

## **AstraZeneca Oy:n kommentti Palkon suositusluonnokseen Tremelimumabi ja durvalumabi maksasolusyövän hoidossa**

Kiitämme Palkoa mahdollisuudesta kommentoida suositusluonnosta, jossa käsitellään IMJUDO-valmisteen (tremelimumabi) ja IMFINZI-valmisteen (durvalumabi) käyttöä pitkälle edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman maksasolusyövän ensilinjan hoitoon aikuisilla. Haluamme tuoda esiin muutamia seikkoja, joita pidämme merkittävinä.

Palko on linjannut tremelimumabi-durvalumabin yhdistelmähoidosta (STRIDE), että se ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan. Palkon näkemyksen mukaan tremelimumabin lisääminen durvalumabihoitoon ei tuo merkittävää lisähyötyä maksasolusyövän hoidossa. Perusteena on käytetty mm. eksploratiivista analyysiä ja elossaolon mediaanitietoja. Haluamme todeta, että IMJUDO-valmisteen EPAR:ssa mainittu eksploratiivinen analyysi, johon Palko viittaa, perustuu myyntilupahakemuksen tutkimustuloksiin (tiedonkeruupäivä 27.8.2021; EPAR), jonka jälkeen on julkaistu neljän vuoden seuranta-ajan tulokset (tiedonkeruupäivä 23.1.2023; Sangro ym., 2024). Eksploratiivista analyysiä ei ole tietääksemme päivitetty pidemmän seuranta-ajan tulosten jälkeen. [REDACTED]

Elosaolon mediaani ei kuvasta luotettavasti immuunivasteen herättäjien tehoa, koska mediaani ei tunnista pitkäaikaishyötyjiä. Immuunivasteenherättäjillä hyöty tyypillisesti korostuu pitkäaikaisseurannassa, jolloin pitkäaikaishyötyjen osuus näkyy Kaplan-Meier-kuvaajassa ns. häntänä. Neljän vuoden seurantatuloksissa, jotka on juuri julkaistu vertaisarvioituna artikkelina, tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon hyödyt ja pitkäaikaishyötyjen osuus näkyvät aiempaa selkeämmin. Neljän vuoden seurannassa 25,2 % STRIDE-haaran potilaista oli elossa, kun taas sorafenibihaarassa oli elossa vain 15,1 % potilaista, joista 23,4 % oli saanut immunoterapiaa seuraavassa hoitolinjassa. Mainittakoon lisäksi, että 8 % (31/388) potilaista STRIDE-haarassa sai toisen annoksen

tremelimumabia ja näiden osuus pitkäaikaishyötyjissä oli 9,7 % (10/103) (Sangro ym., 2024).

Kahden immuunivasteenherättäjän yhdistelmähoito lisää immuunivälitteisten haittavaikutusten riskiä, mutta ainutlaatuisen annostelun (STRIDE; kerta-annos tremelimumabia ja toistuva annostelu durvalumabia) vuoksi haittojen ilmaantuvuus on selkeästi alhaisempi kuin muiden vastaavien yhdistelmien, joissa kummankin lääkeaineen annostelu on toistuva. Immuunivälitteisen haittojen tunnistaminen ja hoito ovat kehittyneet käytön myötä ja suurin osa haitoista voidaan hoitaa polikliinisesti. Pidemmän seuranta-ajan aikanakaan uusia turvallisuussignaaleja ei ole noussut esiin.

Palko kommentoi avoimen tutkimusasetelman aiheuttavan epävarmuutta. Avoin tutkimusasetelma oli kuitenkin suositeltava vaihtoehto, koska sokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimusasetelma olisi altistanut potilaat ylimääräisille sairaalakäynneille ja toimenpiteille tutkimuslääkkeiden eri antoreittien takia. Avoin tutkimusasetelma on tavanomainen valinta vastaavanlaisissa tutkimuksissa (Finn ym., 2020: IMbrave150). Tutkimusasetelmaltaan HIMALAYA-tutkimus oli suunniteltu osoittamaan STRIDE-yhdistelmähoidon superioriteetti ja durvalumabi-monoterapian non-inferioriteetti verrattuna sorafenibiin. Näin ollen tutkimuksen tilastollinen voima ei salli yhdistelmähoidon ja monoterapian välistä vertailua.

Kansainväliset hoitosuosituksukset ovat myös päivittyneet ja tremelimumabi-durvalumabi-yhdistelmähoidon käyttöä suositellaan nykyään ensilinjassa vaihtoehtoisesti atetсолitsumabi-bevasitsumabi-yhdistelmän kanssa monissa hoitosuosituksissa. Monoterapiat, kuten tyrosiinikinaasinestäjät lenvatinibi ja sorafenibi sekä durvalumabi ovat toissijaisia vaihtoehtoja, jos yhdistelmähoidot eivät sovi (ESMO: Ducreux ym., 2022; ASCO: Gordan JD ym., 2023, BCLC: Reig M ym., 2022).

Muissa Euroopan maissa yhdistelmähoidon käyttöönotto on lisääntynyt ja tremelimumabin ja durvalumabin STRIDE-yhdistelmähoito on arvioitu hyväksyvällä päätöksellä mm. Saksassa, Ranskassa, Italiassa, Itävallassa, Belgiassa, Luxemburgissa ja Espanjassa sekä lisäksi Kanadassa.

HIMALAYA-tutkimuksen äskettäin julkaistut kokonaiselossaolutulokset 4 vuoden ajalta vahvistavat STRIDE-yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kliinisesti merkittävän elossaolon parannuksen tässä vaikeahoitoisessa syövässä, jossa hoitovaihtoehdot ovat hyvin rajalliset ja ennuste huono. Katsomme pidemmän seuranta-ajan tulosten vastaavan Palkon huoleen tutkimusnäyttöön liittyvistä epävarmuuksista. Lisäksi on tunnettua, että eurooppalainen hintataso elää myyntiluvan jälkeen. Siksi toivomme mahdollisuutta jatkaa keskustelua ehdoista, jotka mahdollistaisivat STRIDE-

yhdistelmähoidon kuulumisen kansalliseen palveluvalikoimaan ja olevan siten saatavilla valikoiduille potilaille.

Ystävällisin terveisin,

AstraZeneca Oy

[marketaccessfinland@astrazeneca.com](mailto:marketaccessfinland@astrazeneca.com)

Viitteet:

Ducieux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T ym., The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24<sup>th</sup> ESMO/World Congress n Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022.

Finn RS, Shukui Q, Ikeda M ym. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM 2020;382:1894-905.

Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK ym., Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2024 (published 19 March 2024).

IMJUDO EPAR saatavilla:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>

Reig M., Forner A, Rimola J ym. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022; 76:681-693.

Sangro B, Chan SL, Kelley RK ym., Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Annals of Oncology 2024.