

Hyväksytty 19.3.2024 julkaistavaksi kommentoitavaksi otakantaa.fi –palvelussa
Hyväksytty Palkon kokouksessa xx.xx.202x

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Tremelimumabi ja durvalumabi maksasolusyövän hoidossa

Tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä.

Durvalumabi-monoterapia kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä. Palveluvalikoimaan kuulumisen edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy epävarmuutta avoimen tutkimusasetelman vuoksi. Tremelimumabin lisääminen durvalumabihoitoon ei Palkon näkemyksen mukaan tuo merkittävää lisähyötyä maksasolusyövän hoidossa. Vakavia haittatapahtumia, hoidon keskeytykseen johtavia haittoja ja immuunivälitteisiä haittatapahtumia esiintyi enemmän yhdistelmähoidolla kuin durvalumabi-monoterapialla edenneen maksasolusyövän hoidossa.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma	1
3	Arvioitava menetelmä	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	6
8	Johtopäätökset	6
9	Yhteenveto suosituksesta	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	8

Lyhenteet

A+B	Atetsolitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmähoito
AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
ASCO	Amerikan kliinisen onkologian seura (American Society of Clinical Oncology)
BCLC	Barcelonan sairaalaklinikan maksatutkimusryhmä (Barcelona-Clinic Liver Cancer)
D	Durvalumabi
DCR	Taudin hallinta-aste (disease control rate)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)

EASL	Euroopan maksatutkimuksen seura (European Association for the Study of the Liver)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European public assessment report)
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society for Medical Oncology)
HCC	Maksasolusyöpä (hepatocellular carcinoma)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
LV	Luottamusväli
NCCN	Yhdysvaltojen syöpäjärjestö (National Comprehensive Cancer Network)
ORR	Objektiivinen vasteosuus (objective response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövässä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
S	Sorafenibi
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
T	Tremelimumabi
T300+D	Arvioitavaa hoitoa kuvaava lyhenne (300 mg kerta-annos tremelimumabia + durvalumabi 1 500 mg annoksella neljän viikon välein). Tässä suosituksessa käytetään arvioitavasta lääkeshoidosta tätä EPAR:issa käytettyä termiä.
T75+D	Tremelimumabi (4x75 mg) + durvalumabi (1 500 mg)
TTP	Aika ennen taudin etenemistä (time to progression)

Palkon suosituksista

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystieteiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveystieteiden menetelmä terveystieteiden palveluvalikoimaan tietyn terveystieteen tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suositukset perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytössä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystieteiden palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveystietelain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a §:ään](#) sekä [terveystieteiden palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveystietelain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena ovat sekä tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoito, että durvalumabi-monoterapia ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä. Suositus perustuu Fimean lokakuussa 2023 yhdistelmähoidosta julkaisemaan arviointiraporttiin (Lamminsalo ym. 2023).

Myyntiluvan haltija on antanut vastineensa Fimean raporttiin (Astra Zeneca). Durvalumabi-monoterapian tehonäyttö perustuu samaan tutkimukseen, kuin mitä Fimean arviointiraportti käsittelee.

2 Terveysongelma

Maksasolusyöpä eli hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on maailman kuudenneksi yleisin, mutta Suomessa varsin harvinainen syöpä (Heerijärvi ja Ristmäki 2021).

Maksakudoksesta lähtöisin olevia syöpiä todettiin Suomessa vuosina 2014–2020 yhteensä 450–600/vuosi ja maksasyöpiin kuoli 400–500 ihmistä/vuosi (Syöpärekisteri).

Vähäisten alkuvaiheen oireiden takia maksasolusyöpä diagnosoidaan usein vasta, kun sairaus on pitkälle edennyt ja ennuste huono (Tinkle ja Haas-Kogan 2021). Euroopassa elossaoloajan mediaani on 24 kuukautta. Syöpärekisterin tilastojen mukaan ikävakioitu suhteellinen elossaololuku maksasyövissä Suomessa on 40 % yhden vuoden jälkeen, 17 % kolmen vuoden jälkeen ja 11 % viiden vuoden jälkeen taudin toteamisesta (Syöpärekisteri).

3 Arvioitava menetelmä

Tremelimumabi on monoklonaalinen CTLA-4-vasta-aine, joka salpaa CTLA-4-antigeenin vuorovaikutusta sen ligandien (CD80:n ja CD86:n) kanssa (Imjudo, EPAR). Durvalumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine, joka salpaa PD-L1:n vuorovaikutusta PD-1:n ja CD80:n kanssa (Imfinzi, EPAR). Molemmat vasta-aineet ja niiden yhdistelmä tehostavat kasvaimen kasvua estävää T-solujen aktivaatiota ja toimintaa immuunivasteen eri vaiheissa.

Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmälle pitkälle edenneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitoon helmikuussa 2023. Durvalumabi-monoterapialle myönnettiin käyttöaiheen laajennus lokakuussa 2023.

Yhdistelmähoidon HTA-arviointi on käynnistetty Suomen lisäksi useissa Euroopan maissa ja Kanadassa. Fimean arviointiraportin liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ranska on antanut alustavan puoltavan suosituksen. Saksan arvioinnin ja siihen perustuvan suosituksen mukaan arvioitavalla hoidolla ei ole todettua lisähyötyä atetsolitsumabi-bevasitsumabi-vertailuhoitoon nähden. Muiden maiden arviointien aikatauluista ei ole tietoa.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän hoidosta ei ole suomalaista hoitosuositusta, vaan hoitokäytäntö perustuu kansainvälisiin hoitosuosituksiin. Oman suosituksensa ovat antaneet Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) (Vogel ym. 2018), Euroopan maksatutkimuksen seura (EASL) (Galle ym. 2018), Yhdysvaltojen syöpäjärjestö (NCCN) (2023), Amerikan kliinisen onkologian seura (ASCO) (Gordan ym. 2020) ja Barcelonan sairaalaklinikan maksatutkimusryhmä (BCLC) (Reig ym. 2022).

ESMO:n vuonna 2021 julkistun päivitetyn suosituksen mukaan edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitoon suositellaan sorafenibiä tai lenvatinibia. Mikäli nämä eivät sovellu potilaalle, voidaan harkita immuno-onkologisia hoitoja, kuten nivolumabia tai pembrolitsumabia. Muut edellä mainitut hoitosuositukset ovat sisällöltään hieman toisistaan poikkeavia. Suomalaiseksi hoitokäytännöksi on vakiintunut sorafenibi, joka on sairausvakuutuksesta peruskorvattava maksasolukarsinooman hoidossa. Riskipotilailla käytetään atetsolitsumabi-bevasitsumabi-(A+B)-yhdistelmähoitoa, josta on tehty sekä potilas- että potilasryhmäkohtaisia mini-HTA-arviointeja (TAYS, HUS). Lenvatinibi on myös sairausvakuutuksesta peruskorvattava hoito.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon ja durvalumabi-monoterapian tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen HIMALAYA monikeskustutkimukseen (Imjudo EPAR: Abou-Alfa ym. 2022). Lisänäyttöä saatiin faasin I/II avoimesta annosmääritystutkimuksesta (Study 22) (Kelley ym. 2021; EPAR). Lisäksi HIMALAYA-tutkimuksen neljän vuoden seurannan tuloksia on esitelty posterissa (Sangro, 2023).

HIMALAYA on monikansallinen, avoin, faasin III satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin durvalumabi- tai sorafenibi-monoterapiahoitoon edenneen maksasolusyövän ensisijajan hoitona. Samaan aikaan käynnissä olleen faasin I/II tutkimuksen (Study 22) tulosten mukaan 300 mg kerta-annoksena annettu tremelimumabi yhdessä säännöllisen durvalumabihoidon kanssa (T300+D) osoittautui tehokkaammaksi kuin seljällä 75 mg:n annoksena neljän viikon välein annettu tremelimumabi yhdistettynä durvalumabihoidon (T75+D). Tästä syystä HIMALAYA-tutkimuksen protokollaan määritettiin tutkimuksen aikana siten, että potilaat satunnaistettiin 1:1:1 suhteessa samaan joihin seuraavista hoidoista: **T300+D** (n = 393): kerta-annos tremelimumabia (300 mg) + durvalumabi (1500 mg neljän viikon välein), **D** (n = 389): durvalumabi (1500 mg neljän viikon välein) ja **S** (n = 389): sorafenibi (400 mg kahdesti päivässä). Hoitoa jatkettiin kaikissa hoitohaaroissa, kunnes sairaus eteni, ilmeni hyväksymätöntä toksisuutta, potilas ei halunnut jatkaa, tai jokin muu lopetuskriteeri täyttyi (Abou-Alfa ym. 2022).

HIMALAYA-tutkimukseen osallistui 1 324 yli 18-vuotiaasta potilasta. Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli tutkijan arvioima kokonaiselossaoloaika (OS), jota vertailtiin T300+D- ja sorafenibi (S)-hoitoharojen välillä. Keskeinen toissijainen lopputulosmuuttuja oli OS, jota vertailtiin durvalumabi- ja sorafenibihoitojen välillä (Abou-Alfa ym. 2022). Muina toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat kokonaiselossaoloaika, aika ennen taudin etenemistä (PFS), aika taudin etenemiseen (TTP), tutkijalääkärin arvioima objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR), taudin hallinta-aste (DCR), vasteen kesto (DoR) RECIST v.1.1-kriteerien mukaan sekä turvallisuus (Abou-Alfa ym. 2022).

HIMALAYA-tutkimuksen lopullisena tiedonkeruupäivänä (27.8.2021) T300+D-haarassa oli tapahtunut 262 (67 %) D-haarassa 280 (72 %) ja S-haarassa 293 (75 %) kuolemaa. T300+D-haaran kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,7 kuukautta ja D-haaran 2,8 kuukautta pidempi S-haaraan verrattuna. Eksploraatiivisen analyysin perusteella T300+D vs. D-hoitojen välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa elossaoloajassa (16,4 kk vs. 16,6 kk; HR 0,90; 95 %:n LV 0,76–1,07) (EPAR).

Taudin etenemättömyysaikojen erot hoitohaarojen välillä olivat vähäiset (T300+D-haara vs. S-haara PFS 3,8 kk vs. 4,1 kk ja D-haara vs. S-haara 3,65 kk vs. 4,1 kk). Myyntiluvan haltijan toimittamissa päivitettyissä seurantatuloksissa yhdistelmähoitoa saaneista potilaista suurempi osa (25 % vs. 15 %) oli elossa neljän vuoden kohdalla sorafenibihoitoon verrattuna. Durvalumabia monoterapiana saaneista oli elossa tuolloin 19 % (Sangro ym. 2023).

ORR osuus oli korkeampi T300+D-haarassa (20,1 %) ja D-haarassa (17,0 %) verrattuna S-haaraan (5,1 %) lopullisessa analyysissä. Täydellisiä hoitovasteita todettiin T300+D-haarassa 3,1 % ja D-haarassa 1,5 %, joten lähes kaikki S-hoitoa saaneista kukaan ei saavuttanut täydellistä hoitovastetta. Osittaisen vasteen saaneiden määrä oli korkeampi T300+D-haarassa (17,0 %) ja D-haarassa (15,4 %) verrattuna S-haaraan (5,1 %).

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin HIMALAYA-tutkimuksessa EORTC-QLQ-C302-mittarilla ja maksasolusyöpään keskittyvällä EORTC-QLQ-HCC18-mittarilla. Hoidosta ei ollut kliinisesti merkittävää hyötyä elämänlaatumittareilla arvioiden. Potilaiden itse raportoitujen tuloksien mukaan yleisvointi kohentui hieman T300+D- ja D-hoitojen aikana verrattuna S-hoitoon.

HIMALAYA-tutkimuksen OS-tulosten alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Lähes kaikilla tutkittavilla havaittiin jokin haittatapahtuma. Noin joka toisella T300+D-yhdistelmähoitoa tai sorafenibihoitoa saaneista ja 37 %:lla durvalumabia saaneista ilmeni 3. tai 4. asteen haittatapahtuma. Hoidon aikana ilmenneitä (41 % vs. 30 %) ja hoitoon

liittyviä (18 % vs. 9 %) vakavia haittatapahtumia (SAE) havaittiin T300+D-hoitohaarassa enemmän kuin S-haarassa. Durvalumabia monoterapiana saaneilla vakavia haittatapahtumia havaittiin saman verran kuin sorafenibiä saaneilla. Durvalumabi-monoterapialla oli hoidon keskeytykseen liittyviä haittoja vähiten (8 %). Immuunivälitteisten haittatapahtumien esiintyvyys ja vakavuus olivat suurempia T300+D-hoidolla kuin durvalumabi-monoterapialla (49 % vs. 25 %, S-hoidossa 9 %). T300+D-hoito tai durvalumabi-monoterapia eivät aiheuttaneet merkittävää maksatoksisuutta.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Myyntiluvan haltija arvioi T300+D-yhdistelmähoitoon sopivan määrän potilasmäärän olevan noin 10–12 potilasta. Edenneen tai leikkaukseen soveltuvan potilaan maksasolusyövän hoito T300+D-hoidolla tai A+B-vertailuhoidolla vaatii potilaalta hyväkuntoisuutta, mikä rajoittaa oleellisesti potilasmäärää. T300+D-hoidon oletetaan korvaavan osittain A+B-hoitoa.

Myyntiluvan haltija ei toimittanut vertailuhaittoja luomioivaa erillistä kustannus- tai budjettivaikutuslaskelmaa. Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu soveltuvien osin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin sekä Fimean tekemiin laskelmiin yhdistelmähoitosta (T300+D) verrattuna vertailuhoitoihin (A+B-hoito, sorafenibi ja lenvatinibi). Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuus-analysissä T300+D-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli sorafenibi-hoitoon verrattuna noin 71 000 €/QALY, lenvatinibi-hoitoon verrattuna noin 32 000 €/QALY ja A+B-hoitoon verrattuna noin 104 000 €/QALY. ICER-arvoon liittyy epävarmuutta erityisesti terveysvaikutusten ekstrapolaation kannalta. Fimean skenaarioanalyysit kokonaiselossaoloajan ekstrapolaation suhteen tuottivat suurempia (144 000–265 000 €/QALY) sekä negatiivisia ICER-arvoja, jotka viittasivat vertailtujen hoitojen paremmuuteen.

T300+D yhdistelmähoitojakson kokonaiskustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 128 000 € keskimääräisellä hoidon kestolla ja julkisilla tukkuhinnoilla. Sorafenibiin, lenvatinibiin ja A+B-hoitoon verrattuna kustannukset ovat 86 000–120 000 € suuremmat. Durvalumabi-monoterapian

potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat noin 106 000 €. Mikäli potilaita olisi vuosittain 10-12, T300+D-yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset olisivat noin 1,3–1,5 miljoonaa euroa vuodessa, aiheuttaen noin 0,8–1,0 miljoonan euron vuosittaisen budjettivaikutuksen. Durvalumabi-monoterapian arvioidut kokonaiskustannukset olisivat n. 1,1–1,3 miljoonaa euroa, mikäli se korvaisi kokonaan nykyisin käytettävää hoitoa. Arvioon liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta johtuen potilasmäärästä ja vertailuhoidosta ja sen kekestä.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Tremelumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon tai durvalumabi-monoterapian käyttöönotto ei edellytä merkittäviä henkilöstölisäresursseja palveluiden järjestämisessä.

Maksasolusyöpää sairastavat potilaat ovat yleisvoimiltaan huonokuntoisia ja heille on hoitovaihtoehtoja rajallisesti käytettävissä. Monoterapiana toteutettavat immunologiset hoidot aiheuttavat vähemmän tai erilaisia haittoja kuin tyrosiinikinaasista.

8 Johtopäätökset

Tremelumabin ja durvalumabin yhdistelmälle sekä durvalumabille monoterapiana on myönnetty myyntiluvat pitkälle edenneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoidossa aikuisilla.

Näyttö tremelumabin ja durvalumabin yhdistelmähoidon ja durvalumabi-monoterapian tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III avoimeen HIMALAYA-tutkimukseen, jossa tremelumabin ja durvalumabin tehoa verrattiin durvalumabiin tai sorafenibiiniin. Lisänäyttöä saatiin faasin I/II avoimesta Study 22 -tutkimuksesta. Myyntiluvan haltija toimitti lisäksi tietoa HIMALAYA-tutkimuksen neljän vuoden seurannasta.

HIMALAYA-tutkimuksessa T300+D-yhdistelmähoidon kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,7 kuukautta ja durvalumabi-monoterapian 2,8 kuukautta pidempi kuin sorafenibilla. Eksploratiivisen analyysin perusteella T300+D-hoidon ja durvalumabi-monoterapian välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa elossaoloajan mediaanissa. Alustavien neljän vuoden seurantatulosten mukaan T300+D-hoitoa ja durvalumabi-monoterapiaa saaneista potilaista suurempi osa oli elossa neljän vuoden kohdalla sorafenibiiniin verrattuna. OS-

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

Toissijaisista lopputulosmuuttujista objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR) oli merkittävästi suurempi T300+D-yhdistelmähoidolla ja durvalumabi-monoterapialla kuin sorafenibihoidolla. T300+D-hoitoa saaneista potilaista 3 % sai täydellisen vasteen (CR) ja durvalumabia saaneista 1,5 %, kun taas sorafenibillä täydellistä vastetta ei saavuttanut yksikään potilaista. Osittaisen vasteen saaneiden määrä oli merkittävästi suurempi T300+D-haarassa ja D-haarassa verrattuna S-haaraan. PFS-ajoissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa eri hoitojen välillä.

TerveYTEEN liittyvässä elämänlaadussa ei ollut kliinisesti merkitseviä muutoksia T300+D vs. S-hoitohaarojen välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa noin joka toisella T300+D-yhdistelmähoitoa tai sorafenibihoitoa saaneilla potilaalla ilmeni haitta-asteen 3 tai 4 haittatapahtuma. Durvalumabia saaneilla 37 %:lla ilmeni haitta-asteen 3–4 haittatapahtuma. Sorafenibihoidossa ilmeni hieman enemmän hoidon keskeytykseen liittyviä haittatapahtumia kuin arvioitavilla hoidoilla. Durvalumabi-monoterapiassa oli hoidon keskeytykseen liittyviä haittoja vähiten.

Tremelimumabi-durvalumabihoitoon arvioidun sopivan vuosittaisen potilasmäärän olevan noin 10–12 potilasta. T300+D-hoidon oletetaan korvaavan osittain A+B-hoitoa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuus-analyysissä T300+D-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli sorafenibi-hoitoon verrattuna noin 71 000 €/QALY, lenvatinibi-hoitoon verrattuna noin 32 000 €/QALY ja atetsolitsumabi-bevasitsumabi-hoitoon verrattuna noin 104 000 €/QALY. ICER-arvoon liittyy epävarmuutta terveysvaikutusten ekstrapolaation kannalta.

T300+D yhdistelmähoidon hoitajakson kokonaiskustannukset ovat noin 128 000 €/potilas keskimääräisellä hoidon kestolla ja julkisilla tukkuhinnoilla. Vertailuhoitoihin verrattuna arvioitava hoito aiheuttaa noin 86 000–120 000 € suuremmat potilaskohtaiset kokonaiskustannukset. Durvalumabi-monoterapiahoitajakson kokonaiskustannukset ovat

noin 106 000 €. Mikäli potilaita olisi 10-12 vuodessa, kokonaiskustannukset T300+ D yhdistelmähoidolla olisivat noin 1,3–1,5 miljoonaa euroa, aiheuttaen noin 0,8–1,0 miljoonan euron budjettivaikutuksen. Durvalumabi-monoterapian arvioidut kokonaiskustannukset olisivat n. 1,1–1,3 miljoonaa euroa vuodessa, mikäli se korvaisi vertailuhoidot 10–12 potilaalla. Arvioon liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta johtuen potilasmäärästä ja vertailuhoidosta ja niiden kestosta.

9 Yhteenveto suosituksesta

Tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä.

Durvalumabi-monoterapia kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä. Palveluvalikoimaan kuuluminen edellyttää, että myyjätiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkumyyntihintaa alimmasta hinnasta.

Palkon näkemyksen mukaan tutkimusnäyttöön liittyy epävarmuutta avoimen tutkimusasetelman vuoksi. Tremelimumabin lisääminen durvalumabihoitoon ei Palkon näkemyksen mukaan tuo merkittävä lisähyötyä. Vakavia haittatapahtumia, hoidon keskeytykseen johtavia haittoja ja immuunivälitteisiä haittatapahtumia esiintyi enemmän yhdistelmähoidolla kuin durvalumabi-monoterapialla. Kokonaishoitokustannukset julkisilla tukkuhinnoilla ovat yhdistelmähoidolla jossain määrin korkeammat kuin monoterapiahoidossa.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 1.7.2023–30.6.2026) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arviointiylilääkäri Kati Kinnunen, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM
- Arviointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä (14.9.2023 alkaen)
- Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Asiantuntijat:

- Arviointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Lokakuu 2023 Fimean arviointiraportin julkaisu
- 13.11.2023 1. käsittely lääkejaostossa
- 11.12.2023 2. käsittely lääkejaostossa
- 22.1.2024 3. käsittely lääkejaostossa
- 19.2.2024 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 19.3.2024 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

- pv.kk.2024 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa
- pv.kk.2024 Palko hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Abou-Alfa ym. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8) DOI: 10.1056/EVIDoa2100070

Astra Zeneca. Myyntiluvan haltijan kommentti. Kommentti_AstraZeneca KAI 10 2023.pdf
https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/147594/Kommentti_AstraZeneca%20KAI%2010%202023.pdf?sequence=6&isAllowed=y

Galle PR, Forner A, Llovet JM, ym. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 17 2018;69(1):132–236.
DOI:10.1016/J.JHEP.2018.03.019

Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK ym. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 20 12 2020;38(36):4317–45. DOI:10.1200/JCO.20.02672

Heervä E, Ristamäki R. Maksasolusyvän onkologinen lääkehoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2021;137(22):2381–

Imjudo (tremelimumab). EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 15.12.2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Kelley RK ym. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. Journal of Clinical Oncology. 2021; 39(27):2991–3001.
DOI:10.1200/JCO.20.03555.

Laminsalo M, Kotajärvi J, Nättinen J, Rahkonen A. Tremelimumabi maksasolusyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2023 <https://www.julkari.fi/handle/10024/147594>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatocellular Carcinoma NCCN Guidelines. 2023.

Reig M, Forner A, Rimola J, ym. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 13 2022 [Viitattu 10.7.2023];76(3):681. DOI:10.1016/J.JHEP.2021.11.018

Sangro B. Four-year overall survival update from the Phase 3 HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Poster at ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2023. Barcelona

Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. [Viitattu 18.1.2023].
<https://syoparekisteri.fi/tilastot/tauti/tilastot/>

Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. Biologics. 7 2012;207. DOI:10.2147/btt.s23907

Vogel A, Cervantes A, Chau I, ym. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1 10 2018;29:iv238–55. DOI:10.1093/ANNONC/MDY308