5 cycles of durvalumab. The duration of maintenance treatments was calculated according to the PFS of the treatments. With these durations, the total patient-specific costs of T+D+CT treatment would be EUR 147,000 calculated with a 25 mg package and EUR 218,000 calculated with a 300 mg package. The total patient-specific costs of the comparison treatments included in the evaluation varied between EUR 28,000 and EUR 122,000.

The marketing authorisation holder estimates that 30 patients would be potentially suitable for tremelimumab combination therapy annually, and only some of them will be treated. Fimea's evaluation group estimates there to be 220 potential patients annually, because the only limitation in the indication in the marketing authorisation is the exclusion of EGFR and ALK mutations. The total cost of tremelimumab combination therapy for 30 patients annually would be EUR 6.7 million with the 300 mg package that is already available, and EUR 49.2 million for 220 patients. Correspondingly, with the theoretical price of a 25 mg package, the costs for 30 patients would be EUR 4.4 million and EUR 33 million for 220 patients. Compared to the comparison treatments the budget impact of tremelimumab combination therapy at the theoretical price of a 25 mg package would be EUR 2.1–3.5 million per year for 30 patients and EUR 16–27 million per year for 220 patients.

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

|          |  |
|----------|--|
| AESI     | Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest) |
| ALK      | Anaplastinen lymfoomakinaasi (anaplastic lymphoma kinase)                                    |
| BICR     | Sokkoutettu riippumaton arviointiryhmä (blinded independent central review)                  |
| BOR      | Paras objektiivinen vaste  |
| bTMB     | Kasvaimen mutaatiotaakka verestä mitattuna (blood tumour mutational burden)                  |
| CT       | Solunsalpaajahoito (chemotherapy)  |
| D        | Durvalumabi  |
| D+CT     | Durvalumabi + solunsalpaajahoito   |
| DOR      | Vasteen kesto (duration of response)   |
| ECOG     | Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)           |
| EGFR     | Epidermaalisen kasvutekijän reseptori (epidermal growth factor receptor)                     |
| EMA      | Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)  |
| FAS      | Lopullinen analyysiryhmä (final analysis set)  |
| HR       | Hasardisuhde (hazard ratio)  |
| HRQoL    | Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)                            |
| ICER     | Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)           |
| IRC      | Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)                                     |
| ITT      | Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)                               |
| i.v.     | Laskimoinfuusio (intravenous)  |
| LV       | Luottamusväli  |
| MUT/MB   | mutaatiota per megaemäs  |
| NSCLC    | Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (non-small cell lung cancer)                                    |
| ORR      | Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]   |
| OS       | Kokonaiselossaoloaika (overall survival)   |
| PD-L1 TC | PD-L1:n ilmentymisen aste kasvainsolussa (programmed death ligand 1 tumour cell)             |

|        |   |
|--------|---|
| 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)  |
| SAE    | Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)  |
| s.c.   | Ihonalainen (subcutaneous)  |
| SAS    | Turvallisuuspopulaatio (safety analysis set)  |
| SCLC   | Pienisoluisen keuhkosyöpä (small cell lung cancer)  |
| T      | Tremelimumabi   |
| T+D+CT | Tremelimumabi + Durvalumabi + solunsalpaajahoito  |
| TTD    | Aika hoidon lopettamiseen (time to deterioration)   |
| tTMB   | Kasvaimen mutaatiotaakka kudoksesta mitattuna (tissue tumour mutational burden)   |

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää tremelimumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**. Lisäksi myyntiluvan haltija toi esille erityisen mielenkiinnon kohteena käyttöaihetta suppeampina potilasryhminä potilaat, joiden PD-L1-ilmentymä on alle 1 tai, joilla on KRAS-, STK11- tai KEAP1-mutaatio.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Väestö</b>                | Ensilinjan hoito aikuispotilaille, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosityöpä (NSCLC) ilman herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita |
| <b>Arvioitava lääkehoito</b> | Tremelimumabi yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa  |
| <b>Vertailuhoito</b>         | Immunoterapia<br>Solunsalpaajahoido<br>Solunsalpaajahoidon ja immunoterapian yhdistelmä   |
| <b>Lopputulokset</b>         | Kokonaiselossaoloaika (OS)<br>Aika ennen taudin etenemistä (PFS)<br>Kokonaisvasteosuus (ORR)<br>Vasteen kesto (DOR)<br>Lääkevasta-aineet (ADA)<br>Elämänlaatu (HRQoL)<br>Turvallisuus<br>Kustannukset<br>Budjetti vaikutus          |

## 2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

### 2.1 Keuhkosityöpä

Keuhkosityöpä on maailmanlaajuisesti eniten syöpäkuolemia aiheuttava sairaus (1). Vuonna 2021 uusia keuhkosityöpätapauksia todettiin Suomessa miehillä 1 754 ja naisilla 1 102 (2). Samana vuonna keuhkosityöpään kuoli Suomessa 1 491 miestä ja 855 naista. Keuhkosityövän suurin yksittäinen riskitekijä on tupakointi, josta arvioidaan aiheutuvan jopa 90 % keuhkosityövistä (1). Ikävakioitu ilmaantuvuus (per 100 000) vuonna 2021 oli miehille 62 ja naisille 32 (2). Ilmaantuvuus oli suurinta 70–79-vuotiailla. Kaikkien keuhkosityöpätapausten viiden vuoden elossaoloennuste on miehillä 9 % ja naisilla 13 % (1). Ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavista viiden vuoden elossaolo-osuus on 15–25 % (3). Metastasoituneissa tautimuodoissa elossaolo-osuus riippuu vahvasti taudin alatyypistä.

Histologisesti keuhkosityövät jaetaan ei-pienisoluisen keuhkosityöpään (NSCLC, non-small cell lung cancer, osuus noin 75 %), pienisoluisen keuhkosityöpään (SCLC, small cell lung cancer, osuus noin 15–20 % ja suurisoluisen karsinoomaan (LCC, large cell carcinoma, osuus noin 5 %). Ei-pienisoluisen keuhkosityövän voi jakaa vielä levyepiteelikarsinoomiin (osuus 30–40 %), adenokarsinoomiin (osuus 50–60 %) ja suurisoluisen karsinoomaan (osuus 5 %). Kaikista ei-pienisoluisista keuhkosityövistä noin 15–20 % on paikallisesti edenneitä ja noin 60 % metastasoituneita. Lisäksi pienellä joukolla (n. 15 %) ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavista ilmenee kasvaimessa jokin signaalintireitin muutos (mm. EGFR-mutaatio, ALK-, ROS1-, RET- tai NTRK-fuusio). Nämä liittyvät erityisesti adenokarsinoomiin. (3)

### 2.2 Hoitovaihtoehdot metastasoituneen EGFR- ja ALK-mutaationegatiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

Keuhkosityövän Käypä hoito -suositus on julkaistu 2017 ja 2023 on julkaistu päivitetty kansallinen keuhkosityövän hoitosuositus (1,4). Kansallisen keuhkosityövän hoitosuosituksen mukaan levinneen tai edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito riippuu potilaalla mahdollisesti esiintyvistä herkistävästä mutaatioista, PD-L1-tasosta ja taudin histologisesta alatyypistä (4). Euroopan onkologiajärjestön ESMO:n (European Society for Medical Oncology) 2023 päivitetyn keuhkosityöpäsuosituksen mukaan kaikille potilaille, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, suositellaan PD-L1-ekspression testausta (5).

Kansallisen keuhkosityövän hoitosuosituksen mukaan levinneen tai paikallisesti edenneen ja kemosädehoidon ulkopuolella olevan ei-pienisoluisen keuhkosityövän mutaatiopositiivisen taudin hoito perustuu kohdennettuun hoitoon. Mikäli mutaatioita ei tunnisteta, PD-L1-tason ollessa  $\geq 50$  %, tautia hoidetaan ensisijaisesti pembrolitsumabin, atetsolitsumabin tai semiplimabin monoterapialla riippumatta potilaan histologisesta alatyypistä. Ei-levyepiteeli-tautimuotoja voidaan hoitaa myös pembrolitsumabin ja platina-pemetreksedin tai

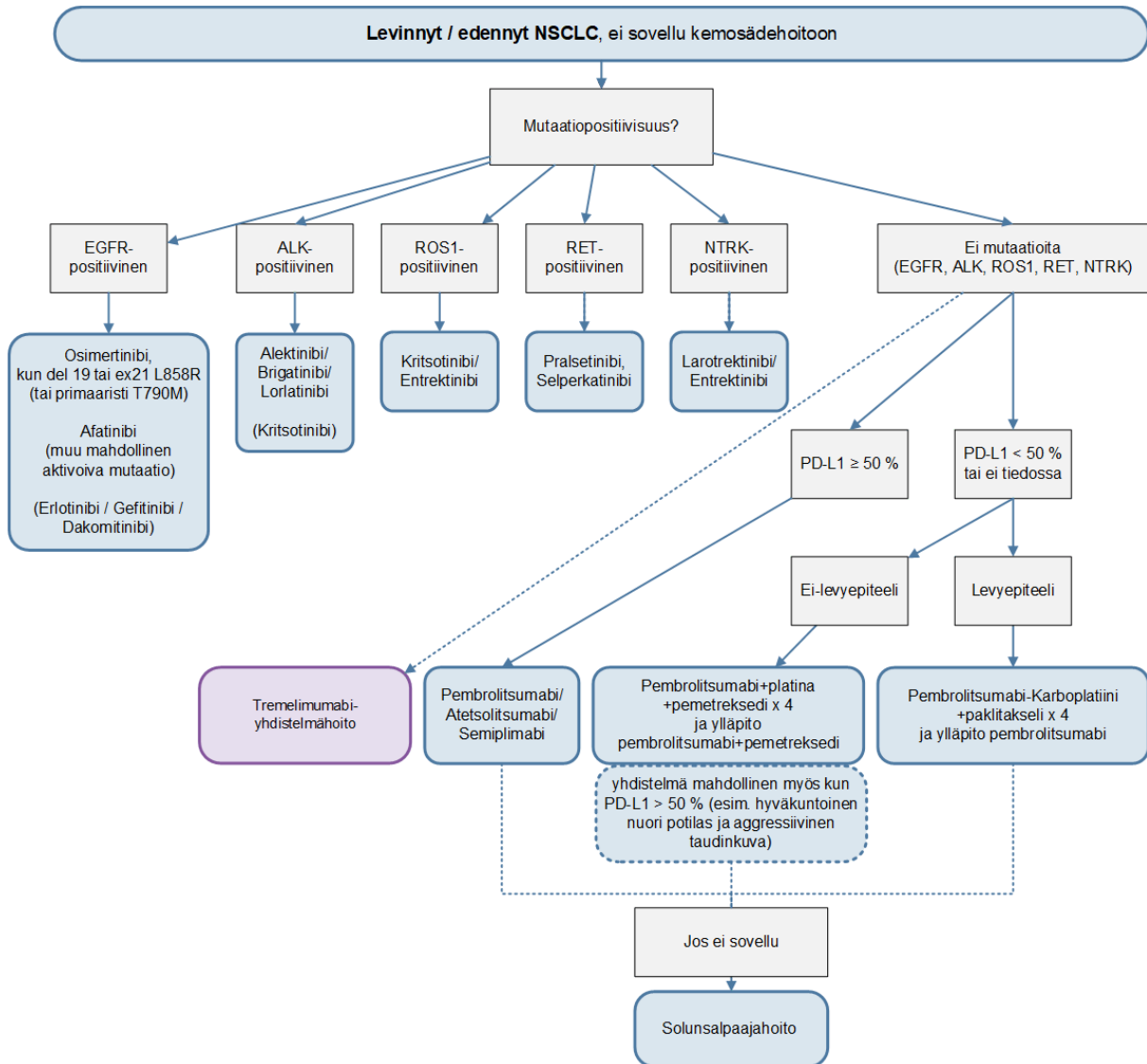
semiplimabin ja platina-pemetreksedin yhdistelmähoidolla. Semiplimabilla ei kuitenkaan ole EMA:n myyntilupaa tässä indikaatiossa. (4)

PD-L1-tason ollessa 1–49 %, ei-levyepiteelihistologian tautimuotoa hoidetaan ensisijaisesti pembrolitsumabin ja platina-pemetreksedin yhdistelmähoidolla. Hoitona voi olla myös semiplimabin ja platina-pemetreksedin yhdistelmähoito. Levyepiteeli-alatyypissä tautia hoidetaan ensisijaisesti pembrolitsumabin, karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmällä. Muita immunoterapiayhdistelmiä ensilinjan hoidossa ovat nivolumabi-ipilimumabi + platinayhdistelmä. Jos immunoterapia ei sovellu ensilinjassa, potilasta hoidetaan ensisijaisesti solunsalpaajahoidolla platinayhdistelmällä. (4)

Kaikki suomalaisen kansallisen hoitosuosituksen hoidot löytyvät ESMO:n hoitosuosituksesta. ESMO:n suosituksessa on mainittu POSEIDON-tutkimuksen tremelimumabi-yhdistelmähoito neljäntenä vaihtoehtona potilaille, joilla ECOG on 0–1 ja PD-L1-taso voi olla mikä vain. (5)

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat solunsalpaajahoito ja immunoterapia yhdistelmähoitona (**taulukko 1, kuvio 1**), kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.





**Kuvio 1.** Tremelimumabi-yhdistelmähoito metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Fimean piirtämä kuva kansalliseen hoitosuositukseen (4) perustuen.

## 2.3 Tremelimumabi

Tremelimumabi on selektiivinen IgG2-vasta-aine, joka salpaa CTLA-4-antigeenin vuorovaikutusta sen ligandien CD80:n ja CD86:n kanssa (6). Vuorovaikutuksen salpaaminen johtaa tehostuneeseen T-solujen aktivaatioon sekä proliferaatioon, ja edelleen tehostuneeseen vaikutukseen kasvaimia vastaan.

Tämä arviointi käsittelee tremelimumabia yhdistelmähoitona durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosyöpä ilman herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita (6). Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle käyttöaiheelle helmikuussa 2023 (6,7).

Tremelimumabilla on lisäksi myyntilupa vuonna 2023 myönnetylle käyttöaiheelle: yhdistelmähoitona durvalumabin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä (8,9). Elokuussa 2023 käyttöaiheet on yhdistetty saman myyntiluvan alle (10,11).

Valmisteyhteenvedon mukainen annostus ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa on 75 mg tremelimumabia laskimonsisäisenä infuusiona yhdessä durvalumabin 1500 mg:n annoksen sekä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa kolmen viikon välein neljän syklin ajan (6). Seuraavissa sykleissä annetaan durvalumabia 1500 mg:n annos joko monoterapiana tai yhdistelmänä pemetreksedi-ylläpito-hoidon kanssa neljän viikon välein. Tremelimumabin viides annos annetaan viikolla 16 yhdessä durvalumabi-annoksen kanssa. Tremelimumabia annetaan enintään viisi annosta.

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

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista.

Ranskan ja Saksan arvioinnit ovat valmistuneet tremelimumabi-yhdistelmähoitoon käytöstä ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon aikuisilla, joilla ei ole ALK- tai EGFR:n mutaatioita. Ranskassa hoidon hyöty arvioitiin kohtalaiseksi ja Saksan arvioinnin mukaan hoidon lisähyödyistä ei ollut näyttöä. Englannin ja Walesin arvioinnin tekeminen oli lopetettu, koska myyntiluvan haltija ei toimittanut raportin tekemiseen tarvittavaa materiaalia arvioijille.

# 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

## 3.1 Tremelimumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Tremelimumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>1</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (12) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö tremelimumabin tehosta ja turvallisuudesta ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa perustuu pääosin faasin III POSEIDON-tutkimukseen, jossa tremelimumabia tutkittiin yhdistelmähoitona durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa (13). POSEIDON-tutkimuksen lisäksi tremelimumabin vaikutusta samassa käyttöaiheessa on

---

<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 ((advanced OR metastatic) AND ("non-small cell lung cancer" OR NSCLC)). Hakutuloksia löytyi 38 kpl. Haku päivitettiin (12.09.2023), jolloin tuloksia löytyi yhteensä 44kpl. Hakutuloksista tunnistettiin käyttöaiheen mukaisia artikkeleita 9 kpl (13–15,25–30).

tutkittu aiemmin muun muassa MYSTIC- ja NEPTUNE-tutkimuksissa (14,15). Yhteenvedo tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

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

|                  | <b>POSEIDON<br/>(n = 1 013)</b>   | <b>MYSTIC<br/>(n = 1 118)</b>  | <b>NEPTUNE<br/>(n = 823)</b>   |
|------------------|---|--|--|
| Tutkimusasetelma | Faasin III satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus   | Faasin III satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus  | Faasin III satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus  |
| Tunnisteet       | ClinicalTrials.gov:<br>NCT03164616<br>EudraCT:<br>2017-000920-81<br>D419MC00004   | ClinicalTrials.gov:<br>NCT02453282<br>EudraCT:<br>2015-001279-39<br>D419AC00001  | ClinicalTrials.gov:<br>NCT02542293<br>EudraCT:<br>2015-002197-21<br>D419AC00003  |
| Potilaat         | Yli 18-vuotiaat aikuispotilaat, joilla oli IV asteen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, eikä heillä ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK- uudelleenjärjestymiä.  | Yli 18-vuotiaat aikuispotilaat, joilla oli IV asteen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, eikä heillä ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK- uudelleenjärjestymiä.                 | Yli 18-vuotiaat aikuispotilaat, joilla oli IV asteen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa, eikä heillä ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK- uudelleenjärjestymiä.                 |
| Interventio 1    | Durvalumabi + Tremelimumabi + Solunsalpaajahoito:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>pemetreksedi + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>nab-paklitakseli + karboplatiini</li> </ul> (n = 338) | Durvalumabi + Tremelimumabi<br>(n = 372)   | Durvalumabi + Tremelimumabi<br>(n = 410)   |
| Interventio 2    | Durvalumabi + Solunsalpaajahoito:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>pemetreksedi + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>nab-paklitakseli + karboplatiini</li> </ul> (n = 338)                 | Durvalumabi<br>(n = 374)   | -  |
| Vertailuhoidot   | Solunsalpaajahoito:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>pemetreksedi + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>nab-paklitakseli + karboplatiini</li> </ul> (n = 337)                               | Solunsalpaajahoito<br><ul style="list-style-type: none"> <li>pemetreksedi + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>paklitakseli + karboplatiini</li> </ul> (n = 372) | Solunsalpaajahoito<br><ul style="list-style-type: none"> <li>pemetreksedi + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>gemsitabiini + karboplatiini/sisplatiini</li> <li>paklitakseli + karboplatiini</li> </ul> (n = 413) |

|  | <b>POSEIDON<br/>(n = 1 013)</b>  | <b>MYSTIC<br/>(n = 1 118)</b>   | <b>NEPTUNE<br/>(n = 823)</b>  |
|--|--|---|---|
| Ensisijaisesti analysoitu potilasryhmä | Kaikki   | PD-L1 TC $\geq$ 25 %  | bTMB $\geq$ 20 Mut/Mb   |
| Ensisijaiset lopputulosmuuttajat       | Kokonaiselossaoloaika (OS):<br>• D+CT vs. CT<br>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS):<br>• D+CT vs. CT  | Kokonaiselossaoloaika (OS): <sup>d</sup><br>• D vs. CT<br>• D+T vs. CT<br>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS): <sup>d</sup><br>• D+T vs. CT   | Kokonaiselossaoloaika (OS):<br>• bTMB $\geq$ 20 Mut/Mb  |
| Toissijaiset lopputulosmuuttajat       | Kokonaiselossaoloaika (OS):<br>• T+D+CT vs. CT<br>• T+D+CT vs. D+CT<br>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS):<br>• T+D+CT vs. CT<br>• T+D+CT vs. D+CT<br>Kokonaisvasteisuus (ORR)<br>Paras objektiivinen vaste (BoR)<br>Vasteen kesto (DOR)<br>Aika taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan (PFS2)<br>Farmakokinetiikka<br>Immunogeenisyys<br>Elämänlaatu | Kokonaiselossaoloaika (OS):<br>• D+T vs. D <sup>d</sup><br>• PD-L1 TC $\geq$ 1 %<br>• FAS<br>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS):<br>• D vs. CT <sup>d</sup><br>• D+T vs. CT <sup>d</sup><br>• PD-L1 TC $\geq$ 1 %<br>• FAS<br>Kokonaisvasteisuus <sup>e</sup><br>Vasteen kesto <sup>e</sup><br>Osuus potilaista, jotka ovat elossa ja heidän tautinsa ei ole edennyt 12 kk kohdalla (APF12) <sup>e</sup><br>Aika taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan (PFS2) <sup>e</sup><br>Elämänlaatu<br>Farmakokinetiikka<br>Immunogeenisyys | Kokonaiselossaoloaika (OS) <sup>a</sup><br>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) <sup>b</sup><br>Kokonaisvasteisuus (ORR) <sup>b</sup><br>Vasteen kesto (DOR) <sup>c</sup><br>Osuus potilaista, jotka ovat elossa ja heidän tautinsa ei ole edennyt 12 kk kohdalla (APF12) <sup>c</sup><br>Aika taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan (PFS2) <sup>c</sup><br>Osuus potilaista, jotka ovat elossa 12, 18 tai 24 kuukauden kohdalla <sup>c</sup><br>Farmakokinetiikka<br>Immunogeenisyys |
| Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)  | Analyysi 24.07.2019 (PFS): 10,3 kk (0,0–23,1 kk)<br>Analyysi 12.03.2021 (OS): 34,9 kk (0,0–44,5 kk)  | Analyysi 01.06.2017 (PFS): 10,6 kk (0–18 kk)<br>Analyysi 04.10.2018 (OS): 30,2 kk (0,3–37,2 kk)   | Analyysi 24.06.2019 (OS):<br>• (ITT): 32,9 kk (0–42,5 kk)<br>• (bTMB $\geq$ 20 Mut/Mb): 35,0 kk (4,2–42,5 kk)   |
| Lähteet                                | Analyysit 24.07.2019 ja 12.03.2021:<br>• Johnson ym. 2023 (13)<br>• EPAR (12)  | Analyysit 17.06.2017 ja 04.10.2018:<br>• Rizvi ym. 2020 (14)<br>• EPAR (12)   | Analyysi 24.06.2019:<br>• de Castro ym. 2022 (15)<br>• EPAR (12)  |

**bTMB:** Kasvaimen mutaatiotaakka verestä mitattuna; **mut/mb:** mutaatiota per megaemäs; **FAS:** lopullinen analyysiryhmä; **NSCLC:** ei-pienisolainen keuhkosityöpä; **PD-L1 TC:** PD-L1:n ilmentymisen aste kasvainsolussa; **tTMB:** Kasvaimen mutaatiotaakka kudoksesta mitattuna.

<sup>a</sup> Globaali kohortti; analysoidut ryhmät: bTMB  $\geq$  16 Mut/Mb, bTMB  $\geq$  12 Mut/Mb, PD-L1 negatiivinen NSCLC, bTMB  $<$  20 Mut/Mb, bTMB ei arvioitavissa (Non-Evaluable Population), tTMB  $\geq$  14 Mut/Mb, tTMB  $\geq$  12 Mut/Mb, tTMB  $\geq$  10 Mut/Mb, and tTMB  $\geq$  8 Mut/Mb, FAS, PD-L1 TC  $\geq$  25 %, PD-L1 TC  $\geq$  50 %.

<sup>b</sup> Globaali kohortti; analysoidut ryhmät: bTMB  $\geq$  20 Mut/Mb, bTMB  $\geq$  16 Mut/Mb, bTMB  $\geq$  12 Mut/Mb, tTMB  $\geq$  14 Mut/Mb, tTMB  $\geq$  12 Mut/Mb, tTMB  $\geq$  10 Mut/Mb, and tTMB  $\geq$  8 Mut/Mb, PD-L1 negatiivinen NSCLC, FAS, PD-L1 TC  $\geq$  25 %, and PD-L1 TC  $\geq$  50 %.

<sup>c</sup> Globaali kohortti; bTMB  $\geq$  20 Mut/Mb, bTMB  $\geq$  16 Mut/Mb, and bTMB  $\geq$  12 Mut/Mb, PD-L1 negatiivinen NSCLC, FAS.

<sup>d</sup> PD-L1 TC  $\geq$  25 % ryhmä.

<sup>e</sup> Ryhmät: PD-L1 TC  $>$  25 %, PD-L1 TC  $\geq$  1 %, FAS.

### 3.1.1 POSEIDON-tutkimus

POSEIDON on monikansallinen, sokkouttamaton faasin III satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin tremelimumabin ja durvalumabin sekä solunsalpaajahoidon yhdistelmää pelkkään solunsalpaajahoitoon ensilinjan hoitona sellaisen levinneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa, johon ei liittynyt EGFR:n tai ALK:n mutaatioita. Tutkimus suoritettiin 142 tutkimuskeskuksessa Pohjois- ja Etelä-Amerikassa, Euroopassa, Aasiassa ja Afrikassa. POSEIDON-tutkimuksessa 1 013 potilasta satunnaistettiin (1:1:1) saamaan tremelimumabi-durvalumabi-solunsalpaaja-yhdistelmähoitoa (T+D+CT, n = 338), durvalumabi-solunsalpaaja-yhdistelmähoitoa (D+CT, n = 338) tai platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (CT, n = 337). Satunnaistaminen stratifioitiin PD-L1-tason (PD-L1  $\geq$  50 % vs. PD-L1-taso  $<$  50 %) sekä levinneisyysasteen (IVA vs. IVB) ja histologian (levyepiteeli vs. ei-levyepiteeli) mukaan. (12)

#### Potilaat

Hoitoaikeen mukaisessa (ITT-) populaatiossa iän mediaani oli 64,0 vuotta (vaihteluväli 27–87 vuotta). Noin puolet potilaista oli valkoihoisia (55,9 %), kolmasosa aasialaisia (34,6 %) ja miehiä oli 76 %. ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (33,4 %) tai 1 (66,5 %). Levinneisyysasteen IVA syöpä oli 50,0 %:lla ja IVB 49,6 %:lla. Huolimatta sisäänottokriteereiden vaatimuksista, kolmella potilaalla oli levinneisyysasteen III syöpä. Histologisesti potilailla oli levyepiteeli- (36,9 %) tai ei-levyepiteelisairaus (62,9 %). Potilaiden PD-L1-taso oli  $\geq$  50 % (28,8 %) tai  $<$  50 % (71,1 %). Potilaiden tupakointistatus oli nykyinen tupakoitsija (21,1 %), entinen tupakoitsija (56,9 %) tai ei koskaan tupakoinut (21,9 %). (12)

Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2** ja potilaspopulaation ominaispiirteistä **liitteessä 3**.

#### Interventio ja vertailuhoito

Potilaat jaettiin saamaan tremelimumabin (75 mg), durvalumabin (1500 mg) ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää neljän syklin ajan, tai durvalumabin (1500 mg) ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää neljän syklin ajan tai pelkkää solunsalpaajahoitoa kuuteen sykliin asti.

Neljän hoitosyklin jälkeen T+D+CT- ja D+CT-hoitohaaroissa siirryttiin durvalumabi- ja pemetreksedi-ylläpitohoitoon. T+D+CT-hoitohaarassa ylläpito-hoidon aikana annettiin myös tremelimumabin viides annos viikolla 16. CT-hoitohaarassa siirryttiin kuuden hoitosyklin jälkeen pemetreksedi-ylläpitohoitoon.

Solunsalpaajahoito valittiin tutkimuksessa potilaiden taudin histologian mukaan. Levyepiteelisyövässä käytössä oli nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmä tai gemsitabiini yhdistettynä sisplatiiniin tai karboplatiiniin, ja ei-levyepiteelisyövässä sisplatiini tai karboplatiini yhdistettynä pemetreksediin. Solunsalpaajahoitojen kuvaus ja annostelu on kuvattu **liitteessä 4**.

Tutkimuksessa ei sallittu tremelimumabin tai durvalumabin annospienennyksiä eikä potilaiden liikkumista hoitoharjojen välillä. Solunsalpaajahoidossa annospienennykset sallittiin haittavaikutusten hallinnassa.

### Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

T+D+CT-hoitohaarassa tremelimumabi-hoidon keston mediaani oli 20,0 viikkoa (vaihteluväli 1–38 viikkoa) ja durvalumabi-hoidon keston mediaani 29,8 viikkoa (vaihteluväli 1–190 viikkoa). Kokonaisuudessaan T+D+CT-hoitohaarassa hoidon keston mediaani oli 29,9 viikkoa (Vaihteluväli 1–190 viikkoa) ja keskiarvo 49,6 viikkoa. Vastaavasti D+CT-hoitohaarassa hoidon keston mediaani oli 28,7 viikkoa (vaihteluväli 0,1–188 viikkoa) ja keskiarvo 45,3 viikkoa, sekä CT-hoitohaarassa mediaani oli 18,0 viikkoa (vaihteluväli 1–184 viikkoa) ja keskiarvo 25,8 viikkoa. (12).

Jatkohoitoa saaneita potilaita oli T+D+CT-hoitohaarassa 138 (40,8 %), D+CT-hoitohaarassa 150 (44,4 %) ja CT-hoitohaarassa 203 (60,2 %). Yleisimmät jatkohoidot olivat solunsalpaajahoito, immunoterapia ja sädehoito (12).

### Lopputulospuuttajat

Ensisijaiset lopputulospuuttajat olivat BICR:n arvioimat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) hoitoharjojen D+CT- ja CT-välillä. Toissijaiset päälopputulospuuttajat olivat BICR:n arvioimat PFS ja OS hoitoharjojen T+D+CT ja CT välillä.

Yksityiskohtaisempi kuvaus kaikista POSEIDON-tutkimuksen lopputulospuuttajien määritelmistä on esitetty **liitteessä 5**.

## 3.1.2 Muut tutkimukset

Tremelimumabista on tehty useita tutkimuksia. **Liitteessä 6** on lueteltu tutkimukset, joita Euroopan lääkevirasto EMA on huomionnut arvioidessaan tremelimumabin tehoa ja turvallisuutta myyntilupaani liittyen.

### MYSTIC- ja NEPTUNE-tutkimukset

Faasin III MYSTIC- ja NEPTUNE-tutkimukset edelsivät POSEIDON-tutkimusta. Näissä kahdessa tutkimuksessa oli samanlainen käyttöindikaatio ja potilaspopulaatio. NEPTUNE-tutkimuksessa oli kaksi hoitohaaraa, joissa verrattiin tremelimumabi+durvalumabi-yhdistelmähoitoa solunsalpaajahoitoon ja MYSTIC-tutkimuksessa oli kolme hoitohaaraa, jossa oli edeltävien lisäksi erillinen durvalumabi-monoterapiahaara. Olennaisena erona POSEIDON-tutkimukseen on solunsalpaajahoidon puuttuminen muista hoitoharjoista. MYSTIC- ja NEPTUNE-tutkimukset eivät onnistuneet saavuttamaan ensisijaisia tulostavoitteitaan.

MYSTIC-tutkimuksen ensisijaiset lopputulosmuuttujat olivat OS ja PFS potilailla, joiden PD-L1-ilmaantuvuus oli TC  $\geq$  25 %. OS:n suhteen tutkimuksessa vertailtiin durvalumabi- ja tremelimumabi+durvalumabi-hoitoja solunsalpaajahoitoon. PFS:n suhteen vertailtiin ensisijaisesti durvalumabi-monoterapiaa ja solunsalpaajahoitoa keskenään.

Tremelimumabi+durvalumabi-hoito ei parantanut kokonaiselinaikaa tilastollisesti merkitsevästi (HR 0,85; 95 %:n LV 0,61–1,17) eikä aikaa ennen taudin etenemistä (HR 1,05; 95 %:n LV 0,72–1,53). MYSTIC-tutkimuksen tulokset on kerrottu tarkemmin **liitteissä 7 ja 8**. (12,14)

NEPTUNE-tutkimuksen alkuperäinen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika hoitoaiepopulaatiolla (ITT). Protokollaan tehtiin myöhemmin muutos, jossa populaatio laajennettiin kattamaan ITT- ja PD-L1 TC  $\geq$  25 % potilaat. Tutkimuksen protokollaa muokattiin myöhemmin uudelleen, jolloin populaatioksi kohdentui potilaat, joiden verestä mitattu kasvaimen mutaatiotaakka (bTMB) oli vähintään 20 mutaatiota per megaemäs. Tässä populaatiossa tremelimumabi+durvalumabi-yhdistelmähoito (n = 69) ei parantanut kokonaiselinaikaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna solunsalpaajahoitoon (n = 60) (HR 0,71 (95 %:n LV 0,49–1,05)). NEPTUNE-tutkimuksen tulokset on kerrottu tarkemmin **liitteissä 9 ja 10**. (12,15)

### CCTG BR34-tutkimus

Tremelimumabi-hoidosta on toteutettu myös tutkimus, jossa tarkastellaan, onko solunsalpaajahoidon lisäämisellä tremelimumabi+durvalumabi-hoitoon vaikutusta kokonaiselinaikaan ja aikaan ennen taudin etenemistä. CCTG BR34-tutkimus oli faasin II satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tremelimumabin ja durvalumabin sekä solunsalpaajahoidon (T+D+CT) yhdistelmää verrattuna tremelimumabin ja durvalumabin (T+D) yhdistelmään ensilinjan hoitona sellaisen levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, johon ei liittynyt EGFR:n tai ALK:n mutaatioita. (16)

Potilaat satunnaistettiin 1:1 hoitohaaroihin. T+D+CT-haaran potilaat (n = 151) saivat tremelimumabia 75 mg, durvalumabia 1 500 mg ja solunsalpaajahoitoa kolmen viikon välein neljän syklin ajan. Tämän jälkeen jatkettiin ylläpitohoitoa neljän viikon välein annettuna monoterapiana durvalumabilla 1 500 mg tai yhdistelmänä pemetreksedin 500 mg/m<sup>2</sup> kanssa. T+D-haarassa potilaat (n = 150) saivat tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoitoa neljän viikon välein neljän syklin ajan, minkä jälkeen ylläpitohoito jatkui durvalumabi-monoterapiana neljän viikon välein. Viidettä tremelimumabi-annosta ei tutkimuksessa annettu. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselinaika, ja toissijaiset olivat aika ennen taudin etenemistä, kokonaisvasteisuus ja turvallisuus. (16)

Kokonaiselossaoloajan mediaani oli T+D+CT-haarassa 16,6 kk (95 %:n LV 12,6–19,1 kk) ja T+D-haarassa 14,1 kk (95 %:n LV 10,6–18,3 kk). OS:n riskitiheyssuhde oli 0,88 (90 %:n LV 0,67–1,16). Taudin etenemistä edeltävän ajan mediaani oli T+D+CT-haarassa 7,7 kk (95 %:n LV 5,5–8,5 kk) ja T+D-haarassa 3,2 kk (95 %:n LV 2,7–5,1). PFS:n riskitiheyssuhde oli 0,67 (95 %:n LV 0,52–0,88). Tutkijan arvioimana kokonaisvasteisuus (RECIST 1.1) oli T+D+CT-haarassa 42,4 % ja vasteen kesto 8,2 kk (95 %:n LV 6,6–10,0 kk) sekä vastaavasti T+D-haarassa 29,3 % ja 7,7 kk (95 %:n LV 4,1–12,3 kk). Kaikki potilaat kokivat vähintään yhden minkä tahansa asteisen hoitoon liittyvän haittatapahtuman. T+D+CT-haaran potilaat kokivat enemmän hoitoon liittyviä haitta-asteen  $\geq$  3 tapahtumia (82 % vs. 71 %) ja vakavia

haittatapahtumia (69 % vs. 56 %). T+D+CT-haaran potilaista viisi (3 %) kuoli hoitoon liittyvien haittatapahtumien vuoksi ja T+D-haaran potilaista kolme (2 %). (16)

Kokonaiselossaoloajassa ei havaittu muutoksia hoitohaarojen välillä, mutta solunsalpaajahoito yhdessä tremelimumabin ja durvalumabin kanssa pidensi aikaa ennen taudin etenemistä ja auttoi vasteen saavuttamisessa. (16)

## 3.2 Tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan POSEIDON-tutkimuksen tuloksia pääosin ensimmäisestä analyysiajankohdasta (data cut-off 24.7.2019) ja toisesta analyysiajankohdasta (data cut-off 12.11.2021) (taulukko 3 ja 4).

**Taulukko 3.** Yhteenveto POSEIDON-tutkimuksen OS- ja PFS-tuloksista ITT-populaatiolle (12).

|  | T+D+CT<br>(n = 338) | D+CT<br>(n = 338)  | CT<br>(n = 337)  |
|--|---------------------|--------------------|------------------|
| <b>Elossaoloaika (OS)<sup>a</sup></b>                          |                     |                    |                  |
| Kuolleiden määrä, n (%)  | 251 (74,3)          | 264 (78,1)         | 285 (84,6)       |
| OS-mediaani, kk (95 %:n LV)                                    | 14,0 (11,7–16,1)    | 13,1 (11,4–14,7)   | 11,7 (10,5–13,1) |
| HR, vs. CT, (95 %:n LV)  | 0,77 (0,650–0,916)  | 0,86 (0,724–1,016) |                  |
| 12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)                    | 54,8 (49,3–60,0)    | 53,2 (47,7–58,4)   | 49,1 (43,6–54,4) |
| 18 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)                    | 41,3 (36,0–46,5)    | 38,1 (32,9–49,3)   | 34,1 (29,0–39,2) |
| 24 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)                    | 32,9 (27,9–37,9)    | 29,6 (24,8–34,6)   | 22,1 (17,8–26,8) |
| 36 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)                    | 25,3 (20,8–30,2)    | 20,3 (16,1–25,0)   | 13,3 (9,8–17,4)  |
| <b>Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)<sup>b</sup></b> |                     |                    |                  |
| PFS-tapahtumia, n (%)  | 238 (70,4)          | 253 (74,9)         | 258 (76,6)       |
| PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)                                   | 6,2 (5,0–6,5)       | 5,5 (4,7–6,5)      | 4,8 (4,6–5,8)    |
| HR, vs. CT, (95 %:n LV)  | 0,72 (0,600–0,860)  | 0,74 (0,620–0,885) |                  |
| 12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)                          | 26,6 (21,7–31,7)    | 24,4 (19,7–29,5)   | 13,1 (9,3–17,6)  |

<sup>a</sup>Data cut-off 12.11.2021

<sup>b</sup>Data cut-off 24.7.2019

**LV:** luottamusväli; **HR:** riskitiheysuhde; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** aika ennen taudin etenemistä



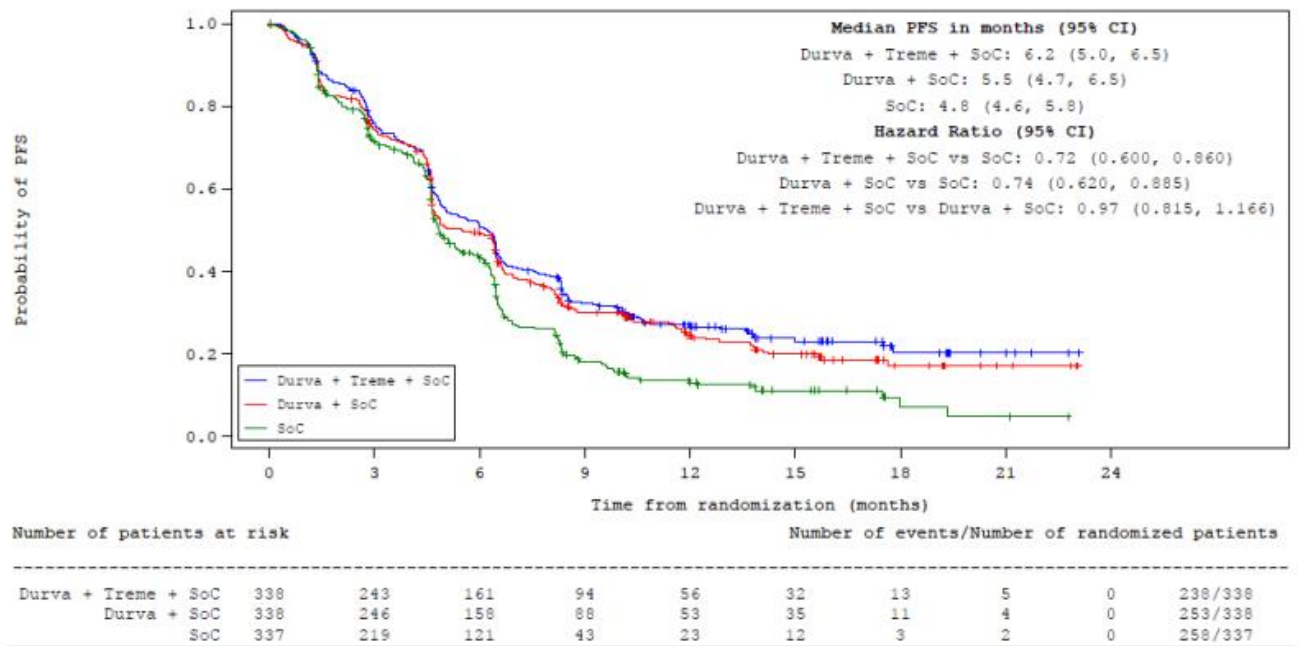
**Taulukko 4.** Yhteenvedo POSEIDON-tutkimuksen muista tuloksista potilailla, joilla oli mitattava tauti lähtötilanteessa (data cut-off 24.7.2019) (12).

|   | Vahvistamattomat vasteet |                 | BICR vahvistetut vasteet |                 |
|---|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|   | T+D+CT<br>(n = 335)      | CT<br>(n = 332) | T+D+CT<br>(n = 335)      | CT<br>(n = 332) |
| <b>Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto</b>    |                          |                 |                          |                 |
| Objektiivinen hoitovaste, n (%)                             | 155 (46,3)               | 111 (33,4)      | 130 (38,8)               | 81 (24,4)       |
| Vetosuhde (OR), (95 %:n LV)                                 | 1,72 (1,260-2,367)       |                 | 2,00 (1,428-2,807)       |                 |
| • täydellinen vaste, n (%)                                  | 2 (0,6)                  | 0               | 2 (0,6)                  | 0               |
| • osittainen vaste, n (%)                                   | 153 (45,7)               | 111 (33,4)      | 128 (38,2)               | 81 (24,4)       |
| Vasteen keston (DOR) mediaani, kk (25. ja 75. persentiilit) | 7,4 (3,3–NR)             | 4,2 (3,0–6,9)   | 9,5 (5,0–NR)             | 5,1 (3,7–7,5)   |
| Vaste jatkuu edelleen, %                                    |                          |                 |                          |                 |
| • 6 kk kohdalla   | 57,2                     | 31,0            | 67,0                     | 40,4            |
| • 12 kk kohdalla  | 42,5                     | 16,4            | 49,7                     | 21,4            |
| • 18 kk kohdalla  | 34,7                     | NR              | 40,7                     | NR              |
| Stabiili tauti, n (%)                                       | 120 (35,8)               | 150 (45,2)      | 120 (35,8)               | 150 (45,2)      |
| Progressiivinen tauti, n (%)                                | 48 (14,3)                | 61 (18,4)       | 48 (14,3)                | 61 (18,4)       |

LV: luottamusväli

### 3.2.1 Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

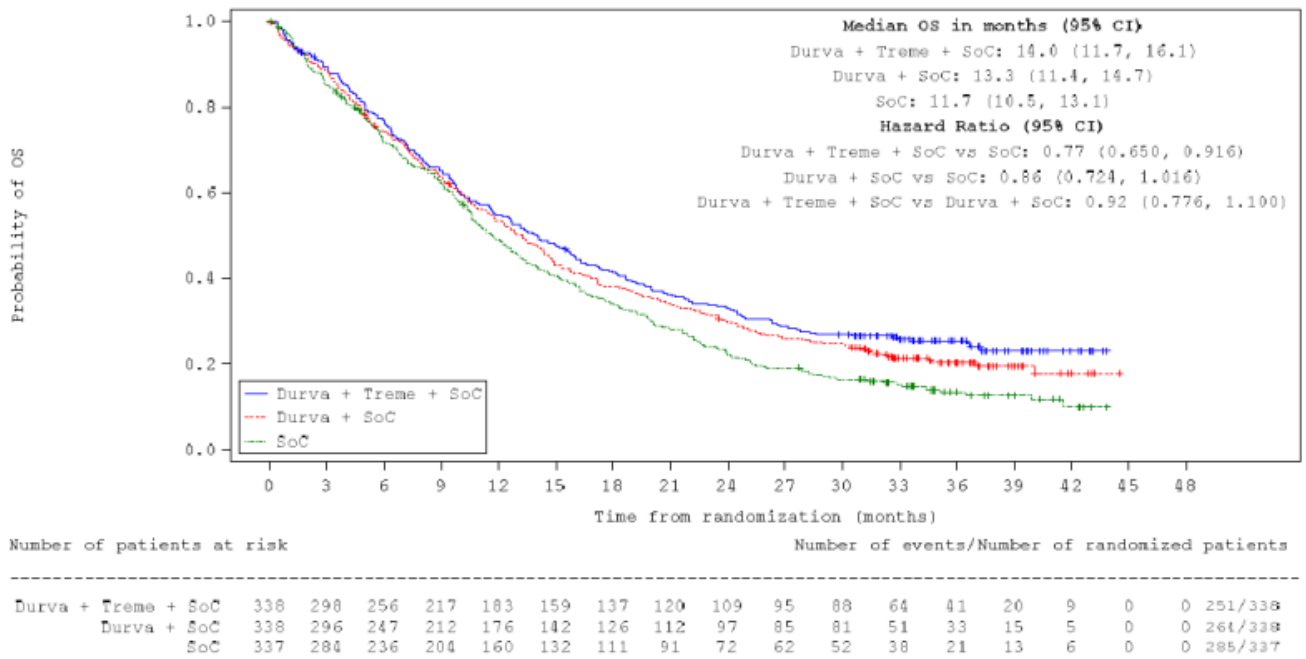
POSEIDON-tutkimuksen ITT-populaation T+D+CT-hoitohaarassa taudin eteneminen todettiin 238 potilaalla (70 %), D+CT-hoitohaarassa 253 potilaalla (75 %) ja CT-hoitohaarassa 258 potilaalla (77 %). Riskitiheyssuhde (HR) T+D+CT vs. CT oli 0,72 (95 %:n LV 0,60–0,86), D+CT vs. CT oli 0,74 (95 %:n LV 0,62–0,89) ja T+D+CT vs. D+CT oli 0,97 (95 %:n LV 0,82–1,17) (**kuvio 2**). Eloissaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä T+D+CT-hoitohaarassa oli 6,2 kuukautta, D+CT-hoitohaarassa 5,5 kuukautta ja CT-hoitohaarassa 4,8 kuukautta (**taulukko 3**).



**Kuvio 2.** POSEIDON-tutkimuksen ITT-populaation PFS-käyrät hoitohaaroittain (data cut-off 24.7.2019) (12).

### 3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS)

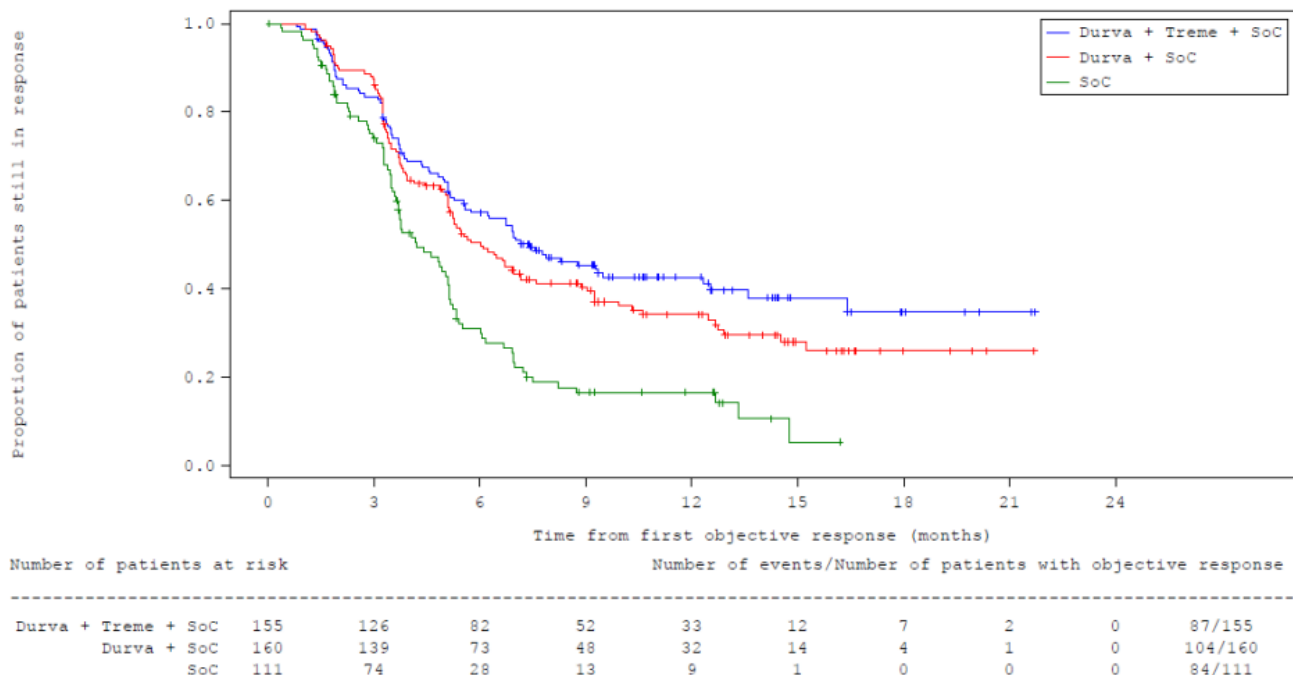
POSEIDON-tutkimuksen ITT-populaation T+D+CT-hoitohaarassa oli 251 kuolemaa (74 % potilaista), D+CT-hoitohaarassa 264 kuolemaa (78 % potilaista) ja CT-hoitohaarassa 285 kuolemaa (85 % potilaista). Riskitiheyssuhde (HR) T+D+CT vs. CT oli 0,77 (95 %:n LV 0,65–0,92), D+CT vs. CT oli 0,86 (95 %:n LV 0,72–1,02) ja T+D+CT vs. D+CT 0,92 (95 %:n LV 0,78–1,10) (**kuvio 3**). Kokonaiselossaoloajan mediaani T+D+CT-hoitohaarassa oli 14,0 kuukautta, D+CT-hoitohaarassa 13,1 kuukautta ja CT-hoitohaarassa 11,7 kuukautta. Potilaista oli elossa 36 kuukauden seurannan kohdalla T+D+CT-hoitohaarassa 25 %, D+CT-hoitohaarassa 20 % ja CT-hoitohaarassa 13 % (**taulukko 3**).



**Kuvio 3.** POSEIDON-tutkimuksen ITT-populaation OS-käyrät hoitohaaroittain (data cut-off 12.11.2021) (12).

### 3.2.3 Vasteen kesto (DOR)

POSEIDON-tutkimuksen hoitovasteen tulokset on esitetty **taulukossa 4**. Potilailla, joilla on mitattava tauti lähtötilanteessa, vahvistettu objektiivinen hoitovaste oli 130 potilaalla (39 %) T+D+CT-hoitohaarassa ja 81 potilaalla (24 %) CT-hoitohaarassa; vetosuhde (OR): 2,00 (95 %:n LV 1,43–2,81). Vahvistetuilla vasteilla vasteen keston (DOR) mediaani oli T+D+CT-hoitohaarassa 9,5 kuukautta ja CT-hoitohaarassa 5,1 kuukautta (**taulukko 4**). **Kuviossa 4** on esitetty vahvistamattomat vasteet.



**Kuvio 4.** POSEIDON-tutkimuksen vahvistamattomien vasteiden kestojen Kaplan-Meier-käyrät (data cut-off 24.7.2019) (12).

### 3.2.4 Elämänlaatu

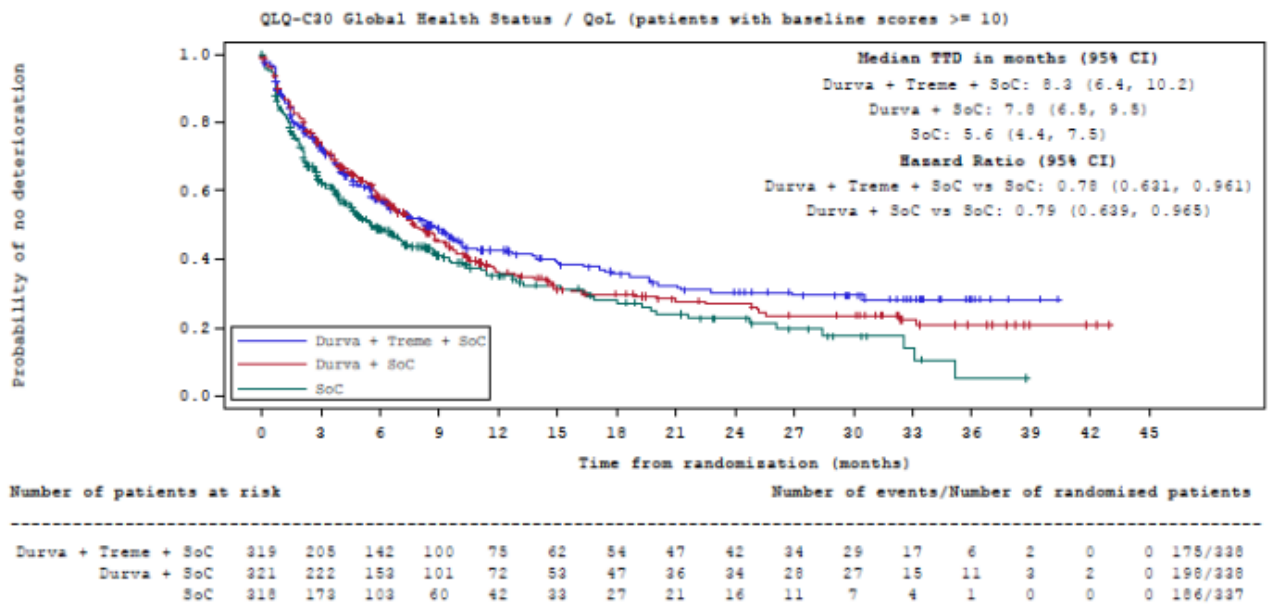
POSEIDON-tutkimuksessa elämänlaadun mittaamiseen käytettiin EORTC QLQ-C30- ja EORTC QLQ-LC13-kyselymittareita. EORTC QLQ-LC13 on tautispesifinen, NSCLC-potilaille kehitetty kysymyssarja, jota käytetään EORTC QLQ-C30-kysymyspatteriston kanssa keuhkosyövän oireiden arvioimiseksi.

Kaikkien hoitohaarojen vastausprosentit on esitetty **taulukossa 5**. Vastausprosentit olivat yli 60 % molemmissa kyselyissä T+D+CT-hoitohaaran osalta 88 viikkoon asti, D+CT-hoitohaaran osalta 64 viikkoon asti ja CT-hoitohaarassa 24 viikkoon asti myyntiluvan haltijan hakemuksen mukaan.

**Taulukko 5.** POSEIDON-tutkimuksen EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-LC13 vastausprosentit koko tutkimuspopulaatiossa myyntiluvan hakemuksen mukaan.

|                   | T+D+CT (n = 338) | D+CT (n = 338) | CT (n = 337) |
|-------------------|------------------|----------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30, %  | 73,0             | 76,6           | 65,0         |
| EORTC QLQ-LC13, % | 72,8             | 76,3           | 64,8         |

Mediaani aika elämänlaadun huononemiseen (TTD) oli T+D+CT-hoitohaarassa 8,3 kuukautta (95 %:n LV 6,4–10,2 kk), D+CT-hoitohaarassa 7,8 kuukautta (95 %:n LV 6,5–9,5 kk) ja CT-hoitohaarassa 5,6 kuukautta (95 %:n LV 4,4–7,5 kk) (Kuvio 5). (12)



**Kuvio 5.** POSEIDON-tutkimuksen EORTC QLQ-C30 ja QLQ-CL13 Kaplan-Meier-käyrät TTD:stä (12).

### 3.3 Alaryhmäanalyysit

POSEIDON-tutkimuksessa tehtiin alaryhmäanalyyskejä potilaiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymän ja histologian, sekä potilaiden tupakointistatuksen mukaan. Alaryhmäanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 11**. Hoidon vaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja yhdessäkään tutkitussa alaryhmässä. Poikkeuksena oli tupakoimattomien alaryhmä, joiden OS:n HR oli  $> 1$ . Alaryhmäanalyysien perusteella näyttää myös siltä, että potilaat, joiden ennuste on yleensä huono (esimerkiksi PD-L1-negatiiviset potilaat) saavat samankaltaiset hoitovasteet kuin muutkin potilaat. (12)

POSEIDON-tutkimuksen yhteydessä tehtiin myös post-hoc-alaryhmäanalyyskejä potilaiden biomarkerimutaatioiden (ei-levyepiteelinen STK11m, KRASm ja KEAP1m) ilmentymien mukaan. Kaplan-Meier-käyrät kokonaiselossaoloajalle mutaatioittain on kuvattu **liitteessä 11c**. Myyntiluvan haltijan mukaan kokonaiselossaolon mediaani oli pidempi kaikilla tutkituilla mutaatiostatuksilla T+D+CT-hoitohaarassa verrattuna CT-hoitohaaraan (**liite 11d**). T+D+CT-hoitohaaran KRASm-mutaatiostatuksen potilaiden mediaani OS oli huomattavasti pidempi kuin koko ITT-populaation T+D+CT-hoitohaaran vastaava tulos (25,7 kk vs. 14,0 kk). Myös PFS:n mediaani oli pidempi KRASm-mutaatiostatuksen potilailla verrattuna koko hoitohaaraan. Muilla mutaatiostatuksilla ei ollut merkittäviä eroja ITT-populaation T+D+CT-hoitohaaran tuloksiin. (12,17)

Myyntiluvan haltija on toteuttamassa lisätutkimusta tremelimumabi-yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta potilailla, joilla on STK11-, KRAS- tai KEAP1-mutaatio. (18)

### 3.4 Epäsuora vertailu

POSEIDON-tutkimuksen tuloksia olisi mahdollista verrata epäsuoran vertailun keinoin CHECKMATE 9LA-tutkimukseen, jossa nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoitoa verrataan kemoterapiaan, koska nämä tutkimukset ovat keskenään samankaltaisia. CHECKMATE 9LA-tutkimuksen potilaspopulaatio vastaa vertailuhoitojen tutkimuksista parhaiten POSEIDON-tutkimuksen potilaspopulaatiota, sillä kummassakaan tutkimuksessa ei ole rajattu potilaspopulaatiota histologian tai PD-L1-ilmentymän mukaan. Nivolumabi-ipilimumabi-yhdistelmähoito on suomalaisessa hoitosuosituksessa kohdassa muut hoidot, joten se ei välttämättä ole laajalti käytössä ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Näin ollen epäsuoran vertailun tekeminen POSEIDON- ja CHECKMATE 9LA-tutkimusten välillä ei välttämättä ole järkevää.

Arvioinnissa mukana olevien vertailuhoitojen potilaspopulaatiot ovat kaikki rajattuja joko potilaan PD-L1-ilmentymän tai histologian perusteella, joten epäsuoraan vertailuun POSEIDON-tutkimuksen kanssa liittyisi hyvin paljon epävarmuutta.

### 3.5 Turvallisuus

Tässä kappaleessa esitetyt turvallisuuteen liittyvät tulokset ovat POSEIDON-tutkimuksen lopullisesta analyysistä (data cut-off 12.03.2021). Turvallisuuspopulaatio koostui 330 potilaasta T+D+CT-hoitohaarassa, 334 potilaasta D+CT-hoitohaarassa ja 333 potilaasta CT-hoitohaarassa. Mediaani hoidon kesto T+D+CT-hoitohaarassa oli 29,9 viikkoa (vaihteluväli 1–190 viikkoa), D+CT-hoitohaarassa 28,7 viikkoa (vaihteluväli 0,1–188 viikkoa) ja CT-hoitohaarassa 18,0 viikkoa (vaihteluväli 1–184 viikkoa). Annettujen durvalumabi-annosten mediaani oli kahdeksan annosta T+D+CT- (vaihteluväli 1–49 annosta) ja D+CT-hoitohaarassa (vaihteluväli 1–48 annosta). Yhteenveto POSEIDON-tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 6**. (12,13)

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita havaittiin selkeästi enemmän (vähintään 5 %) T+D+CT-hoitohaarassa kuin D+CT- tai CT-hoitohaarassa olivat: anemia (T+D+CT 50 %, D+CT 45 %, CT 49 %), pahoinvointi (42 %, 36 %, 37 %), neutropenia (30 %, 24 %, 23 %), ruokahalun lasku (28 %, 22 %, 25 %), ripuli (22 %, 18 %, 15 %), trombosytopenia (18 %, 13 %, 17 %), ihottuma (19 %, 14 %, 7 %), voimattomuus (17 %, 10 %, 12 %), kuume (16 %, 9 %, 7 %), nivelkipu (12 %, 9 %, 6 %), kutina (11 %, 9 %, 5 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (12 %, 6 %, 1 %). Tarkemmat tiedot yleisimmistä haittatapahtumista löytyvät **liitteestä 12**. (12)

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan tutkimuksessa todetut haitat T+D+CT-hoitohaarassa ovat immunoterapian ja solunsalpaajahoidon yhdistelmälle tavanomaisia ja aikaisempien keuhkosityövässä käytettyjen yhdistelmähoitojen kaltaisia. Verrattuna yhden immunoterapian ja solunsalpaajien hoitoyhdistelmiin, kuten pembrolitsumabi-karboplatiini-paklitakseli/nab-paklitakseli-hoitoon, kokonaisuudessaan T+D+CT-hoidon haittatapahtumien, hoidon komponenttien lopetuksien sekä hoidosta johtuvien kuolemantapauksien määrä ei eronnut merkittävästi. Vakavia haittoja oli vähemmän kuin pembrolitsumabi-yhdistelmässä (53,3 % vs. 69,8 %). (19)

**Taulukko 6.** Yhteenveto POSEIDON-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (12,13).

|  | <b>T+D+CT</b><br>(n = 330)<br>n (% potilaista) | <b>D+CT</b><br>(n = 334)<br>n (% potilaista) | <b>CT</b><br>(n = 333)<br>n (% potilaista) |
|--|--|--|--|
| <b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>            |  |  |  |
| Vähintään yksi haittatapahtuma                             | 321 (97,3)                                     | 321 (96,1)                                   | 320 (96,1)                                 |
| Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)       | 176 (53,3)                                     | 183 (54,8)                                   | 172 (51,7)                                 |
| Vakava haittatapahtuma (SAE)                               | 146 (44,2)                                     | 134 (40,1)                                   | 117 (35,1)                                 |
| Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma <sup>a</sup> | 73 (22,1)                                      | 68 (20,4)                                    | 51 (15,3)                                  |
| Kuolemaan johtanut haittatapahtuma                         | 41 (12,4)                                      | 34 (10,2)                                    | 30 (9,0)                                   |
| <b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>                  |  |  |  |
| Vähintään yksi haittatapahtuma                             | 306 (92,7)                                     | 296 (88,6)                                   | 298 (89,5)                                 |
| Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)       | 171 (51,8)                                     | 149 (44,6)                                   | 148 (44,4)                                 |
| Vakava haittatapahtuma (SAE)                               | 91 (27,6)                                      | 65 (19,5)                                    | 59 (17,7)                                  |
| Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma              | 51 (15,5)                                      | 47 (14,1)                                    | 33 (9,9)                                   |
| Kuolemaan johtanut haittatapahtuma                         | 11 (3,3)                                       | 7 (2,1)                                      | 8 (2,4)                                    |

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

<sup>a</sup> Minkä tahansa hoidon komponentin lopetus.

**CT:** solunsalpaajahoito; **D+CT:** durvalumabi + solunsalpaajahoito; **SAE:** (serious adverse event): Vakava haittatapahtuma: haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **T+D+CT:** tremelimumabi + durvalumabi + solunsalpaajahoito.

### 3.5.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin T+D+CT-hoitohaarassa 93 %:lla potilaista, D+CT-hoitohaarassa 89 %:lla potilaista ja CT-hoitohaarassa 90 %:lla potilaista. T+D+CT-hoitohaarassa tavallisimmat, muita hoitohaaroja selkeästi yleisemmät (vähintään 5 % ero ainakin toiseen hoitohaaraan verrattuna) hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat anemia (T+D+CT 44 %, D+CT 37 %, CT 44 %), pahoinvointi (38 %, 31 %, 35 %), neutropenia (29 %, 22 %, 23 %), leukopenia (13 %, 8 %, 11 %), ihottuma (16 %, 12 %, 3 %), voimattomuus (12 %, 6 %, 8 %) ja kilpirauhasen vajaatoiminta (11 %, 5 %, 1 %).(13)

### 3.5.2 Hoidon lopettamiseen ja annoksen vähentämiseen johtaneet haittatapahtumat

Hoitoyhdistelmien minkä tahansa valmisteen käytön lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana jokaisessa hoitohaarassa (T+D+CT 22 %, D+CT 20 %, CT 15 %). D+CT-hoitohaarassa ei havaittu yhtään haittatapahtumaa, joka olisi johtanut durvalumabi-hoidon lopettamiseen. T+D+CT-hoitohaarassa potilaista 17 % koki haittatapahtuman, jonka vuoksi joko tremelimumabi- tai durvalumabi-hoito jouduttiin lopettamaan. (12)

Hoitoyhdistelmien minkä tahansa valmisteen annoksen muokkaukseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana jokaisessa hoitohaarassa (T+D+CT 62 %, D+CT 59 %, CT 54 %). Annoksen muokkaukseen sisältyi annoksen vähentäminen (ainoastaan solunsalpaajat), viivästyttäminen ja keskeyttäminen. Tremelimumabi- tai durvalumabi-hoidon annoksen muokkaukseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin noin puolella T+D+CT- (53 %) ja D+CT-hoitoaarojen (52 %) potilaista. (12)

### 3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

POSEIDON-tutkimuksessa kuolemaan johtaneita haittatapahtumia hoidon aikana havaittiin T+D+CT-hoitohaarassa 41 (12,4 %) potilaalla, D+CT-hoitohaarassa 34 (10,2 %) potilaalla ja CT-hoitohaarassa 30 (9,0 %) potilaalla. Näistä todennäköisesti hoitoon liittyviä oli T+D+CT-hoitohaarassa 11 (3,3 %) tapausta, D+CT-hoitohaarassa seitsemän (2,1 %) tapausta ja CT-hoitohaarassa kahdeksan (2,4 %) tapausta. Turvallisuuspopulaatiossa T+D+CT-hoitohaarassa hoidon aikana kuolemaan johtaneiden haittatapahtumien syynä olivat keuhkokuume, verenmyrkytys, kuumeinen neutropenia, aivoverenvuoto, iskeeminen aivohalvaus, akuutti sepelvaltimotautikohtaus, sydämen vajaatoiminta, kardiopulmonaalinen vajaatoiminta, krooninen keuhkohtaumatauti, hengenahdistus, keuhkotulehdus, keuhkoembolia, akuutti munuaisvaurio ja syyltään selvittämätön kuolema. Vastaavasti CT-hoitohaarassa kuolemien syyt olivat keuhkokuume, verenmyrkytys, kuumeinen neutropenia, pansytopenia, aivoverenvuoto/aivoverisuonten tukos, sydämen vajaatoiminta, kardiopulmonaalinen vajaatoiminta, krooninen keuhkohtaumatauti, keuhkoembolia, keuhkoverenvuoto ja syyltään selvittämätön kuolema. (12,13)

### 3.5.4 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Vakavia haittatapahtumia ilmeni hoidon aikana noin vajaalla puolella T+D+CT- (44 %) ja D+CT-hoitoaarojen (40 %) potilaista ja noin kolmanneksella (35 %) CT-hoitoaaran potilaista. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet vakavat haittatapahtumat T+D+CT- ja CT-hoitoaaroissa olivat keuhkokuume (10,9 %, 4,8 %), anemia (5,5 %, 6,3 %), ripuli (2,4 %, 0,6 %), kuume (2,4 %, 0,3 %), trombosytopenia (2,4 %, 0,9 %) ja kuumeinen neutropenia (2,1 %, 1,2 %). T+D+CT-hoitohaarassa ilmeni vähemmän keuhkoemboliatapauksia kuin CT-hoitohaarassa (1,5 %, 2,7 %). (12)

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

Erityisen mielenkiinnon kohteena oli useita haittatapahtumia. Seuraavia ilmeni yli 2 %:lla turvallisuuspopulaatiosta: ihotulehdus/ihottuma (T+D+CT 35,2 %, D+CT 24,6 %, CT 13,5 %), ripuli/koliitti (24,5 %, 18,9 %, 15,3 %), maksatapahtumat (23,3 %, 19,8 %, 16,8 %), muut



tapahtumat (14,2 %, 10,2 %, 6,9 %), haimatapahtumat (13,6 %, 9,3 %, 6,0 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (13,3 %, 8,1 %, 2,1 %), munuaistapahtumat (7,3 %, 5,1 %, 5,1 %), kilpirauhasen liikatoiminta (6,7 %, 7,8 %, 0,9 %), keuhkotulehdus (4,8 %, 3,9 %, 0,6 %), annosteluun liittyvät reaktiot ja yliherkkyys/anafylaktiset reaktiot (4,5 %, 3,0 %, 2,4 %) ja lisämunuaisten vajaatoiminta (2,4 %, 1,2 %, 0,0 %). Lisäksi arvioitiin immuunivälitteisten reaktioiden osuutta erityisen mielenkiinnon kohteena olleiden haittatapahtumien ilmaantumiseen. (12)

Immuunivälitteisiä haittatapahtumia ilmeni T+D+CT-hoitohaarassa 105 (31,8 %) potilaalla ja CT-hoitohaarassa 14 (4,2 %) potilaalla. Edellä mainituista 30 (9,1 %) T+D+CT-hoitohaarassa ja kolme (0,9 %) CT-hoitohaarassa luokiteltiin vakaviksi haittatapahtumiksi. T+D+CT-hoitohaarassa immuunivälitteinen haittatapahtuma aiheutti yhden (0,3 %) potilaan menehtymisen ja 17 (5,2 %) potilaalla hoidon lopettamisen. CT-hoitohaarassa vastaavasti kahden (0,6 %) potilaan hoito loppui immuunivälitteisen haittatapahtuman vuoksi. (12)

## 3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia tremelimumabi-yhdistelmähoidon tehosta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 13**. Tietokannasta tunnistettiin kuusi tutkimusta, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia tietokannassa.

Ensimmäisenä ja suurimpana tutkimuksena on valmistumassa käyttöaiheen mukainen tutkimus iäkkäämmillä potilailta. Meneillään olevat tutkimukset tulevat tuomaan lisätietoa myös eri mutaatioiden merkityksestä. Tiedonkeruu on päättynyt ensisijaisen tulosmuuttujan osalta tutkimuksessa, josta odotetaan tietoa EGFR eksoni 19- tai eksoni 21 L858R-mutaatiopositiivisilta potilailta. Vastaavasti loppuvuodesta 2026 on päättymässä tiedonkeruu tutkimuksessa, jonka keskiössä on STK11-, KEAP1- ja KRAS-mutaatiot.

## 3.7 Pohdinta

Tremelimumabille on myönnetty myyntilupa yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitoon aikuisilla, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ilman herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita. Näyttö tremelimumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun ja sakkouttamattomaan POSEIDON-tutkimukseen, jossa tremelimumabin vaikuttavuutta tutkittiin yhdistelmähoidona durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

POSEIDON-tutkimuksen päätulosmuuttujana oli D+CT-hoitohaaran kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Vasta toissijaisena päämuuttujana oli tremelimumabi-yhdistelmähoidon OS ja PFS. Tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero tremelimumabi-yhdistelmähoidon ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon välillä etenemisvapaan elossaoloajan (PFS) osalta. Myös kokonaiselossaoloajan (OS) osalta ero oli tilastollisesti merkitsevä. Vastaavia tilastollisesti merkitseviä eroja ei saavutettu tremelimumabi-yhdistelmähoidon ja durvalumabi-hoitohaaran välillä PFS- ja OS-tuloksissa.

Elämänlaatua mitattiin tutkimuksessa EORTC QLQ-C30- ja EORTC QLQ-L13-kyselymittareilla. Vastausprosentit olivat melko alhaiset kaikissa hoitohaarossa (65–77 %). Elämänlaatu huononi nopeimmin CT-hoitohaarassa ja hitaimmin T+D+CT-hoitohaarassa.

Mutaatiostatuksen perusteella KRASm-mutaatiostatuksen potilailla oli T+D+CT-hoitohaarassa paremmat OS- ja PFS-mediaanit verrattuna koko T+D+CT-hoitoharaan. Kuitenkin KRASm-potilaita oli melko vähän (n = 60) tutkimuksessa, joten tuloksen yleistettävyyteen liittyy epävarmuutta. Myyntiluvan haltija on tekemässä tutkimusta, joiden keskiössä on KRAS-, STK11- ja KEAP1-mutaatiot. Muiden alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi hoidosta muita enemmän. Näyttää kuitenkin siltä, että potilaat, joiden ennuste on yleensä huono (esimerkiksi PD-L1-negatiiviset potilaat) saavat samanlaiset hoitovasteet kuin muutkin potilaat.

POSEIDON-tutkimuksen potilaista lähes kaikilla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. T+D+CT-hoitohaarassa havaittiin selkeästi enemmän anemiaa, pahoinvointia, neutropeniaa, ruokahalun laskua, ripulia, trombosytopeniaa, ihottumaa, voimattomuutta, kuumetta, nivelkipua, kutinaa ja kilpirauhasen vajaatoimintaa verrattuna D+CT- ja/tai CT-hoitoharoihin.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan hoidon turvallisuudessa ei tullut esille aiempiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna erityistä uutta huolta. Immunoterapian ja solunsalpaajahoidon yhdistelmät ovat olleet jo käytössä hyväkuntoisille potilaille. Potilasryhmän rajaus kuitenkin tuottaa haasteita alaryhmäanalyysien perusteella. Keuhkosityöpöpotilaista vähemmistö kuuluu ECOG 0-1-luokkiin, mutta huomioiden tällekin potilasryhmälle jo aiemmin oleva yhdistelmähoitojen valikoima, tulisi uudelle hoitovaihtoehdolle löytää tarkempi kohderyhmä, jotta sitä pystyttäisiin vaikuttavasti käyttämään hyödyksi keuhkosityöpöpotilaiden hoidossa.

## 4 Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan tietoon ensivaiheessa saataville tulevista pakkauksista, niiden tukkuhinnoista ja Fimean tekemiin laskelmiin. Myyntiluvan haltijan mukaan tremelimumabi-valmisteelle on ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa rajallinen tarve, sillä käyttöaiheessa on olemassa useita muita hoitovaihtoehtoja. Myyntiluvan haltija ei ilmoittanut Fimealle keuhkosyövän hoitoon ensisijaisesti tarkoitetun 25 mg pakkauksen hintaa tremelimumabista. Myyntiluvan haltija ilmoitti ainoastaan suuremman 300 mg pakkauksen hinnan. Myyntiluvan haltija ei toimittanut Fimealle arvioitavaan hoitoon liittyviä muita kustannuksia tai budjettivaikutusta.

### 4.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät ja potilaskohtaiset kustannukset

Kustannukset on laskettu sekä käyttäen suoraan 300 mg:n pakkauksen julkista tukkuhintaa, että siitä johdettua teoreettista hintaa 25 mg:n pakkaukselle. Oletus 25 mg:n pakkauksen hinnasta perustuu yhtenevään mg-kohtaiseen hintaan.

Lääke- ja annostelukustannukset on laskettu kustannuslaskelmana, jossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset sekä hoidon kesto (**taulukko 7**). Lääkehävikki huomioitiin laskelmissa siten, että käytettiin edullisinta pakkausten yhdistelmää, jolla tavoiteannos saavutettiin, ja ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Mikäli valmisteesta oli saatavilla geneerinen vaihtoehto tai biosimilaari, käytettiin edullisimpia valmisteita. Laskelmassa ei huomioitu PD-L1-tason tai tautiin liittyvien mutaatioiden määrittämisestä aiheutuvia kustannuksia eikä haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia.

Lääkekustannuksena on käytetty sairaalassa infuusiona annosteltaville valmisteille verotonta tukkumyyntihintaa (**Liite 14**). Sairaalassa annostelun kustannuksena on käytetty HUS:n palveluhinnaston syöpätautien poliklinikan uusintakäynnin hintaa (210 €) (20). Lääkkeiden annostelu perustuu valmisteyhteenvetojen mukaisesti suositusannoksiin.

Perusanalyysin kustannukset on laskettu POSEIDON-tutkimuksesta saadulle T+D+CT-hoidon keskimääräiselle kestolle SAS-populaatiossa (potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkittavaa hoitoa). Tremelimumabin keskimääräinen annosmäärä oli 4,3 ja durvalumabin 12,5. (12) Ylläpitohoitojen kesto laskettiin hoitohaarojen PFS:n keskimääräisen keston mukaan. Vertailuhoitojen kestot saatiin kirjallisuudesta. Vertailuhoidoissa käytettiin mahdollisuuksien mukaan keskimääräistä kestoä. (21–23)

**Taulukossa 7** on kuvattu arvioinnissa mukana olevien hoitohaarojen lääkekustannukset ensimmäiseltä sykliltä ja potilaskohtaiset hoidon lääkekustannukset ja kokonaiskustannus. Lääke- ja kokonaiskustannuksiin on lisätty pemetreksedi-ylläpitohoitojen kustannukset (**Liite 15**). T+D+CT- ja D+CT-hoitohaarojen kokonaiskustannukset on laskettu pemetreksedi-karboplatiini-solunsalpaajahoidolla.

**Taulukko 7.** Arvioinnissa mukana olleiden hoitojen kestot, ja kustannukset jaoteltuna ensimmäiseen sykliin sekä potilaskohtaisiin lääke- ja kokonaiskustannuksiin.

| Hoitoaara   | Lääkekustannukset per ensimmäinen hoitosykli, € | Hoidon kesto, syklää | Lääkekustannukset hoidolle, € | Kokonaiskustannukset hoidolle, € |
|---|---|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| POSEIDON-hoidot (12)  |   |                      |                               |                                  |
| T <sub>300</sub> +D+CT  | 32 000  | T = 4,3<br>D = 12,5  | 216 486                       | 218 111                          |
| T <sub>75</sub> +D+CT   | 15 367  | T = 4,3<br>D = 12,5  | 144 963                       | 146 589                          |
| D+CT  | 9 823   | D = 12,5             | 120 918                       | 122 384                          |
| Kemoterapiat (12)   |   |                      |                               |                                  |
| Pemetreksedi + karboplatiini, 4 sykliä  | 313   | 4                    | 1 445                         | 2 856                            |
| Pemetreksedi + karboplatiini, 6 sykliä  | 313   | 6                    | 2 072                         | 3 482                            |
| Nab-paklitakseli + karboplatiini, 4 sykliä                                    | 1713  | 4                    | 7 045                         | 8 456                            |
| Nab-paklitakseli + karboplatiini, 6 sykliä                                    | 1713  | 6                    | 10 471                        | 11 882                           |
| Monoterapiat  |   |                      |                               |                                  |
| Pembrolitsumabi <sup>a</sup> (22)   | 7 132   | 5,1                  | 72 360                        | 73 425                           |
| Atetsolitsumabi(21)   | 3 475   | 7,7                  | 26 694                        | 28 308                           |
| Semiplimabi (23)  | 5 756   | 10,8                 | 62 399                        | 64 166                           |
| Yhdistelmähoitot  |   |                      |                               |                                  |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini + pemetreksedi, KEYNOTE 189 <sup>a</sup> (24) | 7 445   | 4                    | 74 375                        | 75 447                           |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini + pemetreksedi, KEYNOTE 407 <sup>a</sup> (19) | 7 445   | 4                    | 63 253                        | 64 166                           |

<sup>a</sup> Pembrolitsumabin syklikohtainen kustannus puolitettu, jotta saadaan 3 viikon hinta.

T+D+CT- ja D+CT-hoitoaarojen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset käyttäen kemoterapiana nab-paklitakseli+karboplatiini-hoitoa on esitetty **Liitteessä 16**.

## 4.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija on arvioinut asiantuntijahaastattelujen perusteella hoitoon soveltuvan noin 30 potilasta vuosittain. Näistä vain pienelle osalle harkittaisiin tremelimumabi-yhdistelmähoitoa.

Fimea arvioi potentiaalisen potilasjoukon huomattavasti suuremmaksi, noin 220 potilasta vuosittain (**Liite 17**). Potentiaalisten potilaiden joukkoa pidetään suurena, koska myyntiluvan mukaisessa indikaatiossa ainoana rajauksena on poissuljettu EGFR- ja ALK-mutaatiot eikä rajoituksia ole tehty histologian tai PD-L1-ilmentymän suhteen. Myyntiluvan mukaisesti hoito kohdentuisi tässä joukossa kaikille riittävän hyväkuntoisille potilaille.

Todennäköisesti potilasmäärä olisi kuitenkin rajatumpi, koska kyseiselle potilasjoukolle on tarjolla useita eri hoitovaihtoehtoja. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan esimerkiksi vahvasti PD-L1-positiivisille potilaille käytettäisiin edelleen ensisijaisesti monoimmunoterapiahoitoja. Tutkimustiedon karttuessa on mahdollista, että tremelimumabi-yhdistelmähoitoa voitaisiin kohdentaa tarkemmin tutkimuksien mukaisille potilaille ja tarkemmin rajatulle potilasjoukolle, esimerkiksi histologian, PD-L1-ilmentymän tai mutaatioiden perusteella.

Selkeän kohdennetun potilasjoukon puuttuessa budjettivaikutuksen laskelmiin on käytetty koko myyntiluvan mukaista potentiaalista potilasjoukkoa (220 potilasta) sekä myyntiluvan haltijan arvioimaa 30 potilaan joukkoa.

### 4.3 Budjettivaikutukset

Fimean arviointiryhmä laski kokonaiskustannuksen tilanteessa, jossa kaikki potilaat hoidetaan tietyllä hoidolla. Hoitojen kokonaiskustannukset on esitetty **taulukossa 8**. Arvio on laskettu sekä myyntiluvan haltijan esittämälle potilasmäärälle 30 että Fimean arviointiryhmän arvioimalle suurimmalle mahdolliselle potilasmäärälle 220.

**Taulukko 8.** Arvioidujen hoitojen kokonaiskustannukset eri potilasmäärillä.

| Hoitoaara                                  | Hoidon kokonaiskustannus,<br>(n = 30), € | Hoidon kokonaiskustannus,<br>(n = 220), € |
|--|--|---|
| POSEIDON-hoidot                            |  |   |
| T <sub>300</sub> +D+CT                     | 6 711 316                                | 49 216 318                                |
| T <sub>75</sub> +D+CT                      | 4 397 659                                | 33 418 425                                |
| D+CT                                       | 3 671 520                                | 28 156 406                                |
| Kemoterapiat                               |  |   |
| Pemetreksedi + karboplatiini, 4 sykliä     | 85 682                                   | 628 337                                   |
| Pemetreksedi + karboplatiini, 6 sykliä     | 104 474                                  | 766 145                                   |
| Nab-paklitakseli + karboplatiini, 4 sykliä | 253 672                                  | 1 860 262                                 |
| Nab-paklitakseli + karboplatiini, 6 sykliä | 356 459                                  | 2 614 032                                 |
| Monoterapiat                               |  |   |
| Pembrolitsumabi                            | 2 202 762                                | 16 153 587                                |
| Atetsolitsumabi                            | 849 227                                  | 6 227 671                                 |

|  |           |            |
|--|-----------|------------|
| Semiplimabi                                    | 1 940 273 | 9 780 682  |
| Yhdistelmähoitot                               |           |            |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini + pemetreksedi | 2 263 409 | 16 598 330 |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini + pemetreksedi | 1 924 970 | 14 116 445 |

Budjettivaikutus tilanteessa, jossa kaikki 30 potilasta hoidettaisiin T<sub>75</sub>+D+CT-hoidolla, olisi noin 4,4 miljoonaa euroa verrattuna tilanteeseen, jossa hoitoa ei annettaisi ollenkaan. Budjettivaikutus 220 potilaalla olisi noin 33,4 miljoonaa euroa. **Taulukossa 9** on kuvattuna T<sub>75</sub>+D+CT-hoidon budjettivaikutus tutkituilla potilasmäärillä verrattuna arvioinnissa mukana olleisiin hoitoihin. Hoitojen kokonaiskustannukset on saatu **Taulukosta 8**.

**Taulukko 9.** T<sub>75</sub>+D+CT-hoidon budjettivaikutus 30 ja 220 potilaalla verrattuna.

|   | T <sub>75</sub> +D+CT-hoito, 30 potilasta<br>(4 397 659 €) | T <sub>75</sub> +D+CT-hoito, 220 potilasta<br>(33 418 425 €) |
|---|--|--|
| D+CT  | + 726 138  | + 5 325 018  |
| Kemoterapiat                                      |  |  |
| Pemetreksedi + karboplatiini,<br>4 sykliä         | + 4 311 977  | + 32 853 087   |
| Pemetreksedi + karboplatiini,<br>6 sykliä         | + 4 293 184  | + 32 715 279   |
| Nab-paklitakseli + karboplatiini,<br>4 sykliä     | + 4 143 987  | + 31 621 163   |
| Nab-paklitakseli + karboplatiini,<br>6 sykliä     | + 4 041 200  | + 30 867 393   |
| Monoterapiat                                      |  |  |
| Pembrolitsumabi                                   | + 2 194 897  | + 17 327 874   |
| Atetsolitsumabi                                   | + 3 548 431  | + 27 253 753   |
| Semiplimabi                                       | + 3 063 929  | + 19 252 754   |
| Yhdistelmähoitot                                  |  |  |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini +<br>pemetreksedi | + 2 134 251  | + 16 883 095   |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini +<br>pemetreksedi | + 2 472 689  | + 19 364 979   |

## 4.4 Pohdinta

Myyntiluvan haltija ei ilmoittanut tremelimumabin 25 mg:n pakkaukselle tukkuhintaa. Tukkuhinta ilmoitettiin vain tremelimumabin 300 mg:n pakkaukselle. Mahdollinen hinta 25 mg:n pakkaukselle laskettiin 300 mg:n pakkauksen hinnasta. Näin kaikki Fimean

arviointiryhmän tekemät laskelmat ovat suuntaa antavia, ja niihin liittyy epäluotettavuutta tremelimumabi-hoidon kustannukseen liittyen.

Fimean arviointiryhmän ja myyntiluvan haltijan potilasmääräarviot poikkeavat toisistaan hyvin paljon. Mahdollinen potilasmäärä on melko suuri (n. 220), koska myyntiluvan indikaation mukaisesti potilasjoukkoa ei ole rajattu taudin histologian tai PD-L1-ilmentymän perusteella. Potilasjoukosta on rajattu pois vain EGFR- ja ALK-mutaatiot.

Potilasmääräarvioon liittyy merkittävää epävarmuutta myös siksi, koska hoidot ja hoitosuosituksen voivat kehittyä ennen tremelimumabi-hoidon käyttöönoton aloittamista.

Arvioinnissa mukana olevien hoitojen kokonaiskustannukset on laskettu mahdollisuuksien mukaan keskimääräisten hoitojen kestojen mukaan. POSEIDON-tutkimuksesta käytetyt kestot on saatu turvallisuuspopulaation altistusluvuista. Vertailuhoidojen kestot on haettu kirjallisuudesta joko tutkimusartikkeleista tai EPAR:sta. Ylläpitohoitojen kestot arvioitiin PFS-aikojen avulla, joten niiden pituuteen liittyy epävarmuutta.

Tässä arvioinnissa raportoitujen hoitojen kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden julkisilla tukkuhinnoilla, eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia tai ehdotettuja alennuksia.

Tremelimumabi-durvalumabi-solunsalpaajahoidolla on huomattavasti suuremmat kustannukset arvioinnissa mukana olleisiin monoterapioihin ja yhdistelmähoitoin verrattuna. T<sub>75</sub>+D+CT-hoidon budjettivaikutus 30 potilaalla on monoterapioihin verrattuna 2–3 miljoonaa euroa ja 220 potilaalla 16–27 miljoonaa. Yhdistelmähoitoin verrattuna budjettivaikutus on 30 potilaalla noin 2 miljoonaa ja 220 potilaalla 17–19 miljoonaa.

## 5 Johtopäätökset

- Tremelimumabin kliinistä tehoa ja turvallisuutta on tutkittu POSEIDON-tutkimuksessa yhdistelmähoitona durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla ei ole herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita.
- Tremelimumabia on tutkittu aiemmin myös esimerkiksi MYSTIC- ja NEPTUNE-tutkimuksissa, joista kumpikaan ei saavuttanut ensisijaisia tulostavoitteitaan. Näissä kahdessa tutkimuksessa oli samankaltainen käyttöindikaatio ja potilaspopulaatio kuin POSEIDON-tutkimuksessa.
- POSEIDON-tutkimuksessa tremelimumabi+durvalumabi+kemoterapia (T+D+CT) -hoitohaaran tuloksia verrattiin kemoterapia (CT) -hoitohaaran tuloksiin. Myös durvalumabi+kemoterapia (D+CT) -hoitohaaran tuloksia verrattiin CT-hoitohaaran tuloksiin. PFS:n mediaani ennen taudin etenemistä T+D+CT-hoitohaarassa oli 6,2 kuukautta, D+CT-hoitohaarassa 5,5 kuukautta ja CT-hoitohaarassa 4,8 kuukautta. OS:n mediaani oli T+D+CT-hoitohaarassa 14,0 kuukautta, D+CT-hoitohaarassa 13,1 kuukautta ja CT-hoitohaarassa 11,7 kuukautta. Kuolleisuus oli pienintä T+D+CT-hoitohaarassa ja suurinta CT-hoitohaarassa (74 % vs. 78 % vs. 85 %).
- Elämänlaatumetsäytysten vastausprosentti oli suhteellisen alhainen (65–77 %) kaikissa hoitohaaroissa. Elämänlaadun kliinisesti merkittävään huononemiseen meni T+D+CT-hoitohaarassa 8,3 kk, D+CT-hoitohaarassa 7,8 kk ja CT-hoitohaarassa 5,6 kk.
- KRASm-mutaatiostatuksen potilailla oli T+D+CT-hoitohaarassa parempi kokonaiselossaoloajan mediaani verrattuna koko T+D+CT-hoitohaaran mediaaniin. Muissa alaryhmäanalyyseissä ei löydetty potilasryhmää, joka hyötyisi T+D+CT-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen. Kuitenkin potilaat, joiden ennuste on yleensä huono (esimerkiksi PD-L1-negatiiviset potilaat) saivat samanlaiset hoitovasteet kuin muutkin potilaat.
- Lähes kaikilla POSEIDON-tutkimuksen potilailla havaittiin jonkin asteinen haittatapahtuma. T+D+CT-hoitohaaran todetut haitat olivat immunoterapian ja solunsalpaajahoidon yhdistelmälle tavanomaisia haittoja.
- Myyntiluvan haltija ei ilmoittanut Fimealle tremelimumabin 25 mg:n pakkauksen tukkuhintaa. Laskennallisella, mahdollisella 25 mg:n pakkauksen hinnalla T+D+CT-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat noin 147 000 € kun tremelimumabia annostellaan 4,3 annosta ja durvalumabia 12,5 annosta. Ensimmäisen syklin kustannus olisi noin 15 000 €.
- Lääkehoidon potilaskohtaiset kustannukset markkinoilla olevalla tremelimumabin 300 mg pakkauksella olisivat T+D+CT-hoidolle 216 000 €.
- Käyttäen laskennallisen 25 mg:n pakkauksen hintaa, myyntiluvan haltijan ilmoittamalle potilasmäärälle (30) T+D+CT-hoidon kokonaiskustannus olisi 4,4 miljoonaa ja Fimean arvioimalle potentiaaliselle potilasjoukolle (220) 33 miljoonaa.



Tämä tilanteessa, jossa potilaat hoidettaisiin T+D+CT-hoidolla ja mahdollisia jatkohoitoja ei huomioitaisi kustannuksissa.

## Lähteet

1. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Onkologiayhdistys ry:n asettama työryhmä. Keuhkosyöpä. Käypä hoito -suositus. Helsinki; 2017 [Viitattu 22.6.2023]. <https://www.kaypahoito.fi/>
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. Keuhkot, henkitorvi (C33-34). [Viitattu 22.6.2023]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
3. Knuuttila A. Keuhkosyövät. Lääkärin käsikirja. 2023 [Viitattu 11.8.2023]. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00184>
4. Ficanin ja Suomen keuhkosyöpäryhmä ry:n tukema hoitosuosituustyöryhmä. Hoitosuositus: Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä (NSCLC) ja pienisoluihin (SCLC) keuhkosyöpä. 12.4.2023 päivitetty kansallinen keuhkosyövän hoitosuositus, korvaa aiemmat työryhmän hoitosuositukset. 2023.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, ym. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 14 2023;34(4):358–76. DOI:10.1016/J.ANNONC.2022.12.013
6. Tremelimumab AstraZeneca (tremelimumabi). Valmisteyhteenveto. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)

11. Imjudo (tremelimumabi). Valmisteyhteenveto. 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)
12. Tremelimumab AstraZeneca. Tremelimumabi. EPAR (European Public Assessment Report). European medicines agency EMA. Julkaistu 4.4.2023. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)
13. Johnson ML, Cho BC, Luft A, ym. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. <https://doi.org/10.1200/JCO2200975>. 3 11 2022; DOI:10.1200/JCO.22.00975
14. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, ym. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 5 2020;6(5):661–74. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.0237
15. de Castro G, Rizvi NA, Schmid P, ym. NEPTUNE: Phase 3 Study of First-Line Durvalumab Plus Tremelimumab in Patients With Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023;18(1):106–19. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.223>
16. Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, ym. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2022;17(3):434–45. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.023>
17. Peters S, Chul Cho B, Luft A, ym. Association Between KRAS/STK11/KEAP1 Mutations and Outcomes in POSEIDON: Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy in mNSCLC. IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer, August 6-9 OA1504. 2022; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.073>
18. A Study to Investigate the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab in Combination With Chemotherapy Compared With Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (TRITON). *clinicaltrials.com*. [Viitattu 7.9.2023]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008093>
19. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, ym. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 22 11 2018;379(21):2040–51. DOI:10.1056/nejmoa1810865
20. HUS. PALVELUHINNASTO 2023 Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. [Viitattu 12.5.2023]. <https://www.hus.fi/tietoa-meista/hallinto-ja-paatoksenteko/talous/hinnoittelu>

21. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, ym. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 1 10 2020;383(14):1328–39. DOI:10.1056/nejmoa1917346
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, ym. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 11 2016;375(19):1823–33. DOI:10.1056/nejmoa1606774
23. Cemiplimab Sanofi (cemiplimab). EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 2.7.2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
24. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, ym. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 31 5 2018;378(22):2078–92. DOI:10.1056/nejmoa1801005
25. Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, ym. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(3):434–45. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.023>
26. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, ym. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Vsk*. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. DOI:10.1002/14651858.CD013257.pub2
27. Garon EB, Spira AI, Goldberg SB, ym. Brief Report: Safety and Antitumor Activity of Durvalumab Plus Tremelimumab in Programmed Cell Death-(Ligand)1–Monotherapy Pretreated, Advanced NSCLC: Results From a Phase 1b Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023; DOI:10.1016/j.jtho.2023.04.020
28. Cheng Y, Zhou Q, Han B, ym. NEPTUNE China cohort: First-line durvalumab plus tremelimumab in Chinese patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2023;178. DOI:10.1016/j.lungcan.2023.01.013
29. Dey A, Austin M, Kluger HM, ym. Association between immune-mediated adverse events and efficacy in metastatic non-small-cell lung cancer patients treated with durvalumab and tremelimumab. *Front Immunol*. 3 11 2022;13:1026964. DOI:10.3389/FIMMU.2022.1026964/BIBTEX
30. Liu W, Huo G, Chen P. First-line tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis in the United States. *Front Pharmacol*. 20 7 2023;14:1163381. DOI:10.3389/FPHAR.2023.1163381/BIBTEX

# Liitteet

**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät tremelimumabi-yhdistelmähoitoon ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

| Maa (arviointiviranomainen)                               | Arvioinnin tai suosituksen tilanne 16.10.2023. |
|---|--|
| Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )                | Arviointi keskeytetty.                         |
| 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> )                          | Ei tietoa.                                     |
| Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )                     | Ei tietoa.                                     |
| Ranska ( <a href="#">HAS</a> )                            | Arviointi valmis.                              |
| Ruotsi ( <a href="#">TLV</a> / <a href="#">NT-rådet</a> ) | Ei tietoa.                                     |
| Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )                           | Arviointi valmis.                              |
| Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )                         | Ei tietoa.                                     |
| Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )                  | Ei tietoa.                                     |

**Liite 2. POSEIDON-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (12).****Key inclusion criteria:**

- Histologically or cytologically documented Stage IV NSCLC not amenable to curative surgery or radiation (according to Version 8 of the IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology; IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology).
- Patients must have tumours that lack activating EGFR mutations (e.g., exon 19 deletion or exon 21 L858R, exon 21 L861Q, exon 18 G719X, or exon 20 S768I mutation) and ALK fusions. If a patient has squamous histology or is known to have a tumour with a KRAS mutation, then EGFR and ALK testing is not required.
- No prior chemotherapy or any other systemic therapy for metastatic NSCLC. Patients who have received prior platinum-containing adjuvant, neoadjuvant, or definitive chemoradiation for advanced disease are eligible, provided that progression has occurred >12 months from end of last therapy.
- Tumour PD-L1 status, confirmed by a reference laboratory using the Ventana SP263 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay, must be known prior to randomization. As such, all patients must be able to undergo a fresh tumour biopsy during screening or to provide an available tumour sample taken <3 months prior to enrollment.
- ECOG performance status of 0 or 1 at enrollment and randomization.
- At least 1 lesion, not previously irradiated, that can 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.
- No prior exposure to immune-mediated therapy including, but not limited to, other anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, and anti-PD-L2 antibodies, excluding therapeutic anticancer vaccines.
- Adequate hepatic, renal and bone-marrow function.

**Key exclusion criteria:**

- Mixed small-cell lung cancer and NSCLC histology or sarcomatoid variant.
- Any concurrent chemotherapy, IP, biologic, or hormonal therapy for cancer treatment. Concurrent use of hormonal therapy for non-cancer-related conditions (e.g., hormone replacement therapy) is acceptable.
- No radiation therapy is allowed, unless it is 1) definitive radiation that had been administered at least 12 months prior, 2) palliative radiation to brain, with associated criteria for stability or lack of symptoms, or 3) palliative radiation to painful bony lesions
- Major surgical procedure (as defined by the Investigator) within 28 days prior to the first dose of the IP. Note: Local surgery of isolated lesions for palliative intent is acceptable.
- History of allogenic organ transplantation.
- Uncontrolled intercurrent illness
- 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.]). Exceptions: vitiligo, alopecia, hypothyroidism, chronic skin conditions that do not require systemic therapy, celiac disease controlled by diet alone.
- History of leptomeningeal carcinomatosis.
- Brain metastases or spinal cord compression unless the patient's condition is stable (asymptomatic; no evidence of new or emerging brain metastases) and off steroids for at least 14 days prior to the start of the IP.
- History of active primary immunodeficiency.
- Active infection including tuberculosis, HBV, HCV and HIV 1/2.

- Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of durvalumab or tremelimumab, except physiological dose of systemic corticosteroids (< 10 mg/day prednisone or equivalent).
- Receiving live attenuated vaccine within 30 days before or after the start of Tremelimumab AstraZeneca or durvalumab.
- Pregnant or breastfeeding women.

**Liite 3.** POSEIDON-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (12).

| Characteristic                            | T-D-CT<br>(n = 338) | D-CT<br>(n = 338) | CT<br>(n = 337) | Total<br>(n = 1013) |
|---|---------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| Median age, years (range)                 | 63,0 (27-87)        | 64,5 (32-87)      | 64,0 (32-84)    | 64,0 (27-87)        |
| Sex, n (%)                                |                     |                   |                 |                     |
| Male                                      | 269 (79,6)          | 253 (74,9)        | 248 (73,6)      | 770 (76,0)          |
| Female                                    | 69 (20,4)           | 85 (25,1)         | 89 (26,4)       | 243 (24,0)          |
| ECOG, n (%)                               |                     |                   |                 |                     |
| 0   | 110 (32,5)          | 109 (32,2)        | 119 (35,3)      | 338 (33,4)          |
| 1   | 228 (67,5)          | 229 (67,8)        | 217 (64,4)      | 674 (66,5)          |
| missing                                   | 0                   | 0                 | 1 (0,3)         | 1 (0,1)             |
| AJCC Staging, n (%)                       |                     |                   |                 |                     |
| III                                       | 2 (0,6)             | 1 (0,3)           | 0               | 3 (0,3)             |
| IVA                                       | 171 (50,6)          | 170 (50,3)        | 166 (49,3)      | 507 (50,0)          |
| IVB                                       | 165 (48,8)          | 167 (49,4)        | 170 (50,4)      | 502 (49,6)          |
| missing                                   | 0                   | 0                 | 1 (0,3)         | 1 (0,1)             |
| Histology type, n (%)                     |                     |                   |                 |                     |
| Squamous                                  | 124 (36,7)          | 128 (37,9)        | 122 (36,2)      | 374 (36,9)          |
| • squamous cell carcinoma                 | 124 (36,7)          | 127 (37,6)        | 122 (36,2)      | 373 (36,8)          |
| • other                                   |                     | 1 (0,3)           | 0               | 1 (0,1)             |
| Non-squamous                              | 214 (63,3)          | 209 (61,8)        | 214 (63,5)      | 637 (62,9)          |
| • adenocarcinoma                          | 208 (61,5)          | 203 (60,1)        | 211 (62,6)      | 622 (61,4)          |
| • large cell carcinoma                    | 2 (0,6)             | 5 (1,5)           | 3 (0,9)         | 10 (1,0)            |
| • other                                   | 4 (1,2)             | 1 (0,3)           | 0               | 5 (0,5)             |
| Other                                     | 0                   | 0                 | 1 (0,3)         | 1 (0,1)             |
| PD-L1-status                              |                     |                   |                 |                     |
| TC < 50 %, n (%)                          | 237 (70,1)          | 243 (71,9)        | 240 (71,2)      | 720 (71,1)          |
| TC ≥ 50 %, n (%)                          | 101 (29,9)          | 94 (27,8)         | 97 (28,8)       | 292 (28,8)          |
| Missing                                   | 0                   | 1 (0,3)           | 0               | 1 (0,1)             |
| Ethnicity, n (%)                          |                     |                   |                 |                     |
| White                                     | 205 (60,7)          | 182 (53,8)        | 179 (53,1)      | 566 (55,9)          |
| Black or African American                 | 8 (2,4)             | 4 (1,2)           | 8 (2,4)         | 20 (2,0)            |
| Asian                                     | 99 (29,3)           | 123 (36,4)        | 128 (38,0)      | 350 (34,6)          |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 2 (0,6)             | 0                 | 0               | 2 (0,2)             |



| Characteristic                   | T-D-CT<br>(n = 338) | D-CT<br>(n = 338) | CT<br>(n = 337) | Total<br>(n = 1013) |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|---------------------|
| American Indian or Alaska Native | 12 (3,6)            | 17 (5,0)          | 9 (2,7)         | 38 (3,8)            |
| Other                            | 12 (3,6)            | 12 (3,6)          | 13 (3,9)        | 37 (3,7)            |
| Smoking status, n (%)            |                     |                   |                 |                     |
| Never                            | 59 (17,5)           | 84 (24,9)         | 79 (23,4)       | 222 (21,9)          |
| Current                          | 84 (24,9)           | 64 (18,9)         | 66 (19,6)       | 214 (21,1)          |
| Former                           | 195 (57,7)          | 190 (56,2)        | 191 (56,7)      | 576 (56,9)          |
| Missing                          | 0                   | 0                 | 1 (0,3)         | 1 (0,1)             |

#### Liite 4. POSEIDON-tutkimuksen solunsalpaajahoitojen annostelu

- Nab-paclitaxel + carboplatin (squamous and non-squamous histologies): Nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> on Days 1, 8, and 15 of each 21-day cycle + carboplatin AUC 5 or 6 via IV infusion on Day 1 of each 21-day cycle for 4 to 6 cycles (i.e., 4 cycles for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms and 4 to 6 cycles for the SoC chemotherapy arm).
- Gemcitabine + cisplatin (squamous histology only): Gemcitabine 1000 or 1250 mg/m<sup>2</sup> via IV infusion on Days 1 and 8 of each 21-day cycle + cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> via IV infusion on Day 1 of each 21-day cycle, for 4 to 6 cycles (i.e., 4 cycles for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms and 4 to 6 cycles for the SoC chemotherapy arm).
- Gemcitabine + carboplatin (squamous histology only): Gemcitabine 1000 or 1250 mg/m<sup>2</sup> via IV infusion on Days 1 and 8 of each 21-day cycle + carboplatin AUC 5 or 6 via IV infusion on Day 1 of each 21-day cycle for 4 to 6 cycles (i.e., 4 cycles for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms and 4 to 6 cycles for the SoC chemotherapy arm).
- Pemetrexed + carboplatin (non-squamous histology only): Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC 5 or 6 via IV infusion on Day 1 of each 21-day cycle for 4 to 6 cycles (i.e., 4 cycles for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms and 4 to 6 cycles for the SoC chemotherapy arm); then continued pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> maintenance (i.e., Q4W for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms).
- Pemetrexed + cisplatin (non-squamous histology only): Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> and cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> via IV infusion on Day 1 of each 21-day cycle, for 4 to 6 cycles (i.e., 4 cycles for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms and 4 to 6 cycles for the SoC chemotherapy arm); then continued pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> maintenance (i.e., Q4W for the T + D + SoC chemotherapy and D + SoC chemotherapy arms).

**Liite 5.** POSEIDON-tutkimuksen lopputulosmuuttujien määritelmät (12).

| <b>Endpoint</b>  | <b>Definition</b>  |
|--|--|
| OS   | Time from the date of randomization until death due to any cause.  |
| PFS <sup>a</sup>   | Time from the date of randomization until the date of objective disease progression or death (by any cause in the absence of progression) regardless of whether the patient withdraws from randomized therapy or receives another anticancer therapy prior to progression. |
| ORR <sup>a</sup>   | The percentage of patients with at least 1 visit response of complete response (CR) or partial response (PR).  |
| DOR <sup>a</sup>   | The time from the date of first documented response until the first date of documented progression or death in the absence of disease progression.   |
| BOR <sup>a</sup>   | The best response a patient has had following randomization, but prior to starting any subsequent cancer therapy and up to and including RECIST 1.1 progression or the last evaluable assessment in the absence of RECIST 1.1 progression, as determined by BICR.          |
| AFP12 <sup>a</sup>   | The Kaplan-Meier estimate of PFS at 12 months.   |
| PFS2 <sup>b</sup>  | The time from the date of randomization to the earliest of the progression event subsequent to that used for the endpoint PFS or death.  |
| PROs<br>(EORTC QLQ-C30,<br>EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L,<br>PRO-CTCAE) | EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13: time to deterioration, symptom improvement rate, HRQoL/function improvement rate.<br>EQ-5D-5L: weighted health state index.<br>PRO-CTCAE: AEs of specific CTCAE symptoms.  |

**Liite 6.** Euroopan lääkevirasto EMA:n julkisessa arviointiraportissaan huomioimat tutkimukset, jotka kuvaavat tremelimumabin tehoa ja turvallisuutta (12, taulukko 2).

| Study name<br>Status <sup>a</sup><br>DCO  | Phase<br>Design  | Patient population  | Key outcome measures  | No. of patients<br>randomized   |
|---|--|---|---|---|
| <b>Pivotal Phase III study</b>  |  |   |   |   |
| <b>POSEIDON</b><br>Complete<br>24 Jul 2019 <sup>b</sup><br>12 Mar 2021 <sup>c</sup> | Phase III<br>Randomized, open-label, comparative, multicenter          | Patients with metastatic NSCLC who have not received prior 1L treatment, and who do not have <i>EGFR</i> or <i>ALK</i> target mutations   | OS, PFS, ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs                       | T + D + SoC: 338<br>D + SoC: 338<br>SoC: 337  |
| <b>Supportive Phase I-II studies</b>  |  |   |   |   |
| Study name<br>Status <sup>a</sup><br>DCO  | Phase<br>Design  | Patient population  | Key outcome measures  | No. of patients<br>randomized   |
| <b>Study 1108</b><br>Complete<br>16 Oct 2017  | Phase I/IIb<br>FTIH, open-label, dose-escalation, dose-expansion       | Patients with advanced solid tumors, including NSCLC, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists  | MTD or OBD<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs                         | Escalation - D: 48<br>Expansion - D: 980  |
| <b>Japan 02</b><br>Complete<br>31 Mar 2018  | Phase I<br>Open-label, multicenter                                     | Patients with advanced solid tumors, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists   | MTD or OBD<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs                             | Escalation - D: 22<br>Expansion - D: 116<br>Expansion - T + D: 124                      |
| <b>Study 06</b><br>Complete<br>19 Nov 2019  | Phase I<br>open-label, dose-escalation, dose-expansion                 | Patients with advanced NSCLC  | MTD, ORR (Dose expansion)<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs              | Escalation - T + D: 102<br>Expansion - T + D: 355                                       |
| <b>Study 10</b><br>Complete<br>11 Apr 2018  | Phase I<br>open-label, multicenter                                     | Patients with advanced solid tumors   | ORR (PD-L1 negative UC)<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs                | Exploration and Expansion - T + D: 379  |
| <b>ATLANTIC</b><br>Complete<br>03 Jun 2016  | Phase II<br>Non-comparative, open-label, multicenter                   | Patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB - IV) who have received at least 2 prior systemic treatment regimens   | ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG                               | D: 444  |
| <b>CONDOR</b><br>Complete<br>27 Aug 2018  | Phase II<br>Randomized, open-label, multicenter                        | Patients with recurrent or metastatic HNSCC not amenable to therapy with curative intent  | ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG                               | D: 67<br>T: 67<br>T + D: 133  |
| <b>DETERMINE</b><br>Complete<br>24 Jan 2016   | Phase IIb<br>Randomized, double-blind                                  | Patients with pleural or peritoneal malignant mesothelioma who had progressed following 1 or 2 prior treatments   | OS<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG                                | T: 382<br>Placebo: 189  |
| <b>D4884C000 01</b><br>Complete<br>17 Feb 2018                                      | Phase II<br>Open-label, multicenter                                    | Patients with advanced solid tumors   | ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG                               | T: 64   |
| <b>Study 22</b><br>Complete<br>06 Nov 2020  | Phase I/II,<br>randomized, open-label, multicenter, multipart          | Patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)   | Primary: safety and tolerability  | D: 107<br>T: 74<br>T + D: 205   |
| <b>Supportive Phase III studies</b>   |  |   |   |   |
| <b>ARCTIC</b><br>Complete<br>09 Feb 2018  | Phase III<br>Randomized, open-label, multicenter                       | Patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB-IV) who received at least 2 prior systemic treatments and do not have <i>EGFR</i> or <i>ALK</i> target mutations | OS, PFS, ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs                           | Sub-study A<br>D: 62; SoC: 64<br>Sub-study B<br>D: 117; T: 60<br>T + D: 174<br>SoC: 118 |
| <b>PACIFIC</b><br>Complete<br>22 Mar 2018   | Phase III<br>Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter | Patients with locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC who have not progressed after definitive platinum-based concurrent chemoradiation                                 | OS, PFS<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG                           | D: 476<br>Placebo: 237  |
| <b>MYSTIC</b><br>Complete<br>01 Jun 2017<br>04 Oct 2018                             | Phase III<br>Randomized, open-label, multicenter                       | Patients with Stage IV NSCLC who have not received prior chemotherapy or other systemic therapy and who do not have <i>EGFR</i> or <i>ALK</i> target mutations                  | OS and PFS in PD-L1 TC $\geq$ 25%<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG | D: 374<br>T + D: 372<br>SoC: 372  |
| <b>CASPIAN</b><br>Complete<br>11 Mar 2019<br>27 Jan 2020                            | Phase III<br>Randomized, open-label, comparative, multicenter          | Patients with ES-SCLC who have not received prior 1L treatment  | OS, PFS, ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs                       | T + D + EP: 268<br>D + EP: 268<br>EP: 269   |
| <b>NEPTUNE</b><br>Complete<br>24 Jun 2019   | Phase III<br>Randomized, open-label, multicenter                       | Patients with Stage IV NSCLC who have not received prior chemotherapy or other systemic therapy and who do not have <i>EGFR</i> or <i>ALK</i> target mutations                  | OS, PFS, ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs                       | T + D: 410<br>SoC: 413  |
| <b>EAGLE</b><br>Complete<br>10 Sep 2018   | Phase III<br>Randomized, open-label, multicenter                       | Patients with recurrent or metastatic HNSCC not amenable to therapy with curative intent  | OS, PFS, ORR<br>Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG                      | D: 240<br>T + D: 247<br>SoC: 249  |

**Liite 7.** MYSTIC-tutkimuksen tuloksia PD-L1  $\geq$  25 % populaatiossa (12, taulukko 52).

| Efficacy parameter                       | D+T<br>n = 163    | D<br>n = 163      | SoC<br>n = 162    |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Overall survival (OS)</b>             |                   |                   |                   |
| HR <sup>a, b, c</sup> , D + T vs SoC     | 0.85              |                   |                   |
| 98.77% CI for HR                         | 0.611, 1.173      |                   |                   |
| 2-sided p-value                          | 0.202             |                   |                   |
| HR <sup>a, b, c</sup> , D vs SoC         |                   | 0.76              |                   |
| 97.54% CI for HR                         |                   | 0.564, 1.019      |                   |
| 2-sided p-value                          |                   | 0.036             |                   |
| Total events, n (%)                      | 113 (69.3)        | 108 (66.3)        | 128 (79.0)        |
| Median OS (95% CI), months <sup>d</sup>  | 11.9 (9.0, 17.7)  | 16.3 (12.2, 20.8) | 12.9 (10.5, 15.0) |
| OS at 18 months (95% CI), % <sup>d</sup> | 42.4 (34.7, 49.9) | 47.8 (39.9, 55.3) | 33.6 (26.4, 41.0) |
| OS at 24 months (95% CI), % <sup>d</sup> | 35.4 (28.1, 42.8) | 38.3 (30.7, 45.7) | 22.7 (16.5, 29.5) |
| <b>Progression-free survival (PFS)</b>   |                   |                   |                   |
| HR <sup>e, f, g</sup> , D + T vs SoC     | 1.05              |                   |                   |
| 99.5% CI for HR                          | 0.722, 1.534      |                   |                   |
| 2-sided p-value                          | 0.705             |                   |                   |
| HR <sup>e, f, g</sup> , D vs SoC         |                   | 0.87              |                   |
| 99.5% CI for HR                          |                   | 0.593, 1.285      |                   |
| 2-sided p-value                          |                   | 0.324             |                   |
| Total events, n (%) <sup>h</sup>         | 118 (72.4)        | 106 (65.0)        | 112 (69.1)        |
| Median PFS (95% CI), months <sup>d</sup> | 3.9 (2.8, 5.0)    | 4.7 (3.1, 6.3)    | 5.4 (4.6, 5.8)    |
| PFS at 12 months (95% CI) <sup>d</sup>   | 25.8 (18.9, 33.1) | 32.3 (24.8, 39.9) | 14.3 (8.4, 21.7)  |

<sup>a</sup> The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for histology (squamous vs non-squamous), with ties handled by the Breslow approach.

<sup>b</sup> The 2-sided p-value was calculated using a stratified log-rank test adjusting for histology (squamous vs non squamous), with ties handled by the Breslow approach.

<sup>c</sup> The adjusted alpha levels for the treatment comparison were derived based upon the exact number of OS events using the Lan and DeMets approach that approximates the O'Brien Fleming spending function.

<sup>d</sup> Calculated using the Kaplan-Meier technique.

<sup>e</sup> The analysis was performed using stratified log-rank test adjusting for histology (squamous vs non squamous), with ties handled by the Breslow approach.

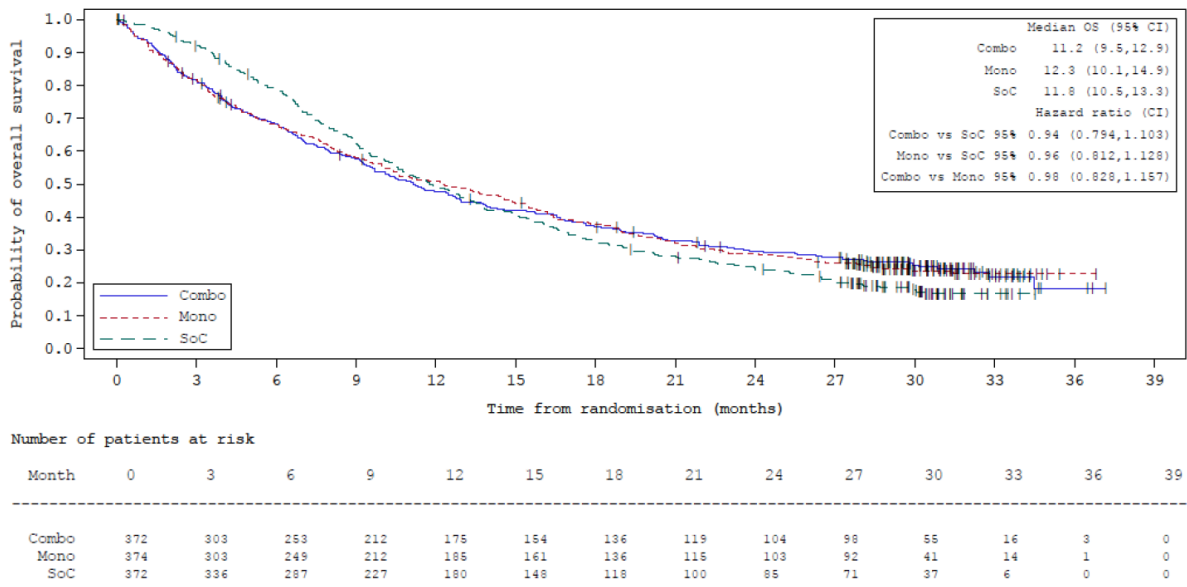
<sup>f</sup> The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for histology (squamous vs non-squamous), with ties handled by the Breslow approach.

<sup>g</sup> An HR of  $<1$  favors D + T or D to be associated with a longer PFS than SoC.

<sup>h</sup> Patients who have not progressed or died, or who progress or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or day 1 if there are no evaluable visits. Patients with a RECIST progression within 2 visits of baseline who do not have any evaluable visits or do not have a baseline assessment are censored at Day 1.

Data cutoff for OS: 04OCT2018.  
 Data cutoff: for PFS: 01JUN2017.  
 PFS is based on BICR assessment using RECIST 1.1.

**Liite 8.** MYSTIC-tutkimuksen ITT-populaation OS-käyrät hoitohaaroittain (data cut-off 4.10.2018) (12, kuvio 33)

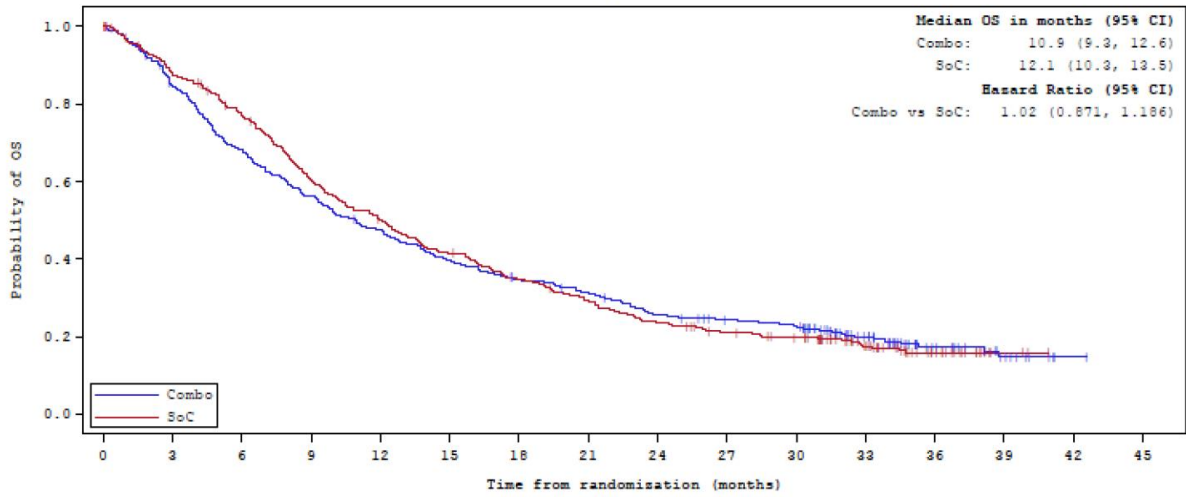


**Liite 9.** NEPTUNE-tutkimuksen tuloksia bTMB ≥ 20 populaatiossa (12, taulukko 53)

| Efficacy parameter                         | D+T<br>n = 69                        | SoC<br>n = 60     |
|--|--------------------------------------|-------------------|
| HR (95% CI), D + T vs SoC                  | 0.71 (0.485, 1.045) <sup>a,b,c</sup> |                   |
| 2-sided p-value                            | 0.0808                               |                   |
| Total events, n (%)                        | 54 (78.3)                            | 53 (88.3)         |
| Median OS (95% CI), months <sup>d</sup>    | 11.7 (8.6, 15.2)                     | 9.1 (7.8, 12.6)   |
| OS at 12 months (95% CI), (%) <sup>d</sup> | 49.3 (37.1, 60.4)                    | 40.8 (28.3, 52.9) |
| OS at 18 months (95% CI), (%) <sup>d</sup> | 36.2 (25.1, 47.4)                    | 20.4 (11.3, 31.4) |
| OS at 24 months (95% CI), (%) <sup>d</sup> | 26.1 (16.4, 36.8)                    | 13.6 (6.4, 23.6)  |

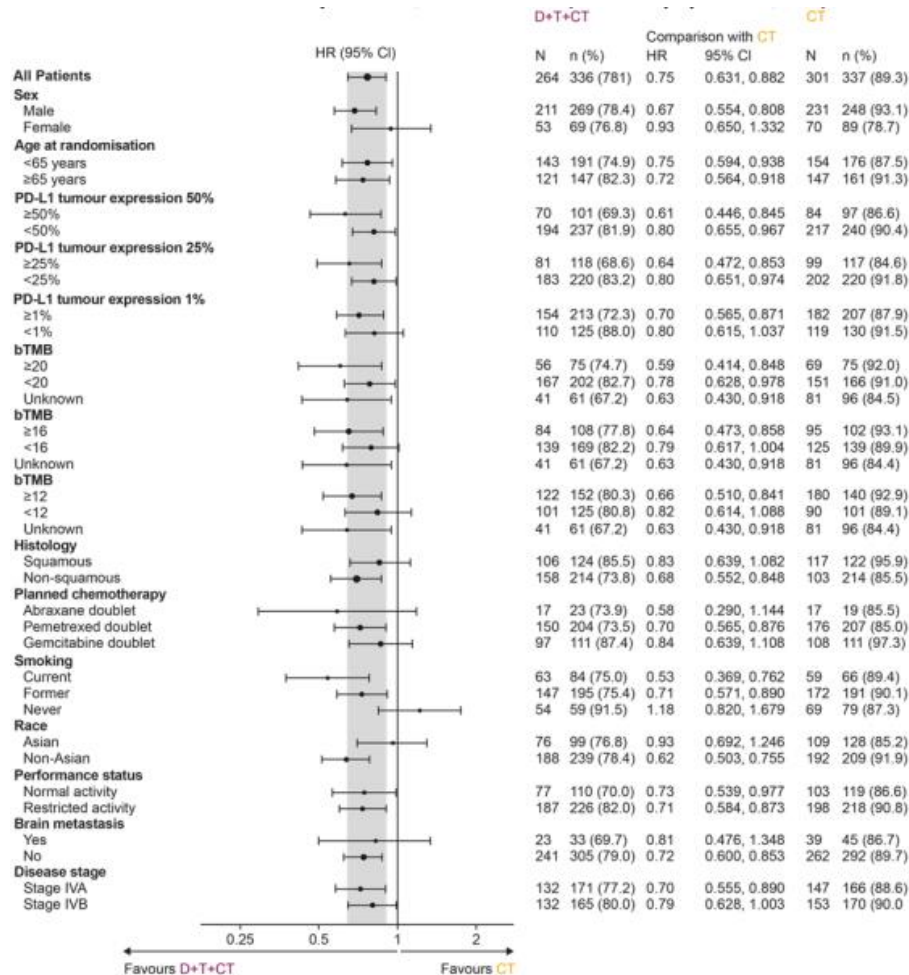
<sup>a</sup> A HR <1 favors D + T combination therapy to be associated with a longer OS than SoC.  
<sup>b</sup> The HR and CI were calculated using an unstratified Cox proportional hazards model, with ties handled by the Efron approach.  
<sup>c</sup> The 2-sided p-value was calculated using an unstratified log-rank test.  
<sup>d</sup> Calculated using the Kaplan-Meier technique.  
 Data cutoff: 24JUN2019.

**Liite 10.** NEPTUNE-tutkimuksen ITT-populaation OS-käyrät hoitohaaroittain (data cut-off 24.06.2019) (12, kuvio 35).



**Liite 11.** Alaryhmäanalyysin tulokset POSEIDON-tutkimuksesta.

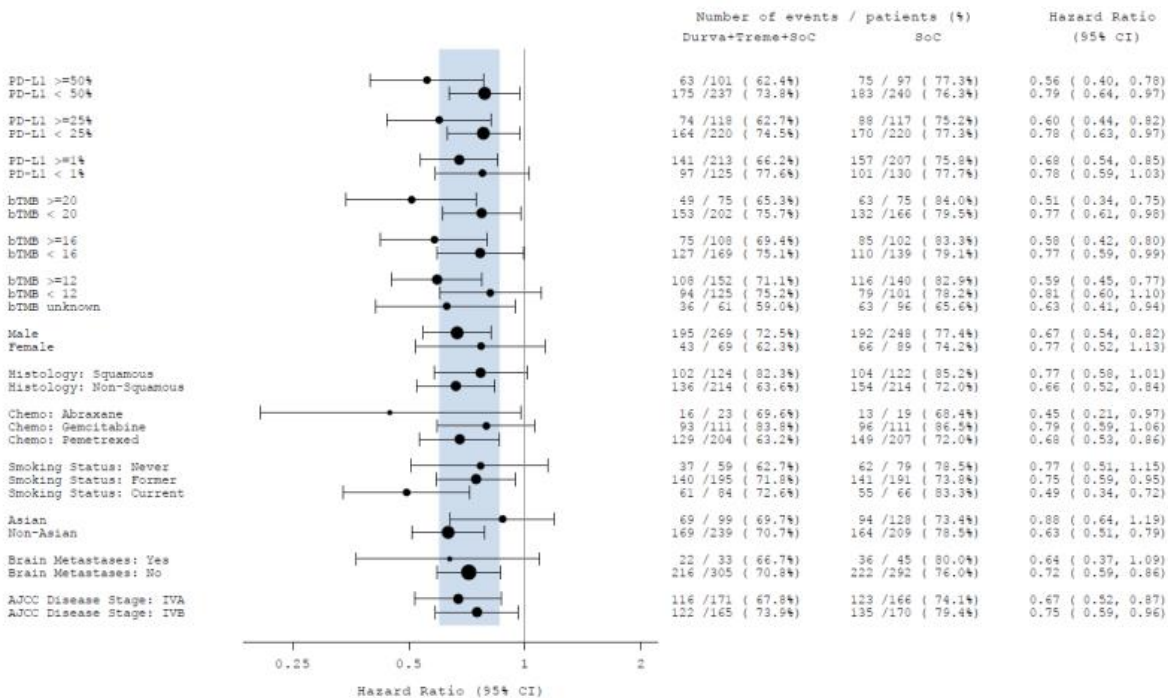
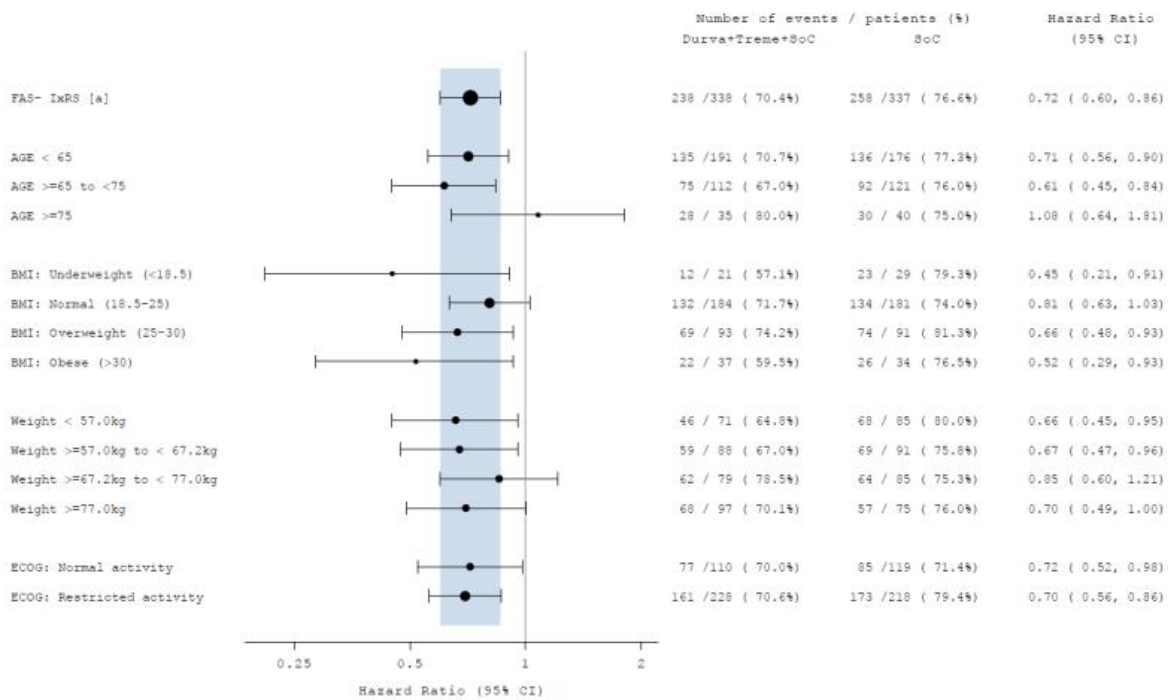
**Liite 11a.** POSEIDON-tutkimuksen metsikkökuvio kokonaisuolosuhteista T+D+CT- vs. CT-hoitohaaroissa koko populaatiossa myyntiluvan haltijan mukaan (data cut-off 12.3.2022) (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).



**Alaviiteet:** DCO: 11<sup>th</sup> March 2022. All patients: same model as in the main analysis while the hazard ratio and 95% CI for each subgroup level are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model, with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

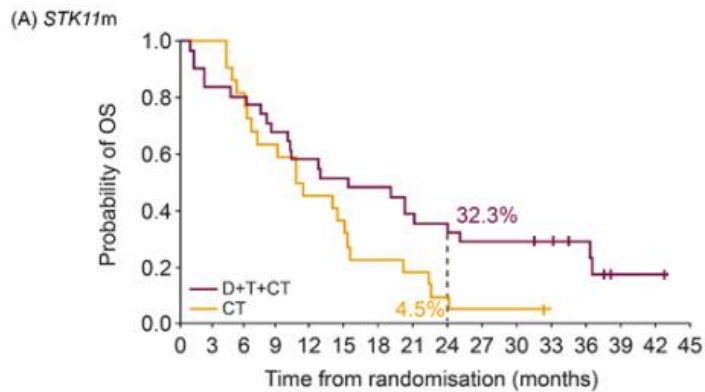
**Lyhenteet:** CI: confidence interval; CT: SoC platinum-based chemotherapy; D: durvalumab; overall survival; PD-L1: programmed death ligand 1; SoC: standard of care; T: tremelimumab.

**Liite 11b.** POSEIDON-tutkimuksen metsikkökuvio elossaoloajasta ennen taudin etenemistä T+D+CT- vs. CT-hoitohaaroissa ITT-populaatiossa (data cut-off 12.3.2021) (12).



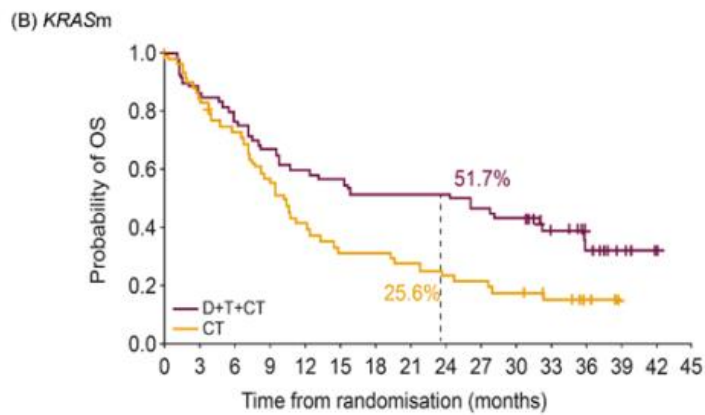


**Liite 11c.** POSEIDON-tutkimuksen Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselossaoloajasta T+D+CT- vs. CT-hoitohaaroissa ei-levyepiteelimutaatioista STK11m, KRASm ja KEAP1m myyntiluvan hakemuksen mukaan (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).



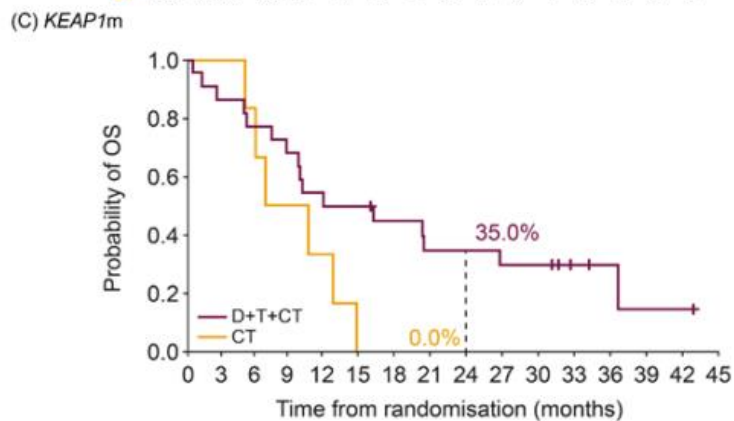
Number at risk

|        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| D+T+CT | 31 | 26 | 24 | 21 | 18 | 15 | 15 | 11 | 10 | 9 | 9 | 7 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| CT     | 22 | 22 | 16 | 13 | 10 | 6  | 5  | 4  | 1  | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



Number at risk

|        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| D+T+CT | 60 | 53 | 46 | 40 | 36 | 34 | 31 | 31 | 31 | 28 | 26 | 17 | 14 | 4 | 2 | 0 |
| CT     | 53 | 44 | 37 | 29 | 21 | 17 | 16 | 14 | 13 | 11 | 9  | 7  | 3  | 0 | 0 | 0 |



Number at risk

|        |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D+T+CT | 22 | 19 | 17 | 15 | 11 | 11 | 9 | 7 | 7 | 6 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| CT     | 6  | 6  | 4  | 3  | 2  | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Liite 11d.** POSEIDON-tutkimuksen post-hoc-analyysin OS- ja PFS-tulosten yhteenveto T+D+CT- vs. CT-hoitohaaroista tutkittujen mutaatioiden osalta (data cut-off 11.3.2022) myyntiluvan hakemuksen mukaan (lähde: myyntiluvan haltijan aineisto).

|   | STK11m           |                  | KRASm            |                  | KEAP1m           |               |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|
|   | D+T+CT (n=31)    | CT (n=22)        | D+T+CT (n=60)    | CT (n=53)        | D+T+CT (n=22)    | CT (n=6)      |
| <b>OS<sup>a</sup></b>                     |                  |                  |                  |                  |                  |               |
| Events, n (%)                             | 24 (77.4)        | 21 (95.5)        | 38 (63.3)        | 43 (81.1)        | 16 (72.7)        | 6 (100)       |
| Median OS, months (95% CI)                | 15.0 (8.2, 23.8) | 10.7 (6.0, 14.9) | 25.7 (9.9, 36.5) | 10.4 (7.5, 13.6) | 13.7 (7.2, 26.5) | 8.7 (5.1, NE) |
| HR <sup>b</sup>                           | 0.56             |                  | 0.56             |                  | 0.43             |               |
| 95% CI                                    | 0.30, 1.03       |                  | 0.36, 0.88       |                  | 0.16, 1.25       |               |
| Landmark OS at 24 months, % <sup>c</sup>  | 32.3             | 4.5              | 51.7             | 25.6             | 35.0             | 0.0           |
| <b>PFS<sup>d, e</sup></b>                 |                  |                  |                  |                  |                  |               |
| Events, n (%)                             | 22 (71.0)        | 17 (77.3)        | 34 (56.7)        | 34 (64.2)        | 16 (72.7)        | 4 (66.6)      |
| Median PFS, months (95% CI)               | 6.4 (4.7, 13.8)  | 4.6 (2.9, 6.4)   | 8.5 (6.0, NE)    | 4.7 (4.4, 6.5)   | 5.0 (3.0, 13.7)  | 5.1 (4.6, NE) |
| HR <sup>f</sup>                           | 0.47             |                  | 0.57             |                  | 0.94             |               |
| 95% CI                                    | 0.23, 0.93       |                  | 0.35, 0.92       |                  | (0.33, 3.35)     |               |
| Landmark PFS at 12 months, % <sup>c</sup> | 34.6             | 0.0              | 40.0             | 20.0             | 30.6             | 0.0           |

**Alaviitteet:** <sup>a</sup>DCO: 12.3.2021. <sup>b</sup>A HR <1 puoltaa D+T+CT -hoitohaaraa, mikä viittaa pidempään OS:ään kuin CT-haarassa. <sup>c</sup>Laskettu käyttäen KM-tekniikkaa. <sup>d</sup>DCO: 24.7.2019. <sup>e</sup>Arvioitu käyttäen BICR:ää. <sup>f</sup>A HR <1 puoltaa D+T+CT -hoitohaaraa, mikä viittaa pidempään PFS:ään kuin CT-haarassa.

**Lyhenteet:** BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CT: SoC platinum-based chemotherapy; D: durvalumab; DCO: data cut-off; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; KEAP1m: Kelch-like ECH-associated protein 1 mutant; KM: Kaplan-Meier; KRASm: Kirsten rat sarcoma virus mutant; NE: not estimable; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; SoC: standard of care; STK11m: serine/threonine kinase 11 mutant; T: tremelimumab.

**Lähde:** Peters S ym., 2022.

**Liite 12.** Hoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 % potilaista tai jotka olivat vakavuusasteeltaan 3–4 (13, Liitetaulukko A5).

| Tapahtumat                  | T+D+CT (n = 330) |                | D+CT (n = 334) |                | CT (n = 333) |                |
|-----------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
|                             | Kaikki n (%)     | Aste 3–4 n (%) | Kaikki n (%)   | Aste 3–4 n (%) | Kaikki n (%) | Aste 3–4 n (%) |
| Anemia                      | 164 (49,7)       | 68 (20,6)      | 151 (45,2)     | 59 (17,7)      | 163 (48,9)   | 75 (22,5)      |
| Pahoinvointi                | 137 (41,5)       | 6 (1,8)        | 121 (36,2)     | 2 (0,6)        | 122 (36,6)   | 7 (2,1)        |
| Neutropenia                 | 99 (30,0)        | 56 (17,0)      | 79 (23,7)      | 46 (13,8)      | 78 (23,4)    | 41 (12,3)      |
| Ruokahalun lasku            | 93 (28,2)        | 5 (1,5)        | 72 (21,6)      | 2 (0,6)        | 82 (24,6)    | 4 (1,2)        |
| Väsytys                     | 81 (24,5)        | 8 (2,4)        | 81 (24,3)      | 12 (3,6)       | 74 (22,2)    | 9 (2,7)        |
| Ummetus                     | 63 (19,1)        | 0              | 72 (21,6)      | 0              | 79 (23,7)    | 2 (0,6)        |
| Ripuli                      | 71 (21,5)        | 5 (1,5)        | 60 (18,0)      | 5 (1,5)        | 51 (15,3)    | 5 (1,5)        |
| Trombosytopenia             | 60 (18,2)        | 18 (5,5)       | 43 (12,9)      | 16 (4,8)       | 57 (17,1)    | 17 (5,1)       |
| Oksentelu                   | 60 (18,2)        | 4 (1,2)        | 52 (15,6)      | 4 (1,2)        | 45 (13,5)    | 5 (1,5)        |
| Neutrofiiliarvojen lasku    | 39 (11,8)        | 25 (7,6)       | 46 (13,8)      | 25 (7,5)       | 59 (17,7)    | 25 (7,5)       |
| Kohonnut ALAT               | 46 (13,9)        | 5 (1,5)        | 45 (13,5)      | 9 (2,7)        | 44 (13,2)    | 7 (2,1)        |
| Ihottuma                    | 64 (19,4)        | 4 (1,2)        | 47 (14,1)      | 4 (1,2)        | 22 (6,6)     | 0              |
| Voimattomuus                | 56 (17,0)        | 12 (3,6)       | 33 (9,9)       | 5 (1,5)        | 41 (12,3)    | 8 (2,4)        |
| Kohonnut ASAT               | 42 (12,7)        | 2 (0,6)        | 39 (11,7)      | 4 (1,2)        | 38 (11,4)    | 1 (0,3)        |
| Valkosolujen lasku          | 42 (12,7)        | 9 (2,7)        | 33 (9,9)       | 8 (2,4)        | 39 (11,7)    | 12 (3,6)       |
| Keuhkokuume                 | 47 (14,2)        | 23 (7,0)       | 33 (9,9)       | 15 (4,5)       | 32 (9,6)     | 10 (3,0)       |
| Kuume                       | 53 (16,1)        | 0              | 31 (9,3)       | 0              | 23 (6,9)     | 0              |
| Unettomuus                  | 26 (7,9)         | 0              | 40 (12,0)      | 0              | 29 (8,7)     | 0              |
| Yskä                        | 33 (10,0)        | 0              | 38 (11,4)      | 0              | 22 (6,6)     | 1 (0,3)        |
| Nivelkipu                   | 41 (12,4)        | 1 (0,3)        | 29 (8,7)       | 4 (1,2)        | 21 (6,3)     | 1 (0,3)        |
| Hiusten lähtö               | 33 (10,0)        | 0              | 36 (10,8)      | 0              | 20 (6,0)     | 0              |
| Päänsärky                   | 37 (11,2)        | 0              | 23 (6,9)       | 0              | 25 (7,5)     | 2 (0,6)        |
| Kutina                      | 36 (10,9)        | 0              | 30 (9,0)       | 0              | 15 (4,5)     | 0              |
| Kilpirauhasen vajaatoiminta | 39 (11,8)        | 0              | 21 (6,3)       | 0              | 4 (1,2)      | 0              |

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

**ASAT:** aspartaattiaminotransferaasi; **ALAT:** alaniiniaminotransferaasi, **CT:** solunsalpaajahoito; **D+CT:** durvalumabi + solunsalpaajahoito; **T+D+CT:** tremelimumabi + durvalumabi + solunsalpaajahoito.

**Liite 13.** 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 edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 27.01.2023 ja päivitettiin 12.9.2023. Hakutermit Advanced OR metastatic | Non-small Cell Lung Cancer | Tremelimumab OR CP-675 OR Ticilimumab OR Imjudo | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi alkuperäisessä haussa 12 kappaletta ja päivitetystä 15, joista lähempään tarkasteluun otettiin 6 tutkimusta, ja 9 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 8): NCT02179671, NCT02542293, NCT02453282, NCT02352948, NCT03164616, NCT03057106, NCT03164772, NCT03693612
- Ei koskenut kyseistä indikaatiota (n = 1)

| Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi] | Populaatio   | Tutkimushaarat  | n   | Ensisijainen tulosmuuttuja                                    | Tiedonkeruu päätty ensisij. tulosmuuttujan osalta |
|--|--|---|-----|---|---|
| NCT03965468                            | IV asteen oligometastaattista ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavat aikuiset                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumabi + tremelimumabi + solunsalpaajahoito + sädehoito + leikkaus/sädehoito</li> </ul>   | 96  | Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)                             | 01.08.2026  |
| NCT02888743                            | IV asteen ei-pienisoluisia keuhkosityöpää tai kolorektaalisyöpää sairastavat aikuiset                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremelimumabi + durvalumabi</li> <li>• Tremelimumabi + durvalumabi + korkea-annoksinen sädehoito</li> <li>• Tremelimumabi + durvalumabi + matala-annoksinen sädehoito</li> </ul> | 180 | Elossaoloaika (OS)  | 31.12.2023  |
| NCT03975114                            | Edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavat ≥ 70-vuotiaat  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solunsalpaajahoito + durvalumabi</li> <li>• Durvalumabi + solunsalpaajahoito</li> <li>• Tremelimumabi + durvalumabi + solunsalpaajahoito</li> </ul>                              | 460 | 12-kuukauden elossaoloaika (OS)                               | 31.12.2022  |
| NCT03994393                            | EGFR Exon 19 tai Exon 21 L858R mutaatioposiitivista edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavat aikuiset | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremelimumabi + durvalumabi Potilaat joilla ei todettu T790M</li> <li>• Tremelimumabi + durvalumabi Potilaat, joilla</li> </ul>  | 100 | Objektiivisesti määritetty kasvaimen hoitovaste (OTR ja OTRR) | 30.06.2023  |

| Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi] | Populaatio   | Tutkimushaarat   | n   | Ensisijainen tulosmuuttuja | Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta |
|--|--|--|-----|----------------------------|--|
|  |  | todettu T790M mutaatio   |     |                            |  |
| NCT06008093                            | IV asteen ei-pieni soluista keuhkosityöpää sairastavat aikuispotilaat, joilla STK11, KEAP1 tai KRAS mutaatio | <ul style="list-style-type: none"> <li>Durvalumabi + tremelimumabi + solunsalpaajahoito</li> <li>Pembrolitsumabi + solunsalpaajahoito</li> </ul> | 280 | Elossaoloaika (OS)         | 30.11.2026   |
| NCT05000710                            | III tai IV asteen ei-pieni soluista keuhkosityöpää sairastavat leikkaushoitoon soveltumattomat potilaat      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Durvalumabi + tremelimumabi + sädehoito</li> </ul>  | 29  | Hoitovaste ja turvallisuus | 12/2026  |

**Liite 14.** Arvioinnissa mukana olleet lääkkeet, niiden annostelu ja tukkuhinta pakkausta kohden.

| Lääkeaine             | Annostelu                                     | Vahvuus, mg/ml | Pakkausko, ml | Pakkausko, mg | Julkinen tukkuhinta, € <sup>a</sup> |
|-----------------------|---|----------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| Tremelimumabi, 300 mg | 75 mg Q3W 4 syklin ajan + 75 mg syklissä 16   | 20             | 15            | 300           | 22177,44                            |
| Tremelimumabi, 25 mg  | 75 mg Q3W 4 syklin ajan + 75 mg syklissä 16   | 20             | 1,25          | 25            | 22177,44 / 300 mg * 25 mg = 1848,12 |
| Durvalumabi           | 1500 mg Q3W 4 syklin ajan, sitten 1500 mg Q4W | 50             | 10            | 500           | 3169,78                             |
| Pemetreksedi          | 500 mg/m <sup>2</sup> Q3W                     |                |               | 500           | 149                                 |
| Karboplatiini         | AUC 5-6 Q3W                                   | 10             | 60            | 600           | 45                                  |
| Nab-paklitakseli      | 100 mg/m <sup>2</sup> viikoittain             | 5              |               | 100           | 308,91                              |
| Pembrolitsumabi       | 400 mg Q6W                                    | 25             | 4             | 100           | 3566                                |
| Atetsolitsumabi       | 1200 mg Q3W                                   | 60             | 20            | 1200          | 3475                                |
| Semiplimabi           | 350 Q3W                                       | 50             | 7             | 350           | 5756,4                              |

<sup>a</sup> 1.8.2023

**Liite 15.** Arvioinnissa mukana olevien lääkehoitojen ylläpitohoidot ja niiden kestot sekä kustannukset

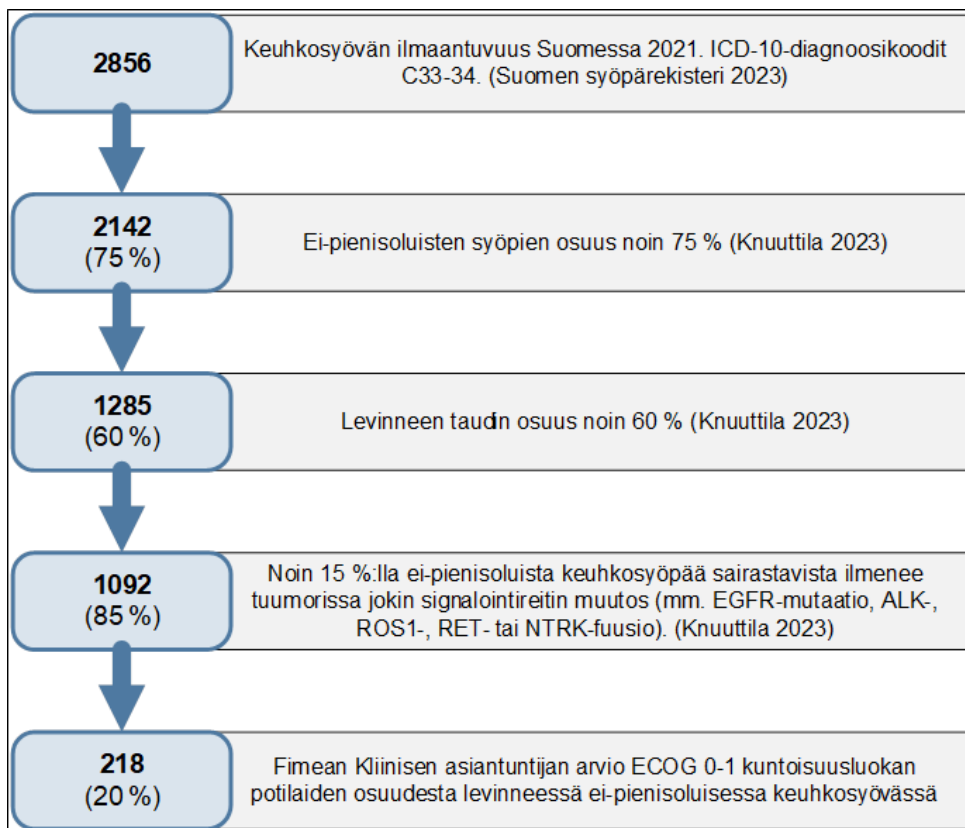
| Hoitoaara   | Ylläpitohoito                  | Ylläpitohoidon kesto, sykli | Ylläpitohoidon kustannus, € |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| T+D+CT <sup>a</sup>   | Durvalumabi + pemetreksedi     | 3,74                        | 1003                        |
| D+CT <sup>a</sup>   | Durvalumabi + pemetreksedi     | 2,98                        | 799                         |
| CT  | Pemetreksedi                   | 0,72                        | 193                         |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini + pemetreksedi, KEYNOTE 189 | Pembrolitsumabi + pemetreksedi | 1,11                        | 16 066                      |
| Pembrolitsumabi + Karboplatiini + pemetreksedi, KEYNOTE 407 | Pembrolitsumabi                | 0,35                        | 4 944                       |

<sup>a</sup> T+D+CT- ja D+CT-hoitoaarojen ylläpitokustannuksista on ilmoitettu vain pemetreksedin hinta, sillä durvalumabin kustannus on laskettu kokonaiskustannuksiin ilman erittelyä

**Liite 16.** T+D+CT- ja D+CT-hoitoaarojen kustannukset nab-paklitakseli+karboplatiini-solunsalpaajahoidolla.

| Hoitoaara  | Lääkekustannukset per ensimmäinen hoitosykli, € | Lääkekustannukset hoidolle, € | Kokonaiskustannukset hoidolle, € |
|--|---|-------------------------------|----------------------------------|
| T <sub>75</sub> +D+nab-paklitakseli+karboplatiini  | 16 767  | 150 563                       | 152 188                          |
| T <sub>300</sub> +D+nab-paklitakseli+karboplatiini | 33 400  | 222 085                       | 223 711                          |
| D+nab-paklitakseli+karboplatiini                   | 11 222  | 126 518                       | 127 984                          |

**Liite 17.** Fimean arvio hoidolle soveltuvasta potilaiden kokonaisjoukosta ottaen huomioon valmisteen myyntiluvan mukainen käyttöaihe (2,3).



The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-57-9

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