

# Hälsoekonomisk bedömning av Imjudo (tremelimumab) i kom- bination med Imfinzi (durvalumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml respektive koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg/ml

## Utvärderad indikation

IMJUDO i kombination med durvalumab är indicerat för första linjens behandling av vuxna med avancerat eller icke-resektabelt hepatocellulärt karcinom (HCC).

Datum för beslut av underlag: 2024-02-08

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johan Stengård (utredare), Nima Salari (senior medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Klinisk expert: Lotta Lundgren överläkare i onkologi, läkarkonsult på Onkologiska kliniken i Linköping. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: AstraZeneca

Diarienummer: 4104/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Hepatocellulär cancer, HCC, är den vanligaste canceren som uppstår i levern. Prognosen för patienter med HCC är beroende av om kurativ behandling kan ges. Men när enbart medicinsk behandling kan erbjudas understiger medianöverlevnaden ett år.
- Imjudo (tremelimumab) i kombination med Imfinzi (durvalumab) är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel HCC. Både tremelimumab och durvalumab är så kallade checkpointhämmare, vilka förstärker immunförsvarets antitumorala respons.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Imjudo i kombination med Imfinzi för aktuell patientpopulation är läkemedelskombinationen Tecentriq (atezolizumab) plus bevacizumab och när den inte är lämplig består relevanta jämförelsealternativ av antingen sorafenib eller Lenvima (lenvatinib).
- Klinisk effekt och säkerhet för Imjudo i kombination med Imfinzi har jämförts med sorafenib i en randomiserad, öppen, fas III-studie (HIMALAYA) som i utfallsmåttet total överlevnad (OS) men inte i utfallsmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) visat statistiskt signifikant och klinisk relevant effektfördel för Imjudo i kombination med Imfinzi.
- Baserat på indirekta jämförelser bedömer TLV det rimligt att göra den hälsoekonomiska analysen av Imjudo i kombination med Imfinzi jämfört med Tecentriq plus bevacizumab under antagande om jämförbar effekt.
- I en direkt jämförande studie, mellan Lenvima och sorafenib hade läkemedlen jämförbar effekt i OS, men PFS var längre för Lenvima än för sorafenib. Företaget har genomfört en indirekt effekttjämförelse mellan Imjudo i kombination med Imfinzi och Lenvima. TLV tillämpar dock sorafenib-armens OS-data från HIMALAYA i den hälsoekonomiska analysen mot Lenvima. Avseende PFS tillämpar TLV resultat från den direkt jämförande studien mellan Lenvima och sorafenib.
- Rekommenderad dos av Imjudo är 300 mg som en engångsdos administrerad i kombination med Imfinzi 1 500 mg i cykel 1 under dag 1, följt av Imfinzi var fjärde vecka som monoterapi.
- Imfinzi kommer i två förpackningar. Det angivna priset för förpackningen innehållande 120 mg är 7 085 kronor och priset för förpackningen innehållande 500 mg är 29 487 kronor. Imjudo kommer i en förpackning innehållande 300 mg. Det angivna priset för Imjudo är 251 527 kronor.
- TLV genomför tre hälsoekonomiska analyser. En kostnadsnyttoanalys med sorafenib som jämförelsealternativ, en kostnadsnyttoanalys med Lenvima som jämförelsealternativ och en kostnadsjämförelse med Tecentriq plus bevacizumab som jämförelsealternativ.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 2,4 miljoner kronor jämfört med sorafenib och 1,7 miljoner kronor jämfört med Lenvima.
- I TLV:s kostnadsjämförelse är behandlingarkostnaderna för Imfinzi plus Imjudo cirka 490 000 kronor högre än behandlingarkostnaderna för Tecentriq plus bevacizumab. Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse baseras på antagande om jämförbar effekt i OS och PFS och tidshorisonten antas vara [---] månader.
- TLV bedömer att det är hög osäkerhet i resultaten av den hälsoekonomiska analysen där Imfinzi plus Imjudo jämförs med sorafenib, vilket främst beror på att extrapoleringen av OS är osäker och på valet av livskvalitetsvikter. I analysen där Imfinzi plus Imjudo jämförs med Lenvima är extrapoleringen av OS, PFS och TTD samt val av livskvalitetsvikter förknippade med mycket hög osäkerhet. I jämförelsen mot Tecentriq plus bevacizumab är antagandet om jämförbar effekt mycket osäker.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Hepatocellulär cancer.....	1
2.2	Läkemedel.....	1
2.3	Behandling.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi.....</b>	<b>14</b>
3.1	Effektmått.....	14
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
<b>4</b>	<b>Resultat.....</b>	<b>27</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	27
4.2	TLV:s grundscenario.....	29
4.3	Budgetpåverkan.....	34
4.4	Samlad bedömning av resultaten.....	34
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>36</b>

# 1 Bakgrund

---

TLV har inom klinikläkemedelsuppdraget tidigare gjort en hälsoekonomisk bedömning av Imfinzi, diarienummer 1219/2018. I den bedömningen utvärderades kostnadseffektiviteten för Imfinzi som monoterapi för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på  $\geq 1$  procent av tumörcellerna och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi. TLV har inte tidigare gjort någon hälsoekonomisk bedömning av Imjudo.

Denna hälsoekonomiska bedömning gäller Imjudo i kombination med Imfinzi för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel hepatocellulär cancer.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Hepatocellulär cancer

Hepatocellulär cancer, HCC, kallas även levercellscancer och är den vanligaste canceren som uppstår i levern. HCC utgår från leverceller (hepatocyter). I Sverige diagnostiseras cirka 500 patienter årligen med HCC. Metastaser förekommer framför allt i lymfkörtlar, lungor och skelett. [1]

Den huvudsakliga riskfaktorn för HCC är levercirros. Mer än två tredjedelar av HCC uppstår i cirrotiska leverar men HCC kan, speciellt vid icke alkoholorsakad fettlever, kronisk hepatit B och porfyri, även uppkomma i leverar utan cirros. Etiologiska riskfaktorer till HCC är främst virus (hepatit B och C), toxisk leverskada (alkohol och aflatoxin) och metabola sjukdomar (diabetes, fettleverhepatit, hemokromatos, porfyri). Hos patienter med levercirros har de med hepatit B eller hepatit C högst cancerrisk, men vid hepatit C minskar cancerrisken om hepatiten läker ut. [1]

Prognosen för patienter med HCC är beroende av om kurativ behandling kan ges, vilket i sin tur beror på tumörbörda, leverfunktion och allmäntillstånd. Femårsöverlevnaden efter kurativ behandling (levertransplantation, resektion eller lokalablativ behandling) i tidigt stadium är 40–75 procent. Vid palliativ behandling är medianöverlevnaden 8 månader till 3 år. När enbart medicinsk behandling kan erbjudas understiger medianöverlevnaden ett år. [1]

### 2.2 Läkemedel

Läkemedlet Imfinzi som innehåller den aktiva substansen durvalumab fick sitt första marknadsgodkännande i Europa den 21 september 2018 och senaste indikationen erhöles 14 april 2023. Läkemedlet Imjudo som innehåller den aktiva substansen tremelimumab fick marknadsgodkännande i Europa den 20 februari 2023. Företaget bakom både Imfinzi och Imjudo är AstraZeneca, hädanefter benämnt företaget.

#### 2.2.1 Indikation

Imjudo i kombination med Imfinzi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel hepatocellulär cancer.

#### 2.2.2 Verkningsmekanism

Tremelimumab och durvalumab är checkpointhämmare som förstärker immunförsvarets antitumorala respons. Tremelimumab utövar sin funktion tidigt under immunförsvarets respons medan durvalumab förväntas utöva sin effekt senare under immunförsvarets respons. [2]

Tremelimumab är en human IgG2 monoklonal antikropp riktad mot cytotoxisk T-lymfocyt-associerad antigen 4, CTLA-4, vilken primärt uttrycks på ytan av T-lymfocyter. Bindning av

CTLA-4 till liganderna CD80 och CD86 begränsar T-cellsaktivering. Tremelimumab blockerar detta vilket ökar T-cellsaktivering och -proliferation. [2, 3]

Durvalumab är en human IgG1κ monoklonal antikropp som binder till programmerad celledödligand-1, PD-L1. Detta blockerar PD-L1 från att binda till PD-1 och CD80, vilket förhindrar minskning av cytotoxisk T-cellsaktivitet, -proliferation och cytokinproduktion. [2]

### 2.2.3 Dosering/administrering

Imjudo ges som en engångsdos på 300 milligram administrerad i kombination med 1 500 milligram Imfinzi i cykel 1 under dag 1, följt av Imfinzi var fjärde vecka som monoterapi fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet [3]. Behandlingsuppehåll eller utsättning kan krävas baserat på individens säkerhet och tolerans [3]. Patienter med en kroppsvikt lägre än 40 respektive 30 kilogram måste få viktbaserad dos Imjudo respektive Imfinzi [3]. Både Imjudo och Imfinzi administreras som intravenös infusion [3, 4].

Företaget kallar behandlingsregimen ovan för STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab). I denna rapport benämns fortsättningsvis behandlingsregimen ovan STRIDE.

## 2.3 Behandling

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

För att värdera optimal behandling bedöms tumörutbredning, leverfunktion och patientens allmäntillstånd. Tumörutbredningen beskrivs med storlek, antal och med uppgift om vaskulär invasion och extrahepatisk spridning i enlighet med TNM<sup>1</sup>-systemet. Leverfunktionen beskrivs med Child-Pugh-skalan<sup>2</sup> (CTP) och allmäntillståndet anges enligt ECOG PS<sup>3</sup>. [1]

Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC, är ett validerat stagingsystem som värderar tumörutbredning, leverfunktion och patientens allmäntillstånd. BCLC är också en behandlingsalgoritm. Grupp 0 och A är potentiellt botbara, grupp B och C lämpar sig bäst för aktiv palliativ behandling och grupp D kan endast ges symtomlindrande behandling. En svensk modifierad behandlingsalgoritm har utarbetats, men patienters individuella förutsättningar behöver bedömas vid en multidisciplinär konferens. I den svenska behandlingsalgoritmen för HCC klassificeras avancerat stadium som CTP upp till sju, ECOG PS 0 eller 1 och TNM med M1 eller N1. [1]

För första linjens behandling vid avancerat stadium rekommenderas atezolizumab (Tecentriq, antikropp mot PD-L1) plus bevacizumab (antikropp, angiogeneshämmande läkemedel). För patienter som inte är lämpliga att behandla med atezolizumab plus bevacizumab rekommenderas första linjens behandling med lenvatinib (Lenvima, proteinkinashämmare) eller sorafenib (proteinkinashämmare). Rutinmässigt bruk av dessa läkemedel rekommenderas inte för patienter med CTP B. [1]

Andra linjens behandling vid avancerat stadium av HCC kan för vissa patienter övervägas med regorafenib (Stivarga, proteinkinashämmare), kabozantinib (Cabometyx, proteinkinashämmare) eller ramucirumab (Cyramza, angiogeneshämmande läkemedel). [1]

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att det för följande patientgrupper föreligger störst ”unmet need” för ytterligare behandlingsalternativ:

---

<sup>1</sup> Tumör, nod (lymfkörtel), metastaser

<sup>2</sup> I denna skala ges poängsätts bilirubin, PK, albumin, ascites och encefalopati med ett, två eller tre poäng. Poängsumman klassificeras enligt: 5-6 = CTP A, 7-9 = CTP B och >9 = CTP C.

<sup>3</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. En skala från noll till fem. Ju högre värde desto större funktionsnedsättning.

- Patienter vilkas HCC har icke-viral etiologi
- Patienter för vilka behandling med atezolizumab plus bevacizumab inte är lämpligt

För dessa patientgrupper presenterar företaget följande relevanta jämförelsealternativ till STRIDE:

- För patienter vilkas HCC har icke-viral etiologi: atezolizumab plus bevacizumab
- För patienter där behandling med atezolizumab plus bevacizumab inte är lämpligt: sorafenib och lenvatinib

### TLV:s diskussion

STRIDE är godkänt för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel HCC. Enligt TLV:s kliniska expert jämförelses i Sverige avancerad och icke-resektabel HCC och de behandlas som avancerad HCC.

Enligt TLV:s kliniska expert följs för första linjens behandling av avancerad HCC nationella vårdprogrammet. Således behandlas dessa patienter i första hand med atezolizumab plus bevacizumab, men om detta inte är lämpligt behandlas patienterna med lenvatinib eller sorafenib. Patienter med ökad blödningsbenägenhet och patienter olämpliga för immunterapi är, enligt TLV:s kliniska expert, inte lämpliga för behandling med atezolizumab plus bevacizumab. Enligt experten styrs valet mellan sorafenib och lenvatinib av deras olika biverkningsmönster, men även lokala traditioner påverkar valet. Enligt experten behandlas 50 till 75 procent av patienterna med atezolizumab plus bevacizumab och 25 till 50 procent av patienterna med lenvatinib eller sorafenib. TLV har inte tidigare utrett atezolizumab plus bevacizumab, sorafenib eller lenvatinib för behandling av HCC men NT-rådet rekommenderar atezolizumab plus bevacizumab vid aktuell indikation och både sorafenib och lenvatinib har generell subvention

I nationella vårdprogrammet skiljer sig inte behandlingen av avancerad HCC beroende på om sjukdomen har viral eller icke-viral etiologi. Enligt TLV:s kliniska expert tas idag inte hänsyn till etiologin vid val av behandlingsregim. Expertens anser att det i nuläget inte finns belägg för att etiologin har betydelse för respons på behandling. I en publikation från studien IMbrave150 i vilken atezolizumab plus bevacizumab jämfördes mot sorafenib sågs för total överlevnad (OS) ingen effektskillnad mellan atezolizumab plus bevacizumab och sorafenib (HR 1,05 95% KI 0,68-1,63) i subgruppen patienter med icke-viral etiologi till HCCn [5]. Subgruppen var dock liten och statistisk styrka saknades för att påvisa eventuell överlevnadseffekt i denna population. Enligt TLV:s kliniska expert kan denna subgruppsanalys enbart vara hypotesgenererande och bör studeras vidare framöver. Denna tolkning är i linje med tolkningen av publikationens författare [5]. Vidare har experten framfört att det finns ett stort behov av behandlingsalternativ oavsett etiologi. Baserat på detta bedömer TLV att för denna hälsoekonomiska bedömning är en indelning av populationen i viral respektive icke-viral etiologi inte tillräckligt motiverad.

**TLV:s bedömning:** I enlighet med nationella vårdprogrammet och utlåtanden från TLV:s kliniska expert bedöms relevanta jämförelsealternativ till STRIDE för patienter med icke-resektabel eller avancerad HCC vara:

- atezolizumab plus bevacizumab
- sorafenib (om behandling med atezolizumab plus bevacizumab inte är lämpligt)
- lenvatinib (om behandling med atezolizumab plus bevacizumab inte är lämpligt)

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 STRIDE jämfört med sorafenib - studien HIMALAYA [6]

Behandlingen STRIDE har utvärderats mot sorafenib i fas 3-studien HIMALAYA. Studien har uppskattat slutdatum augusti 2024 [7].



## Metod

HIMALAYA är en randomiserad, öppen, multicenter, global fas III-studie designad för att utvärdera STRIDE och durvalumab i monoterapi mot sorafenib för patienter med icke-resektbar HCC utan tidigare systemisk behandling och ej aktuella för lokoregional terapi. Studiens utvärdering av durvalumab i monoterapi mot sorafenib är inte relevant för denna hälsoekonomiska bedömning. Studiens inklusionskriterier innefattade bland annat: patienter 18 år eller äldre, HCC, ingen tidigare systemisk behandling, BCLC grupp B olämplig för lokoregional behandling av icke-resektbar HCC eller BCLC grupp C, CTP A och ECOG PS 0 eller 1. Exklusionskriterier innefattade ascites<sup>4</sup> som krävt paracentes<sup>5</sup> under sex veckor före första studiebehandlingen, trombos i huvudportavenen, övre gastrointestinal blödning senaste 12 månaderna inklusive blödning från varicer och infektion med både hepatit B och C.

STRIDE-patienterna fick först en behandling med tremelimumab 300 mg och durvalumab 1500 mg följt av durvalumab 1500 mg var fjärde vecka (dosjustering vid låg vikt). Sorafenib-patienterna fick sorafenib 400 mg två gånger dagligen och cross-over tilläts inte [2]. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, återkallat samtycke eller andra avbrytandekriterier uppfylldes. I båda studiearmarna kunde behandlingen fortsätta efter sjukdomsprogression om patienten bedömdes ha nytta av behandlingen och uppfyllde kriterier för fortsatt behandling. En andra behandling med tremelimumab efter progression tilläts enligt vissa kriterier.

Studiens primära effektmått var totalöverlevnad (OS), vilket definierades som tid från randomisering till död oavsett orsak. Sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad, PFS, objektiv tumörrespons, tid till progression och patientrapporterade utfallsmått.

## Resultat

Från oktober 2017 till juni 2019 screenades 1 950 patienter för deltagande i studien. 393 patienter randomiserades till STRIDE-armen och 389 patienter randomiserades till sorafenib-armen. Baslinjekaraktäristika visas i Tabell 1.

Datauttaget gjordes 27 augusti 2021. Medianuppföljningstiden var då 33,2 månader i STRIDE-armen och 32,2 månader i sorafenib-armen.

Se Figur 1 för Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS. Se även Tabell 2 för behandlingssvar.

För det primära effektmåttet OS var medianvärdet 16,4 månader (95 % KI 14,2-19,6) i STRIDE-armen att jämföra med 13,8 månader (95 % CI 12,3-16,1) i sorafenib-armen. OS-data var mogna. Hasardkvoten var statistiskt signifikant mindre än 1 (0,78; 95 % KI 0,66-0,92). Hasardkvoter för OS för subgrupper ses i *Figur 2*.

För det sekundära effektmåttet PFS var medianvärdet 3,8 månader (95 % KI 3,7-5,3) i STRIDE-armen att jämföra med 4,1 månader (95 % KI 3,8-5,5) i sorafenib-armen. PFS-data var mogna. Hasardkvoten var inte statistiskt signifikant mindre än 1 (0,90; 95 % KI 0,77-1,05).

---

<sup>4</sup> Vätska i bukhålan

<sup>5</sup> Buktappning

Tabell 1 Baslinjekaraktärstika i HIMALAYA

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics in the Intent-to-Treat Population.*			
Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Median age (range) — yr	65.0 (22–86)	64.0 (20–86)	64.0 (18–88)
Male sex	327 (83.2)	323 (83.0)	337 (86.6)
Region			
Asia (excluding Japan)	156 (39.7)	167 (42.9)	156 (40.1)
Rest of world (including Japan)†	237 (60.3)	222 (57.1)	233 (59.9)
ECOG performance status score‡			
0	244 (62.1)	237 (60.9)	241 (62.0)
1	148 (37.7)	150 (38.6)	147 (37.8)
2	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
Child-Pugh class/score§			
A/5	295 (75.1)	284 (73.0)	277 (71.2)
A/6	92 (23.4)	96 (24.7)	102 (26.2)
B/7	4 (1.0)	8 (2.1)	10 (2.6)
Other¶	2 (0.5)	1 (0.3)	0
BCLC stage			
B	77 (19.6)	80 (20.6)	66 (17.0)
C	316 (80.4)	309 (79.4)	323 (83.0)
Etiology			
HBV	122 (31.0)	119 (30.6)	119 (30.6)
HCV	110 (28.0)	107 (27.5)	104 (26.7)
Nonviral**	161 (41.0)	163 (41.9)	166 (42.7)
Macrovascular invasion	103 (26.2)	94 (24.2)	100 (25.7)
Extrahepatic spread	209 (53.2)	212 (54.5)	203 (52.2)
AFP ≥400 ng/ml	145 (36.9)	137 (35.2)	124 (31.9)
PD-L1 status††			
Positive	148 (37.7)	154 (39.6)	148 (38.0)
Negative	189 (48.1)	190 (48.8)	181 (46.5)
Missing	52 (13.2)	42 (10.8)	45 (11.6)
Prior disease-related radiotherapy	48 (12.2)	32 (8.2)	37 (9.5)

\* Data are presented as no. (%) unless indicated otherwise. Additional baseline demographic and disease characteristics are reported in Table S1. AFP denotes alpha-fetoprotein, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, PD-L1 programmed cell death ligand 1, and STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

† Includes Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Russia, Spain, Ukraine, and the United States.

‡ The ECOG performance status scale ranges from 0 to 5, with higher numbers corresponding to greater disability.

§ The Child-Pugh classification of liver disease severity is determined by the degree of ascites, serum concentrations of bilirubin and albumin, prothrombin time, and degree of encephalopathy and classified as follows: class A (well-compensated disease), score of 5 to 6; class B (significant functional compromise), score of 7 to 9; and class C (decompensated disease), score of 10 to 15.

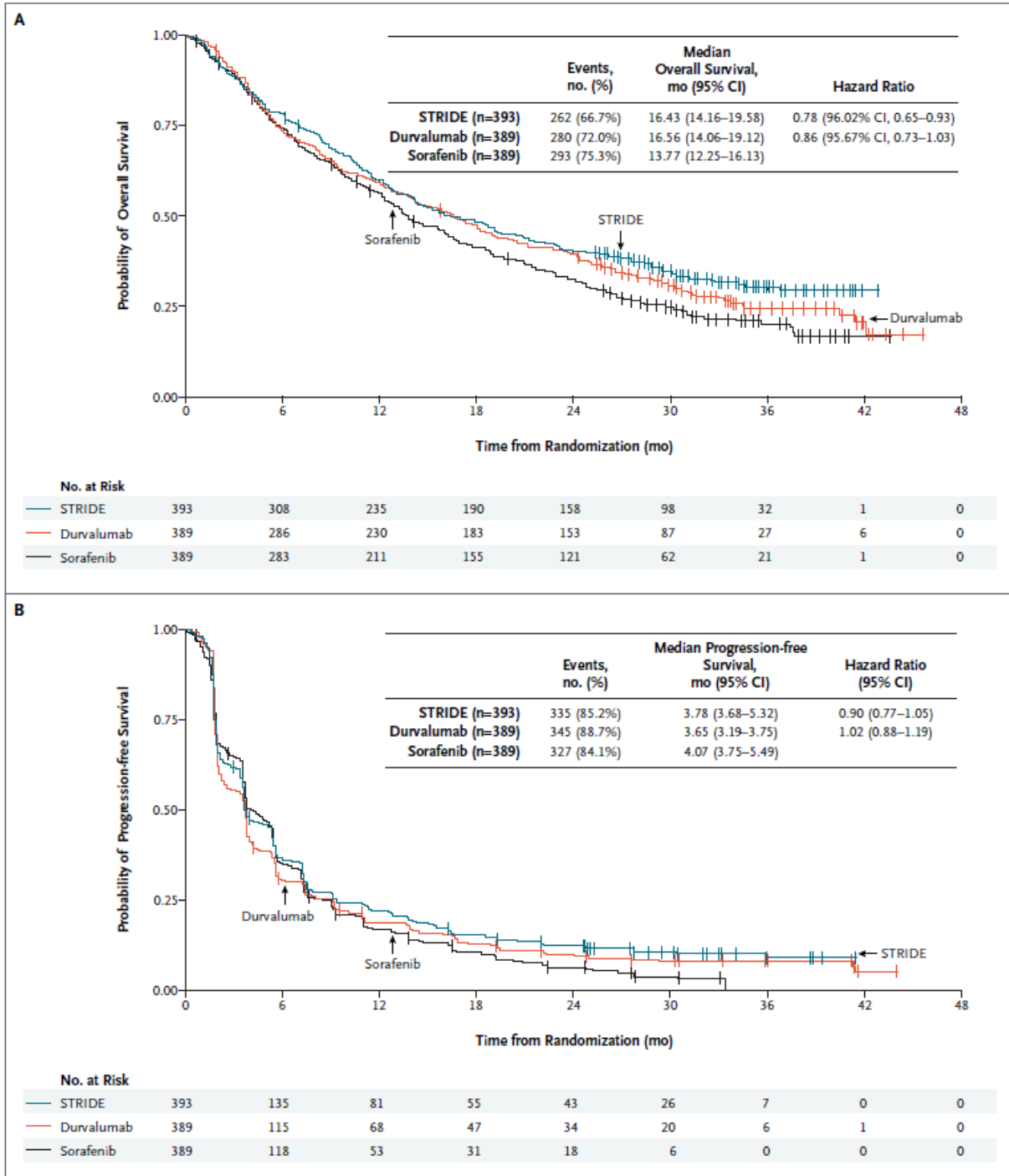
¶ None of the above.

|| The BCLC staging classification system includes stages 0 (very early), A (early), B (intermediate), C (advanced), and D (end stage).

\*\* No active viral hepatitis identified.

†† Baseline PD-L1 results were not available for patients who were randomly assigned but not treated. PD-L1 expression level was based on the tumor and immune cell positivity score method as PD-L1 positive (≥1%) or PD-L1 negative (<1%).

Figur 1 Kaplan Meierkurvor för OS och PFS, datauttag augusti 2021



Tabell 2 Behandlingsvar, datauttag augusti 2021

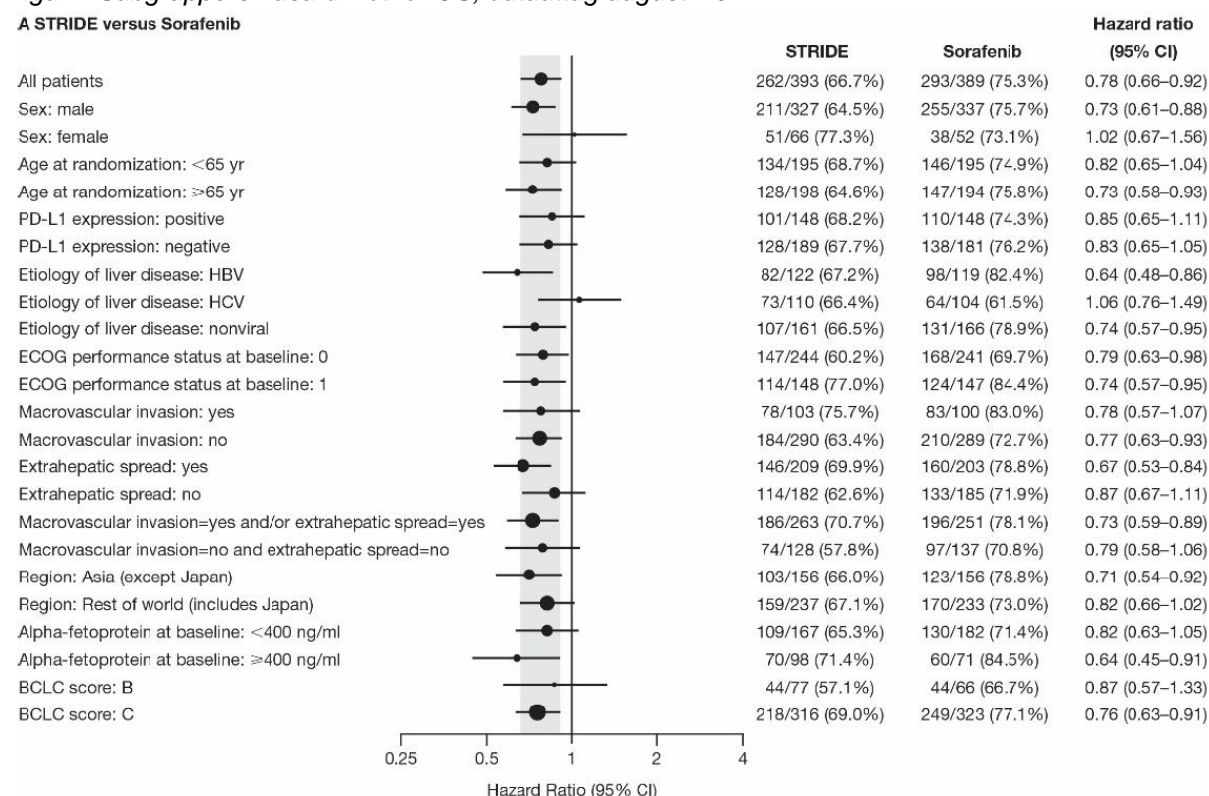
Table 2. Response Outcomes in the Intent-to-Treat Population (Confirmed).*			
Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Response — no. (%)			
Objective†	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
Complete	12 (3.1)	6 (1.5)	0
Partial	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
Stable disease — no. (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
Disease control rate — %	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Duration of response — mo‡			
Median	22.34	16.82	18.43
IQR	8.54–NR	7.43–NR	6.51–25.99
Time to response — mo			
Median	2.17	2.09	3.78
95% CI	(1.84–3.98)	(1.87–3.98)	(1.89–8.44)

\* CI denotes confidence interval, IQR interquartile range, NR not reached, ORR objective response rate, RECIST v1.1 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, and STRIDE Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab.

† Best objective response by investigator assessment using RECIST v1.1. Responses were confirmed.

‡ Time from the first documentation of a response until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment.

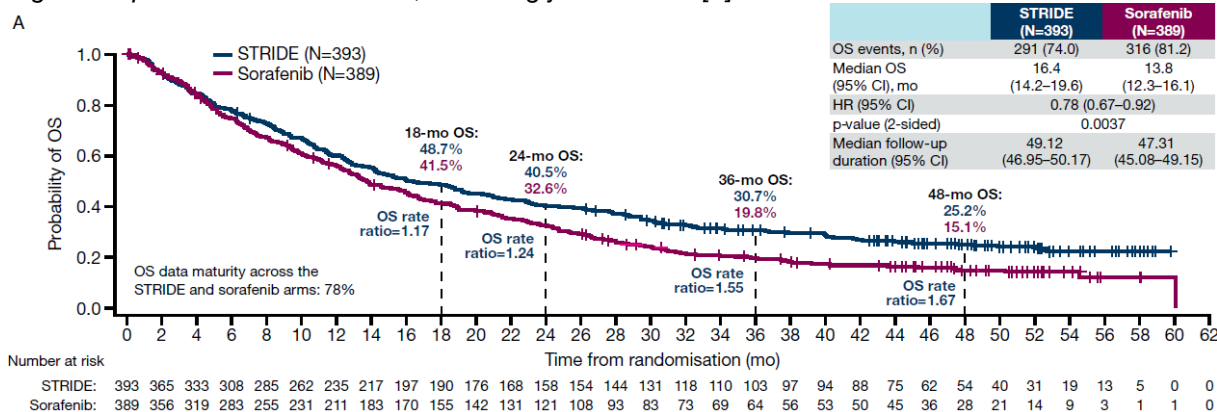
Figur 2 Subgrupper hasardkvot för OS, datauttag augusti 2021



Andra linjens anticancerbehandling fick 40,7 procent av patienterna i STRIDE-armen respektive 45,0 procent i sorafenib-armen. 7,6 procent av patienterna i STRIDE-armen behandlades en gång till med tremelimumab i kombination med durvalumab.

Efter publicering av huvudartikeln [6] från HIMALAYA-studien har ett senare datauttag gjorts (den 23 januari 2023). Baserat på detta datauttag har företaget presenterat en poster i vilken framförallt OS studerats [8]. Figur 3 visar Kaplan-Meier-kurvor för OS från detta datauttag. Jämfört med i datauttaget i augusti 2021 var i datauttaget i januari 2023 medianvärdet för STRIDE:s och sorafenibs OS väsentligen oförändrade liksom hasardkvoten och dess konfidensintervall.

Figur 3 Kaplan Meierkurvor för OS, datauttag januari 2023 [8]



### Önskade händelser [6]

Mediantiden som patienter i STRIDE-armen behandlades var 5,5 månader och i sorafenibarmen 4,1 månader. 50,5 procent av patienterna i STRIDE-armen respektive 52,4 procent av patienterna i sorafenib-armen fick biverkningar av grad tre eller fyra. Biverkningar som ledde till avbrytande av behandling skedde för 13,7 procent av patienterna i STRIDE-armen respektive för 16,8 procent av patienterna i sorafenib-armen. Biverkningar som ledde till döden skedde för 7,7 procent av patienterna i STRIDE-armen och 7,2 procent av patienterna i sorafenib-armen. Immunmedierade biverkningar som behandlades med högdos glukokortikoider skedde för 20,1 procent av patienterna i STRIDE-armen och 1,9 procent av patienterna i sorafenib-armen.

### TLV:s diskussion

STRIDE har fått indikation för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel HCC.

I studien HIMALAYA har effekt och säkerhet för behandling av icke-resektabel eller avancerad HCC utan tidigare systemisk behandling med STRIDE jämfört med sorafenib studerats.

EMA bedömde att baslinjekaraktäristika var välbalanserade mellan studiearmarna, men noterar att många av patienterna i studien hade asiatiskt ursprung och anser att alkoholkonsumtionen i studiepopulationen var lägre än i motsvarande patientpopulation i EU. EMA anser att i studien är nivån av faktorer förknippade med dålig prognos lägre än förväntat och att detta bör beaktas vid tolkning av studiens resultat. I studien inkluderades endast patienter med inga eller milda symtom relaterade till HCC eller levercirros vilket EMA inte anser avspeglar den aktuella patientpopulationen. [2, 3] TLV:s kliniska expert anser att patientkaraktäristika i studien är representativa för svenska patienter med icke-resektabel eller avancerad HCC.

TLV:s kliniska expert anser att studiens upplägg där en andra omgång med STRIDE var möjlig för vissa patienter skulle kunna vara ett behandlingsupplägg för enstaka patienter i Sverige.

I Sverige behandlas patienter i första linjen med sorafenib eller lenvatinib om atezolizumab plus bevacizumab inte är lämpligt. Enligt TLV:s kliniska expert förväntas dock likvärdig effekt av sorafenib/lenvatinib oavsett patienters lämplighet för atezolizumab plus bevacizumab.

EMA bedömer att statistiskt signifikant och kliniskt relevant effektfördel i OS visats för STRIDE jämfört med sorafenib [2]. Median PFS var inte längre för STRIDE än för sorafenib. EMA accepterar studiens resultat i PFS och skriver att studiens resultat avseende PFS

överensstämmer med vad som generellt observerats för immunoterapi, det vill säga att förbättring av PFS ofta saknas eller är liten [2].

EMA anser att biverkningarna av STRIDE är betydande, men att relativt få patienter avbryter behandlingen och att de flesta biverkningarna är kliniskt hanterbara. EMA anser att biverkningsprofilen hos STRIDE inte är väsentligt sämre än den hos sorafenib. [2] TLV:s kliniska expert anser STRIDE:s biverkningar var förväntade och att de inte skiljer sig nämnvärt från andra studier med kombinationsimmunoterapi. Experten anser vidare att grad 3 och 4 biverkningarna var jämförbara i STRIDE- och sorafenib-armen och att det var positivt att STRIDE inte gav upphov till blödningar.

Utifrån Kaplan-Meier-kurvorna från datauttaget i januari 2023 noterar TLV att STRIDE fortsatt har en effektfördel relativt sorafenib under den längre uppföljningstiden.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att behandling med STRIDE, jämfört med sorafenib, ger statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av totalöverlevnad hos vuxna patienter med icke-resektabel eller avancerad HCC utan tidigare systemisk behandling.

#### **2.4.2 Indirekt jämförelse av STRIDE mot atezolizumab plus bevacizumab**

Enligt företaget finns det inga kliniska studier som möjliggör en direkt jämförelse av STRIDE med atezolizumab plus bevacizumab. Effekt och säkerhet för atezolizumab plus bevacizumab, jämfört med sorafenib, har studerats i fas III-studien IMbrave150 [5, 9]. IMbrave150 var uppföljningstiden 15 månader mot 48 månader i HIMALAYA. Företaget har gjort indirekta jämförelser för att undersöka den relativa effekten av STRIDE jämfört med atezolizumab plus bevacizumab. För att värdera om resultaten i dessa jämförelser kan extrapoleras under en längre tidsperiod och om de är tillförlitliga vid flera tidpunkter har företaget undersökt om antagandet av proportionella hasard håller. Baserat på dessa undersökningar antar företaget att antagandet om proportionella hasarder inte förkastas för OS i HIMALAYA, OS i IMbrave150 och PFS i IMbrave150. För PFS i HIMALAYA anser företaget att det är svårt att dra konklusiva slutsatser om antagandet av proportionella hasarder varför de indirekta jämförelsernas resultat måste tolkas försiktigt.

Företagets indirekta jämförelser är förankrade MAIC<sup>6</sup>-analyser. Företaget justerade populationen från HIMALAYA enligt vissa av de inklusions och exklusionskriterier som skiljde sig från IMbrave150. Därefter justerades för skillnader i alla de baslinjekaraktäristika som identifierades som TEM:s<sup>7</sup> genom att vikta patienterna från HIMALAYA, se Tabell 3. Därefter jämfördes effektdata från HIMALAYA:s justerade population med effektdata från IMbrave150:s population.

<sup>6</sup> Matching-adjusted indirect comparisons

<sup>7</sup> Treatment effect modifiers

Tabell 3 Baslinjekaraktäristika från IMbrave150 och HIMALAYA (Reweighted är den omviktade populationen)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## OS

Efter justering av HIMALAYA:s population minskade hasardkvoten för OS för STRIDE jämfört med sorafenib, se Tabell 4. MAIC:en visade ingen signifikant skillnad i OS mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab, se Tabell 5.

Tabell 4 OS från HIMALAYA och IMbrave150

Comparison	Cohort	HR [95% CI]
STRIDE vs sorafenib	HIMALAYA original	0.77 [0.66, 0.92]
	HIMALAYA from MAIC	[-----]
Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib	Imbrave 150	[-----]

Tabell 5 OS för STRIDE från justerade HIMALAYA jämfört med OS för atezolizumab plus bevacizumab från IMbrave150

Comparison	HR [95% CI]
STRIDE vs. atezolizumab + bevacizumab	[-----]

På grund av olika uppföljningstid i studierna och för risken för icke-proportionella hasarder gjorde företaget även [-----], se Tabell 6.

Tabell 6 OS jämförelser inklusive [-----]

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Företaget har även genomfört en indirekt effektjämförelse mellan atezolizumab plus bevacizumab och STRIDE i subgruppen patienter med icke-viral etiologi. Data för atezolizumab plus bevacizumab i denna subgrupp baseras på den senast rapporterade subgruppsanalysen i IMbrave150 [5]. Denna jämförelse sker med Bucher-metodik och visar en numerär fördel för

STRIDE avseende OS. HR för OS i jämförelsen atezolizumab plus bevacizumab versus STRIDE var [-----] i företagets indirekta jämförelse.

## PFS

Prövarbedömd PFS jämfördes eftersom det studerades i HIMALAYA. I IMbrave150 beräknades median och hasardkvot för prövarbedömd PFS men Kaplan-Meier-kurvor redovisades inte. Vidare rapporterades i IMbrave150 prövarbedömd PFS endast för det primära datauttaget då medianuppföljningstiden var 8,6 månader. Resultatet av analysen var att PFS var längre för atezolizumab plus bevacizumab än för STRIDE, se Tabell 7.

Tabell 7 PFS för STRIDE från justerade HIMALAYA jämfört med PFS för atezolizumab plus bevacizumab från IMbrave150

Comparison	HR [95% CI]
STRIDE vs. atezolizumab + bevacizumab	[-----]

Hasardkvoten för PFS i jämförelsen atezolizumab plus bevacizumab mot STRIDE i subgruppen patienter med icke-viral etiologi var [-----] vilket tyder på en numerär fördel för atezolizumab plus bevacizumab i denna subgrupp.

## TLV:s diskussion

Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab för patienter med avancerad eller icke-resektabel HCC har företaget gjort indirekta jämförelser. Företaget har gjort en förankrad MAIC eftersom företaget hade tillgång till individdata från HIMALAYA men bara aggregerade data från IMbrave150. TLV bedömer att metoden för de indirekta jämförelserna är rimlig, men resultat från indirekta jämförelser innebär en högre osäkerhet än resultat från välgjorda direkt jämförande studier.

TLV har identifierat två publicerade nätverksmetaanalyser [16, 17] där läkemedel för första linjens behandling av HCC jämförs med varandra. Resultatet av båda dessa ligger i linje med företagets indirekta jämförelse mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab för effektmåttet OS.

Begränsning av HIMALAYA:s patientdata efter inklusions- och exklusionkriterier i IMbrave150 var endast möjligt för vissa kriterier, och företaget har inte redovisat hur mycket de kvarvarande skillnaderna påverkar resultaten. Vidare var uppföljningstiden i det studiematerial från IMbrave150 som företaget använder betydligt kortare än i studiematerialet från HIMALAYA. Den effektiva studiepopulationen minskade när patienterna i HIMALAYA vikades för att uppnå samstämmighet i TEM:s med IMbrave150.

För OS visade företagets indirekta jämförelse numerärt bättre effekt för atezolizumab plus bevacizumab än för STRIDE. Denna effektskillnad var inte statistiskt signifikant och [-----]. TLV bedömer att eventuell relativ effektskillnad i OS mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab är mycket osäker, särskilt [-----].

För PFS visade den indirekta jämförelsen en statistiskt signifikant bättre effekt för atezolizumab plus bevacizumab än för STRIDE. Konfidensintervallet var dock brett. I HIMALAYA var PFS prövarbedömd varför företaget jämför STRIDE:s PFS med prövarbedömd PFS för atezolizumab plus bevacizumab. Endast median och hasardkvot för prövarbedömd PFS fanns tillgängligt från IMbrave150 och detta var endast tillgängligt från det primära datauttaget där medianuppföljningstiden var 8,6 månader. Vidare var det i IMbrave150 stor skillnad mellan prövarbedömd PFS (HR 0,45 till förmån för atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib) och oberoende bedömning av PFS (HR 0,59 till förmån för atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib). TLV bedömer att effektskillnaden i PFS mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab baserat på den indirekta jämförelsen är osäker. Den hälsoekonomiska analys som företaget valt att göra för STRIDE jämfört med atezolizumab plus bevacizumab är en kostnadsjämförelse. En förutsättning för att en



kostnadsjämförelse ska kunna utgöra TLV:s hälsoekonomiska bedömning är att det är rimligt att anta jämförbar effekt för behandlingsalternativen.

**TLV:s bedömning:** Baserat på företagets MAIC bedömer TLV att behandling med STRIDE är jämförbar med atezolizumab plus bevacizumab för effektmåttet total överlevnad. För PFS antyder företagets indirekta jämförelse bättre resultat för atezolizumab plus bevacizumab. Med utgångspunkt i företagets kostnadsjämförelse samt de rådande osäkerheterna i företagets indirekta jämförelse mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab antar TLV dock jämförbar effekt mellan alternativen även avseende effektmåttet PFS.

### 2.4.3 STRIDE jämfört med lenvatinib

Effekt och säkerhet för lenvatinib jämfört med sorafenib har studerats i fas III non-inferioritetsstudien REFLECT [10], vilket visade jämförbar effekt mellan alternativen för effektmåttet OS. Företaget har indirekt jämfört STRIDE med lenvatinib med en förankrad MAIC baserad på studierna HIMALAYA och REFLECT vilka båda hade sorafenib som jämförelsealternativ. Företaget justerade populationen från HIMALAYA enligt skillnader i inklusions- och exklusionskriterier som identifieras. Därefter justerades när det var möjligt för skillnader i de baslinjekaraktäristika som identifierades som TEM:s genom att vikta patienterna från HIMALAYA.

Hasardkvoten för OS för STRIDE jämfört med sorafenib efter justeringar av HIMALAYA:s population blev [-----]. Detta ska jämföras med hasardkvoten för lenvatinib jämfört med sorafenib i REFLECT som var 0,92 (95 % KI 0,79–1,06). Baserat på detta beräknades hasardkvoten för OS för STRIDE jämfört med lenvatinib till [-----].

Gällande PFS fanns det skillnader i dess definition i HIMALAYA och REFLECT. Hasardkvoten för PFS för STRIDE jämfört med sorafenib efter justeringar av HIMALAYA:s population blev [-----]. Detta ska jämföras med hasardkvoten för lenvatinib jämfört med sorafenib i REFLECT som var 0,65 (95% KI 0,56–0,77). Baserat på detta beräknades hasardkvoten för PFS för STRIDE jämfört med lenvatinib till [-----] vilket antyder signifikant bättre effekt av STRIDE på PFS.

### TLV:s diskussion

Primärt effektmått i REFLECT var OS och ett fördefinierat krav för non-inferiority i OS var förspecificerat och uppfylldes [10]. PFS var ett sekundärt effektmått i REFLECT och i lenvatinib-armen var median PFS 7,4 månader att jämföra med sorafenib-armens 3,7 månader (HR 0,66 95 % KI 0,57–0,77) [10]. I nationella vårdprogrammet för levercellscancer står att lenvatinib har visat liknande effekt som sorafenib [1]. Enligt TLV:s kliniska expert anses effekten av behandling med sorafenib och lenvatinib likvärdig.

I avsaknad av direkt jämförande studier av STRIDE jämfört med lenvatinib har företaget gjort en förankrad MAIC baserad på HIMALAYA och REFLECT, vilka båda hade sorafenib som jämförelsealternativ. Denna visar en hasardkvot för STRIDE mot lenvatinib för OS [---] som ligger i nivå med hasardkvoten för STRIDE mot sorafenib i HIMALAYA (0,78). Baserat på detta bedömer TLV att det är rimligt att utgå från sorafenibs OS-data i HIMALAYA i stället för att tillämpa företagets MAIC. För effektmåttet PFS bedömer dock TLV att behandling med lenvatinib resulterar i längre PFS jämfört med STRIDE i linje med företagets indirekta jämförelse.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer det som rimligt att göra den hälsoekonomiska analysen av STRIDE jämfört med lenvatinib baserat på jämförbar effekt i OS för lenvatinib och sorafenib, vilket är förenligt med resultatet av studien REFLECT.

TLV bedömer det som rimligt att göra den hälsoekonomiska analysen av STRIDE jämfört med lenvatinib baserat på längre PFS för lenvatinib än för sorafenib. Detta eftersom studien REFLECT jämförde lenvatinib och sorafenib mot varandra och lenvatinib hade längre PFS än sorafenib.

## 3 Hälsoekonomi

Behandling med STRIDE jämförs med sorafenib<sup>8</sup>, Lenvima respektive Tecentriq + bevacizumab<sup>9</sup>.

### *Sorafenib och Lenvima som jämförelsealternativ*

För jämförelsen med sorafenib och Lenvima redovisar företaget en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys. Den hälsoekonomiska modellen är en partitioned survival-modell med tre hälsotillstånd; progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död.

I den hälsoekonomiska modellen startar alla patienter i det progressionsfria tillståndet och kan sedan stanna kvar i samma tillstånd eller förflyttas till progredierad sjukdom eller död. Patienter som är progressionsfria kan erhålla behandling med STRIDE eller något av jämförelsealternativen eller vara utan läkemedelsbehandling. Även patienter som har progredierat kan erhålla läkemedelsbehandling eller stå utan läkemedelsbehandling. Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 63 år. Tidshorisonten är 35 år och längden på en cykel är 1 vecka. Kostnader och effekt diskonteras med tre procent årligen.

### *Tecentriq plus bevacizumab som jämförelsealternativ*

För patienter vilkas HCC har icke-viral etiologi redovisar företaget en analys där STRIDE jämförs med Tecentriq plus bevacizumab. Analysen utgörs av en kostnadsnyttoanalys med samma typ av modell som i jämförelsen med sorafenib respektive Lenvima. I avsnitt 4.1.2 presenteras resultatet av företagens jämförelse mot Tecentriq plus bevacizumab för patienter vars HCC har icke-viral etiologi.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagens hälsoekonomiska modell avseende jämförelsen mellan STRIDE och sorafenib respektive Lenvima är rimlig som helhet då den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen.

TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen av STRIDE jämfört med Tecentriq plus bevacizumab bör genomföras för hela patientgruppen oavsett etiologi (se avsnitt 2.3.2). På TLV:s förfrågan har företaget redovisat en jämförelse mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab för patienter med HCC oavsett etiologi. TLV bedömer att det är rimligt att anta jämförbar effekt mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab och gör därför en kostnadsjämförelse. Antagandet om jämförbar effekt är dock osäkert.

## 3.1 Effektmått

### 3.1.1 Klinisk effekt

I företagens hälsoekonomiska modell baseras OS och PFS för STRIDE och sorafenib på studien HIMALAYA. Effekten av Lenvima baseras på företagens MAIC (se avsnitt 2.4.3). Eftersom modellens tidshorisont överstiger tiden det finns studiedata har företaget använt sig av extrapolering för att skatta effekten över tid. Flertalet parametriska fördelningar<sup>10</sup> har anpassats till de observerade KM-estimatet.

### Total överlevnad

I företagens grundscenario extrapoleras OS för STRIDE med fördelningen [-----]. Fördelningen [-----] används för att extrapolera OS för sorafenib. Enligt företaget baseras valet av extrapoleringsfördelning på en sammanvägning av god statistisk passform till KM-

<sup>8</sup> Läkemedel innehållande sorafenib ingår i periodens vara-systemet.

<sup>9</sup> Läkemedel innehållande bevacizumab är biologiska läkemedel och det finns flera biosimilarer.

<sup>10</sup> Exponential, Weibull, log-normal, log-logistisk, Gompertz, generaliserad gamma gamma, Hazard 1 knut, Hazard 2 knutar, Hazard 3 knutar, Odds 1 knut, Odds 2 knutar, Odds 3 knutar, Normal 1 knut, Normal 2 knutar och Normal 3 knutar

estimat mätt med AIC och BIC, god visuell passform och klinisk rimlighetsbedömning. I Figur 4 presenteras OS-kurvor i företagets grundscenario.

För att skatta OS-kurvan för Lenvima använder företaget en konstant hasardkvot om [---] ([-----]) som appliceras på STRIDE-kurvan (se Figur 4). Hasardkvoten hämtas från företagets indirekta jämförelse.

Figur 4. KM-estimat och extrapolerade OS-kurvor i företagets grundscenario

*Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)*

### **Progressionsfri överlevnad**

Företaget modellerar PFS med fördelningen [-----] för STRIDE och med fördelningen [-----] för sorafenib. Valet av fördelning grundas på god statistisk passform till KM-estimaterna mätt med AIC och BIC och god visuell passform. För att modellera PFS för Lenvima applicerar företaget en konstant hasardkvot om [---] ([-----]) på PFS-kurvan för STRIDE.

Figur 5. KM-estimat och extrapolerade PFS-kurvor i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### **TLV:s diskussion**

#### *Total överlevnad i jämförelsen mellan STRIDE och sorafenib*

Företagets modellering av OS för STRIDE innebär att cirka [---] procent av patienterna är vid liv år 10 och cirka [---] procent är vid liv år 20 samt att det i princip hela tidshorisonten finns en bibehållen effektfördel för STRIDE. TLV bedömer att det finns osäkerheter i företagets modellering av OS och väljer att justera extrapoleringen av OS. Detta beskrivs i styckena nedan.

I TLV:s grundscenario extrapoleras OS med fördelningen Hazard 1 knut i båda behandlingsarmarna. Det innebär att en lägre andel patienter överlever över tid jämfört med företagets extrapolering. TLV har rådfrågat klinisk expert om överlevnaden bland patienter som i första linjen behandlats med sorafenib i Sverige. TLV:s expert uppskattar en lägre överlevnad än vad som visats i HIMALAYA, men andelen skulle kunna vara något högre hos patienter som har mer överensstämmande karaktäristika som i HIMALAYA. TLV väljer trots det att extrapolera OS med en fördelning som innebär att överlevnad i jämförelsearmen stämmer överens med KM-estimatet för jämförelsearmen i studien. Vid år 10 är skattning av OS i linje med expertens uppskattning, cirka 0–3 procent. TLV presenterar känslighetsanalyser där OS extrapoleras med andra fördelningar samt presenterar en känslighetsanalys där tidshorisonten är förkortad till tio år.

I företagets och TLV:s extrapolering av OS har STRIDE en effektfördel jämfört med sorafenib efter uppföljningstiden i HIMALAYA. Företaget har visat att risken att dö i STRIDE- respektive sorafenib-armen skiljer sig under den senare tiden av uppföljningstiden, vilket visar på att det kan finnas en effektfördel efter uppföljningstiden under lång tid. Företaget hänvisar till flera studier, däribland en systematisk översiktsstudie av Lin et al (2022) som sammanställt OS-data från 13 kliniska studier med immunterapi vid cancerformerna icke-småcellig lungcancer, malignt melanom och urotelialcancer [18]. Studien visar att det finns en skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med immunterapi jämfört med kemoterapi i upp till 60 månader samt att studierna visar stöd för långtidsöverlevnad. TLV:s kliniska expert anger att det är rimligt att förvänta sig att behandling med STRIDE vid HCC kan resultera i långtidsöverlevnad för en andel patienter. Baserat på TLV:s kliniska experts utlåtande samt

sammanställningen av studier som företaget presenterat bedömer TLV att det kan vara rimligt att anta att en viss andel patienter blir långtidsöverlevare i STRIDE-armen.

TLV bedömer att det är rimligt att anta att den relativa effektfördelen avtar successivt över tid och antar därför att den relativa effektfördelen av STRIDE jämfört med sorafenib börjar avta successivt vid år 6. Vid år 8 antas risken att dö vara samma i båda behandlingsarmarna (HR=1). Vid dessa tidpunkter är det endast en liten andel patienter som fortfarande är progressionsfria och som står på behandling enligt extrapolerade PFS- och TTD-kurvor (TTD, tid på behandling). Cirka 97 procent har progredierat år 6 och cirka 2 procent står då på behandling med STRIDE. Vid år 8 har cirka 98 procent progredierat och cirka 1 procent står på behandling. Det är svårt att avgöra vid vilka tidpunkter effektfördelen för STRIDE bör justeras och antagandet är därför behäftat med hög osäkerhet. TLV presenterar känslighetsanalyser för att visa hur resultatet påverkas av andra antaganden.

#### *Progressionsfri överlevnad i jämförelsen mellan STRIDE och sorafenib*

Företagets modellering av PFS innebär att risken att progrediera är [-----] för patienter som behandlas med STRIDE jämfört med sorafenib under en lång tid. TLV bedömer att både andelen patienter som är progressionsfria över tid och den effektfördel som antas av företaget kan vara överskattad.

Företagets modellering av PFS och behandlingens längden (TTD-kurvan, se mer i avsnitt 3.2.1) för STRIDE innebär också att efter en tid är andelen patienter som är progressionsfria [-----]. TLV justerar ned den extrapolerade PFS-kurvan för STRIDE genom att anta att risken att progrediera är samma i båda behandlingsarmarna vid 35 månader, vilket sammanfaller med tidpunkten då STRIDE:s KM-kurva för PFS och KM-kurva för TTD går ihop (se Figur 10).

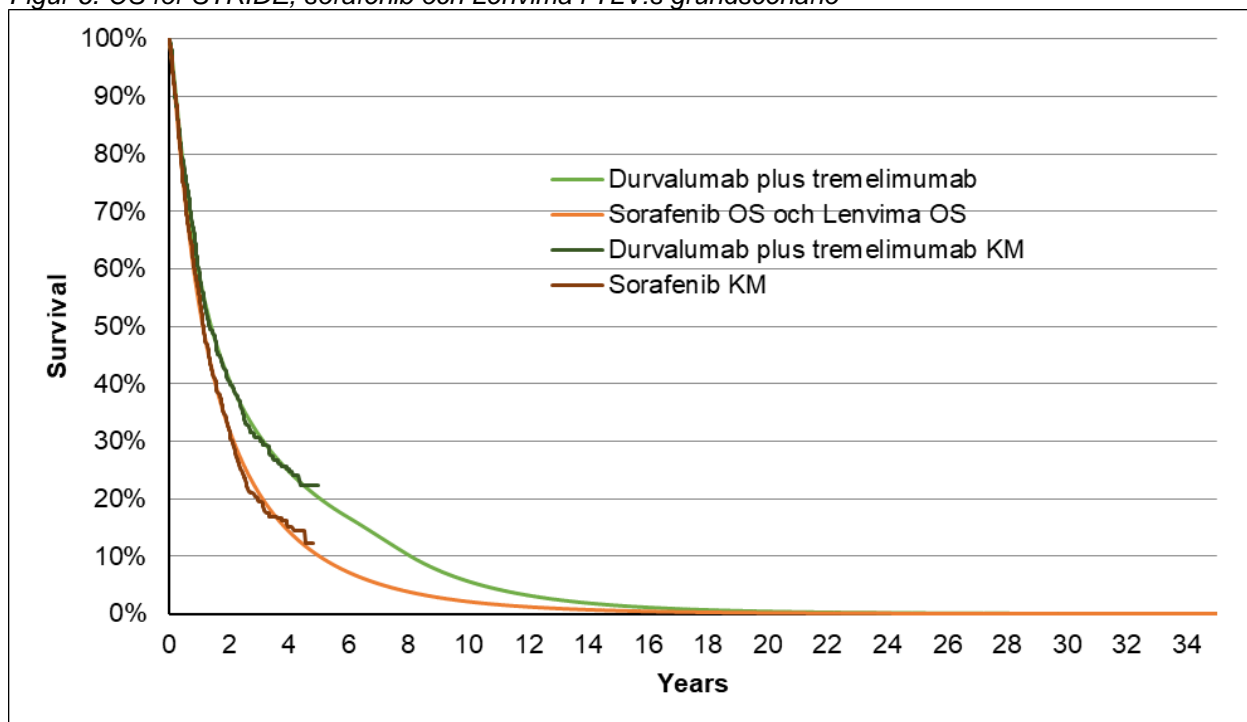
#### *Total överlevnad och progressionsfri överlevnad i jämförelsen mellan STRIDE och Lenvima*

TLV anser att det finns osäkerheter i företagets modellering av OS och PFS för Lenvima. Företagets modellering innebär att både OS och PFS är [-----] för Lenvima jämfört med sorafenib, vilket inte stämmer överens med studien REFLECT, nationella vårdprogrammet och utlåtande från TLV:s kliniska expert (se avsnitt 2.4.3).

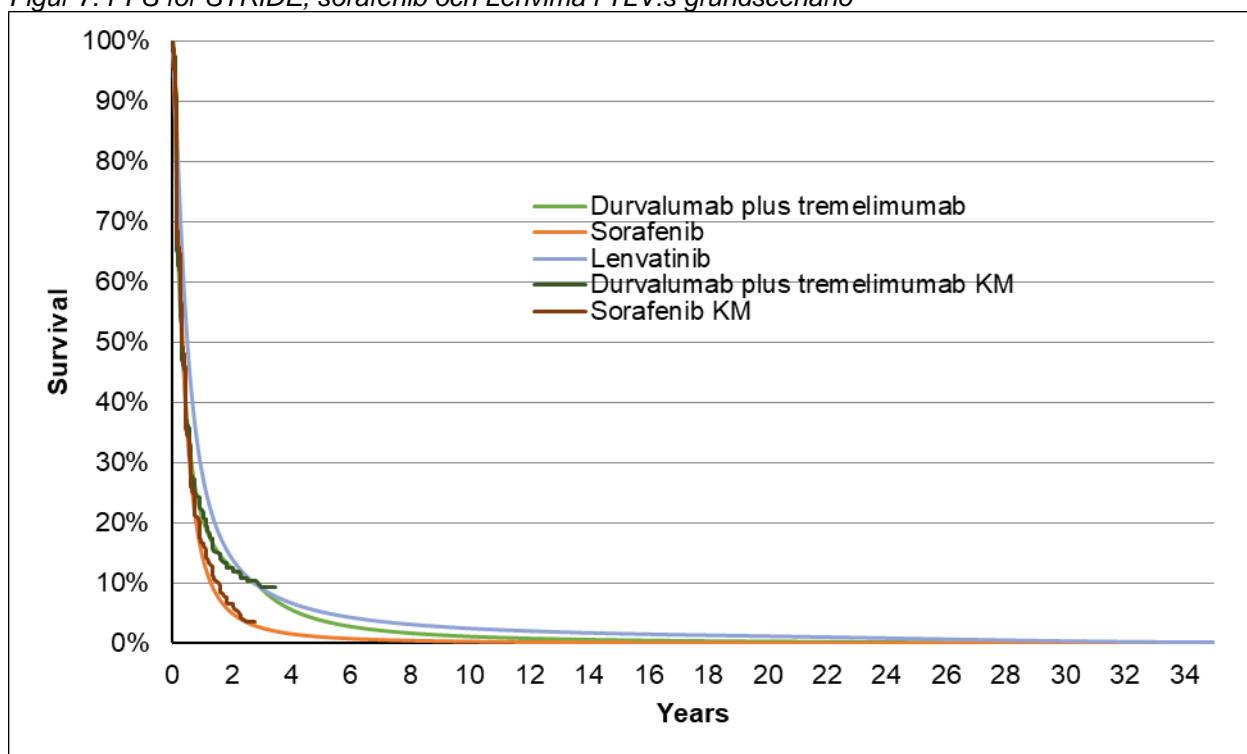
TLV bedömer att det är rimligt att utgå från jämförbar effekt mellan Lenvima och sorafenib avseende OS. I TLV:s grundscenario antas OS för Lenvima vara samma som den extrapolerade OS-kurvan för sorafenib, se Figur 6. Avseende PFS anser TLV att det är rimligt att anta att effekten av Lenvima är bättre än den för sorafenib. I TLV:s analys extrapoleras därför PFS-kurvan för Lenvima genom att applicera en konstant hasardkvot om 0,66 (från studien REFLECT [10]) på den extrapolerade kurvan för sorafenib.

Även med ovan nämnda justeringar av OS och PFS för Lenvima bedömer TLV att det finns osäkerheter med extrapoleringen då data baseras på studien REFLECT. TLV bedömer dock att de genomförda justeringarna gör att OS och PFS stämmer bättre överens med studien REFLECT, nationellt vårdprogram och TLV:s experts utlåtande om effekten av Lenvima i relation till effekten av sorafenib.

Figur 6. OS för STRIDE, sorafenib och Lenvima i TLV:s grundscenario



Figur 7. PFS för STRIDE, sorafenib och Lenvima i TLV:s grundscenario



**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets modellering av OS och PFS är osäkra. TLV väljer att modellera OS för STRIDE och sorafenib med fördelningen Hazard 1 knut samt antar att effektfördelen för STRIDE avseende OS avtar successivt mellan år 6 och 8. Vid år 8 antas mortalitetsrisken vara samma (HR=1) i behandlingsarmarna. PFS för STRIDE justeras genom att anta att risken att progrediera är samma i båda behandlingsarmarna efter månad 35.

TLV bedömer att det är rimligt att anta jämförbar effekt i OS mellan Lenvima och sorafenib samt att anta att Lenvima har bättre effekt i PFS jämfört med sorafenib. I TLV:s grundscenario

justeras OS-kurvan för Lenvima till att vara samma som den extrapolerade OS-kurvan för sorafenib. PFS-kurvan för Lenvima extrapoleras genom att applicera en konstant hasardkvot om 0,66 på den extrapolerade PFS-kurvan för sorafenib.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data över hälsorelaterad livskvalitet inhämtades i HIMALAYA med EQ-5D-5L. Den svenska tariffen av Burström et al [11] har använts för att översätta dessa mätningar till livskvalitetsvikter. Livskvalitetsvikterna i modellen är justerade för ålder och kön enligt metoden som presenteras i Ara and Brazier [12]. Eftersom HIMALAYA-studien endast innefattar data för patienter behandlade med STRIDE eller sorafenib har företaget gjort antaganden om livskvaliteten hos patienter som behandlas med Lenvima. Företaget utgår från att livskvaliteten är samma för patienter behandlade med Lenvima som sorafenib.

I företagets analys antas livskvaliteten vara olika i behandlingsarmarna. Livskvaliteten antas även [-----] beroende på om patienterna [-----]. I Tabell 8 presenteras livskvalitetsvikterna i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 8. Livskvalitetsvikter i företagets grundscenario

	Progressionsfri överlevnad [-----]	Progressionsfri överlevnad [-----]	Progredierad sjukdom [-----]	Progredierad sjukdom [-----]
STRIDE	[---]	[---]	[---]	[---]
Sorafenib och Lenvima	[---]	[---]	[---]	[---]

### TLV:s diskussion

Det finns osäkerheter med livskvalitetsvikterna som företaget använder i sin analys. EMA anser att patientrapporterade utfallsdata inte är kliniskt relevanta, bland annat på grund av studiens öppna design [2]. TLV noterar även att livskvalitetsvikterna i samtliga tillstånd i båda behandlingsarmarna är högre än livskvaliteten i normalbefolkningen för motsvarande ålder och könsfördelning<sup>11</sup>. På TLV:s förfrågan har företaget redovisat livskvalitetsvikter baserat på data som är omvandlad till EQ-5D-3L och med tariffen av Dolan [13].

TLV har övervägt att använda livskvalitetsvikter från NICE utvärdering av Lenvima [14]. Livskvalitetsvikten i NICE utvärdering av Lenvima är 0,745 i progressionsfritt tillstånd och 0,678 i det progredierade tillståndet. TLV anser att livskvalitetsvikterna från den kliniska studien förefaller något höga, men huruvida livskvalitetsvikterna som användes av NICE är mer rimliga att använda är svårt att avgöra. TLV väljer att tillämpa livskvalitetsvikter från HIMALAYA då de är inhämtade genom den kliniska studien. TLV använder livskvalitetsvikter som har omvandlats till EQ-5D-3L i kombination med tariffen från Dolan. Dessutom tillämpar TLV tillståndsspecifika livskvalitetsvikter. I TLV:s analys är livskvalitetsvikterna 0,814 i det progressionsfria tillståndet och 0,788 i det progredierade tillståndet. TLV visar i känslighetsanalys hur resultatet påverkas av att använda samma livskvalitetsvikter som användes i NICE utvärdering av Lenvima.

Utöver ovan nämnda skillnader mellan företagets och TLV:s antaganden om livskvalitet har företaget framfört att livskvalitetsvikterna i TLV:s grundscenario bör vara olika mellan behandlingsarmarna i det progressionsfria tillståndet. Det grundar sig dels i att livskvaliteten i studien var [-----] för patienter som behandlades med STRIDE, dels på grund av att biverkningar av graden 3 eller högre var vanligare bland patienterna som behandlades med sorafenib i studien. Till följd av att EMA anser att patientrapporterade utfallsdata inte är kliniskt relevanta samt att skillnaden i allvarliga biverkningar är mycket liten mellan

<sup>11</sup> Ara, R. and J.E. Brazier, Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value in Health, 2010. 13(5): p. 509-518.



STRIDE och sorafenib [2] bedömer TLV att det är rimligt att i den hälsoekonomiska analysen utgå från samma livskvalitet i båda behandlingsarmarna. Detta är även i enlighet med TLV:s praxis. TLV gör en känslighetsanalys där avdrag för biverkningar tillämpas.

**TLV:s bedömning:** TLV justerar livskvalitetsvikterna som företaget använder i sin analys. TLV:s livskvalitetsvikter baseras på data från HIMALAYA som har omvandlats till EQ-5D-3L i kombination med tariffen från Dolan.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

#### *Dosering och läkemedelskostnader*

Rekommenderad dos av Imjudo är 300 mg som en engångsdos administrerad i kombination med Imfinzi 1 500 mg i cykel 1 under dag 1, följt av Imfinzi var fjärde vecka som monoterapi. Behandlingen fortsätter fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Den rekommenderade dosen sorafenib är 400 mg (två tabletter à 200 mg) två gånger dagligen. Behandlingen fortsätter så länge klinisk nytta erhålls eller tills oacceptabla biverkningar uppträder.

Den rekommenderade dosen av Lenvima är 12 mg för patienter som väger över 60 kilo och 8 mg för patienter som väger under 60 kg. Företaget räknar på dosen 10,7 mg per dag baserat på en studie [10] där 68 procent av patienterna vägde över 60 kg och 32 procent vägde under 60 kg.

I Tabell 9 presenteras läkemedelskostnaden för respektive behandling. Företaget tar hänsyn till att följsamheten till behandling med Imfinzi och sorafenib inte är 100 procent och tillämpar en relativ dosintensitet (RDI) från HIMALAYA-studien. Angivna priser för Imfinzi och Imjudo kommer från apoteket.se. Priser för sorafenib har företaget hämtat från periodens vara-listan under september månad 2023 och priset för Lenvima kommer från TLV:s pris- och beslutsdatabas.

Tabell 9. Pris och läkemedelskostnader i företagets analys

	Styrka (förpackningsstorlek)	Pris per förpackning	RDI	Dosering	Kostnad per administreringstillfälle	Kostnad per 4 veckor
Imfinzi	50 mg/ml; 2,4 ml (1 vial)	7 085 kr	98%	1 500 mg var fjärde vecka	86 526 kr	86 526 kr
	50 mg/ml; 10 ml (1 vial)	29 487 kr	98%	1 500 mg var fjärde vecka	86 426 kr	86 426 kr
Imjudo	300 mg (1 vial)	251 526,50 kr	100%	300 mg som en engångsdos	251 527 kr*	-
Sorafenib	200 mg (per tablett) (112 tabletter)	26 579 kr	78%	400 mg två gånger dagligen	372 kr	20 811 kr
Lenvima	4 mg (per tablett) (30 tabletter)	16 180,61 kr	100%	12 mg per dag	1 618 kr	45 306 kr
				8 mg per dag	1 079 kr	30 204 kr
				10,7 mg per dag**	1 443 kr	40 398 kr

\*Imjudo ges som en engångsdos. Kostnaden som presenteras i tabellen är kostnaden för en engångsdos

\*\*Företaget räknar på dosen 10,7 mg per dag.

#### *Behandlingslängd*

Företaget extrapolerar behandlingslängden utifrån tid till behandlingsavbrott (Time to treatment discontinuation, TTD) från HIMALAYA-studien (se Figur 8). Fördelningen [-----] används för att extrapolera behandlingslängden med STRIDE och fördelningen [-----] används för sorafenib. I båda behandlingsarmarna antas patienter kunna stå kvar på behandling efter progression. Behandling med Lenvima antas [-----].

Figur 8. KM-estimat och extrapolerade TTD-kurvor i företagets grundscenario

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

#### Administreringskostnader

Företaget inkluderar en administreringskostnad för intravenösa läkemedel. Om två läkemedel administreras vid samma tillfälle inkluderas enbart kostnaden för en intravenös administrering. Kostnaden för intravenös administrering är 6 448 kronor i företagets analys och baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2023 [15].

#### Efterföljande behandling

Val av efterföljande behandling och hur stor andel patienter som får respektive behandling baseras på studien HIMALAYA, se Tabell 10. Även behandlingens längden för respektive efterföljande behandling baseras på HIMALAYA. Företaget antar att efterföljande behandling efter Lenvima är samma som efterföljande behandling efter sorafenib. Administreringskostnader i efterföljande behandlingslinje inkluderas i båda behandlingsarmarna.

Tabell 10. Fördelning mellan efterföljande behandlingar i företagets analys

	STRIDE	Sorafenib och Lenvima
Tecentriq (atezolizumab)	[---] %	[---] %
Opdivo (nivolumab)	[---] %	[---] %
Keytruda (pembrolizumab)	[---] %	[---] %
Kapcitabine	[---] %	[---] %
Fluorouracil	[---] %	[---] %
Oxaliplatin	[---] %	[---] %
Cabometyx (kabozantinib)	[---] %	[---] %
Lenvima	[---] %	[---] %
Stivarga	[---] %	[---] %

Sorafenib	[---] %	[---] %
Bevacizumab	[---] %	[---] %
Cyramza (ramucirumab)	[---] %	[---] %

### Resursutnyttjande - kostnader för vårdbesök och monitorering

Den sammanlagda kostnaden för vårdbesök och monitorering är [-----] för patienter som behandlas med STRIDE jämfört med patienter som behandlas med något av de andra jämförelsealternativen, se Tabell 11. Avseende sorafenib och Lenvima utgår företaget från NICE utvärdering av Lenvima [14] för att uppskatta resursutnyttjandet.

Tabell 11. Kostnader för vårdbesök och monitorering (kr per vecka)

	STRIDE	Sorafenib och Lenvima
Progressionsfri	[-----] kr	[-----] kr
Progredierad sjukdom	[-----] kr	[-----] kr

### 3.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget antar en engångskostnad om 87 203,10 kronor i livets slutskede oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Tecentriq (dnr 2440/2019). Företaget har inflationsjusterat kostnaden till att motsvara prisnivån 2023. Därtill inkluderas kostnader för biverkningar. Dessa har en mindre påverkan på resultatet och presenteras därför inte i detalj.

### TLV:s diskussion

#### Pris på sorafenib

Sorafenib ingår i periodens vara-systemet. TLV justerar priset på sorafenib till genomsnittligt försäljningspris för den produkt som är periodens vara<sup>12</sup> under tre månader. Det genomsnittliga priset av periodens vara under månaderna oktober, november och december är 24 029 kronor<sup>13</sup>. Skulle TLV utgå från det genomsnittliga priset av periodens vara under månaderna december, januari och februari blir det genomsnittliga priset 21 171 kronor. Detta har endast en liten påverkan på resultatet.

#### Dosering och RDI för Lenvima

TLV:s kliniska expert anger att patienter till följd av biverkningar kan behöva justera sin dos till den lägre dosen. Företaget antar att RDI för Lenvima är 100 procent. TLV justerar detta antagande och antar att RDI för Lenvima är 88 procent baserat på studien REFLECT [10].

#### Behandlingslängd

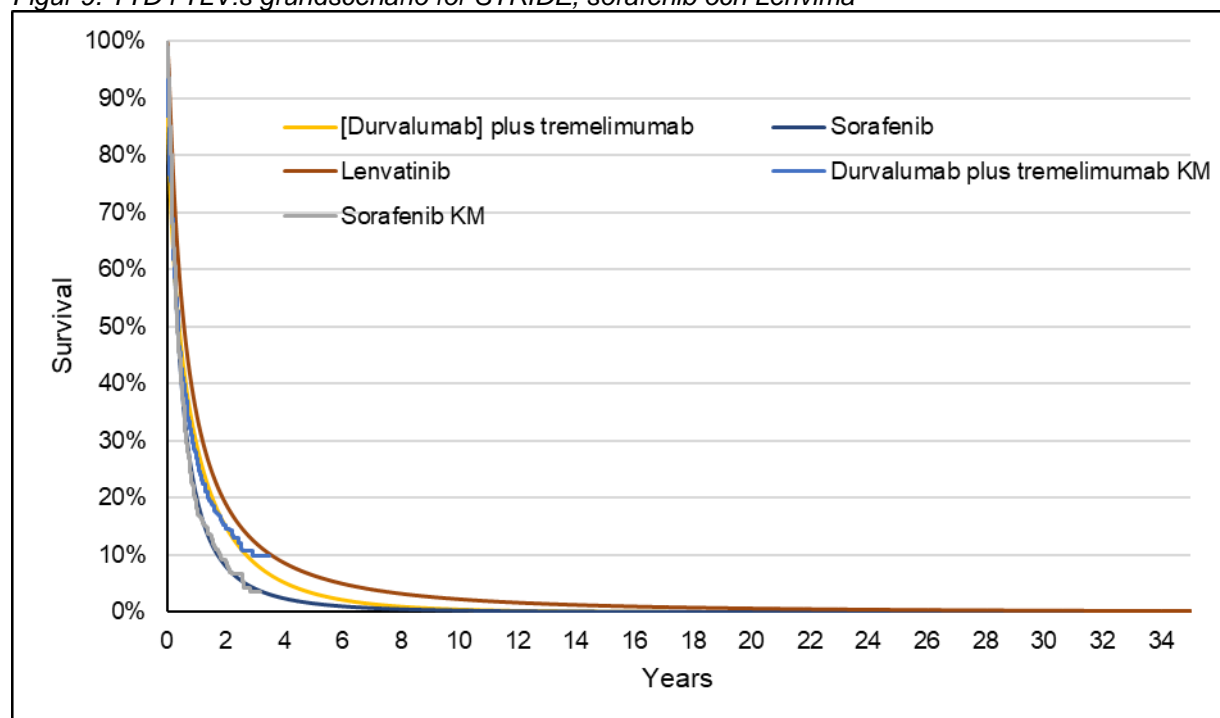
TLV:s kliniska expert uppger att behandling med sorafenib och Lenvima i undantagsfall kan pågå efter progression. Vid behandling med immunterapi är det enligt experten vanligt att fortsätta med behandlingen efter första evalueringen då lätt progress initialt kan förväntas. För andra tumörgrupper förekommer det, enligt experten, att man återintroducerar kombinationen CTLA4-antikropp och PD1-antikropp om kombinationen bedöms ha gett klinisk nytta. Expertens uppger att det i enstaka fall kan tänkas bli ett behandlingsupplägg även för STRIDE. Likt företaget väljer TLV att utgå från att behandling med STRIDE samt behandling med sorafenib kan pågå efter progression i enlighet med studien HIMALAYA. Till skillnad från företaget antar TLV att en viss andel (7,6 procent) får ytterligare en dos med Imjudo i kombination med Imfinzi efter progression, vilket är i enlighet med den kliniska studien HIMALAYA.

<sup>12</sup> TLV utgår från den första publicerade listan av periodens vara. Det innebär att TLV inte tar inte hänsyn till eventuella ändringar av periodens vara under de aktuella månaderna.

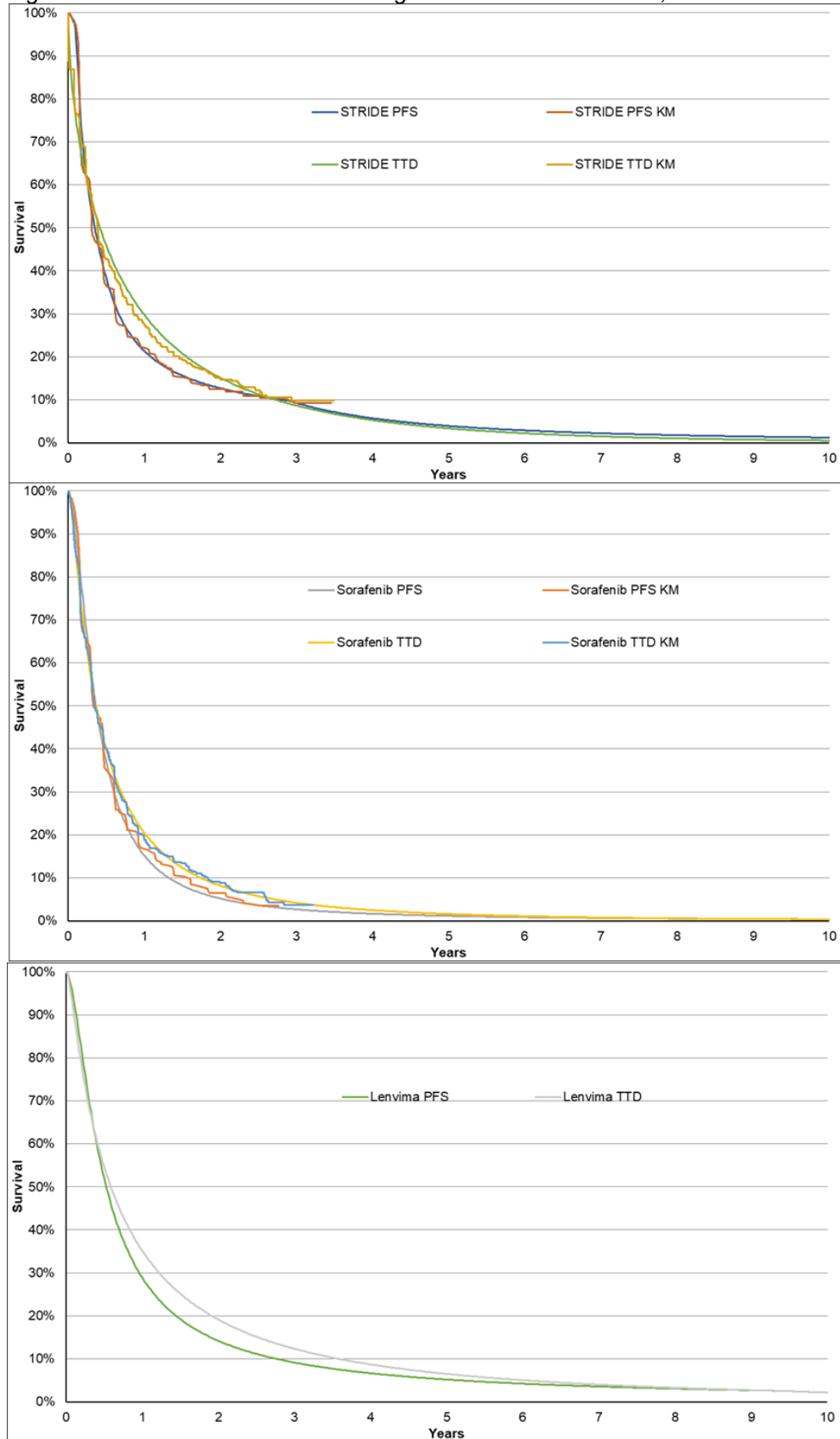
<sup>13</sup> Genomsnittligt pris av sorafenibs periodens vara-pris för månaderna april 2023-december 2023 är 23 117 kronor.

TLV antar även att behandling med Lenvima kan pågå efter progression. Detta antagande görs för att analyserna ska vara konsekventa med varandra. TLV saknar TTD-kurva för Lenvima och antar att förhållandet mellan Lenvimas och sorafenibs PFS (HR 0,66) kan appliceras på behandlingens längden. För att extrapolera TTD-kurvan för Lenvima applicerar TLV en konstant hasardkvot om 0,66 på sorafenibs extrapolerade TTD-kurva. I Figur 9 presenteras TTD-kurvorna i TLV:s grundscenario och i Figur 10 presenteras TTD-kurvor och PFS-kurvor för STRIDE, sorafenib respektive Lenvima i separata figurer.

Figur 9. TTD i TLV:s grundscenario för STRIDE, sorafenib och Lenvima



Figur 10. TTD och PFS-kurvor i TLV:s grundscenario för STRIDE, sorafenib och Lenvima



### *Efterföljande behandling*

Företaget antar att [-----] som progredierar får efterföljande behandling. I studien HIMALAYA fick drygt 40 procent<sup>14</sup> av patienterna efterföljande behandling. Enligt TLV:s expert får mellan 30 – 50 procent av patienterna i Sverige efterföljande behandling. Enligt experten saknas det idag etablerad behandling efter första linjens behandling med Tecentriq plus bevacizumab men enligt experten används sorafenib eller Lenvima. Experten uppskattar att samma behandlingsalternativ kan bli aktuella efter behandling med STRIDE i första linjen men att även Tecentriq plus bevacizumab skulle kunna övervägas. För patienter som i första linjen behandlats med sorafenib eller Lenvima är Stivarga (regorafenib) eller Cabometyx (kabozantinib) rekommenderat som efterföljande behandling enligt TLV:s expert. Enstaka patienter som har högt AFP kan komma ifråga för behandling med Cyramza (ramucirumab) efter första linjens behandling med sorafenib, Lenvima eller Tecentriq plus bevacizumab.

### *Kostnader för vårdbesök och monitorering*

Företaget anger att resursbehovet skiljer sig mellan patienter som behandlas med STRIDE och patienter som behandlas med sorafenib eller Lenvima. TLV bedömer att företaget inte tydligt motiverat varför behovet av vårdbesök skiljer sig mellan behandlingsarmarna. TLV:s kliniska expert anger att behovet av vårdbesök och monitorering i grunden är samma oavsett vilken behandling patienten får. TLV bedömer att företagets antagande är osäkert och väljer därför att utgå från att kostnader för vårdbesök och monitorering för patienter som behandlas med sorafenib eller Lenvima är samma som för patienter som behandlas med STRIDE.

**TLV:s bedömning:** I den kliniska studien HIMALAYA fick en liten andel patienter en till dos av Imjudo efter progression. I TLV:s analys antas en liten andel få en till dos av Imjudo i kombination men Imfinzi.

TLV justerar priset på sorafenib till det genomsnittliga priset av periodens vara under de tre månaderna oktober, november och december.

TLV antar att RDI för Lenvima är 88 procent och att behandling med Lenvima kan pågå efter progression, vilket är samma antagande som görs för STRIDE och sorafenib.

TLV antar att 40 procent av patienterna får efterföljande behandling. Efter behandling med STRIDE antas hälften av patienterna få sorafenib och hälften av patienterna antas få Lenvima. Patienter som behandlats med sorafenib eller Lenvima i första linjen fördelas jämnt mellan Stivarga (regorafenib) och Cabometyx (kabozantinib). TLV presenterar känslighetsanalyser med andra antaganden om efterföljande behandlingar.

TLV bedömer att antagandet om olika resursbehov hos patienter behandlade med STRIDE respektive sorafenib eller Lenvima som osäkert. TLV antar i stället att resursbehovet är samma i samtliga behandlingsarmar.

### **3.2.4 Kostnadsjämförelse mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab**

Företaget redovisar en kostnadsjämförelse mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab. I företagets kostnadsjämförelse inkluderas kostnader för läkemedel och administrering av läkemedel.

Mot bakgrund av den indirekta jämförelsen som företaget redovisar (se avsnitt 2.4.2) antas behandling med Tecentriq plus bevacizumab innebära en längre progressionsfri överlevnad jämfört med STRIDE. Kostnader för läkemedel och administrering av läkemedel beräknas därför efter PFS-kurvorna för respektive behandling. Information om behandlingslängd (TTD)

<sup>14</sup> 40,7 % och 45 % av patienterna fick efterföljande behandling efter STRIDE respektive sorafenib.

saknas för Tecentriq plus bevacizumab varför PFS används som proxy för TTD. I Figur 11 presenteras de extrapolerade PFS-kurvorna för respektive behandling. Tidshorisonten i denna analys är [---] månader.

Figur 11. PFS i företagets kostnadsjämförelse

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

#### Kostnader och dosering i kostnadsjämförelsen

Läkemedelskostnad och dosering för Imfinzi och Imjudo presenteras i avsnitt 3.2.1. Rekommenderad dos för Tecentriq är antingen 840 mg administrerat intravenöst varannan vecka, 1 200 mg administrerat intravenöst var tredje vecka eller 1 680 mg administrerat intravenöst var fjärde vecka. Företaget räknar på dosen 1 200 mg var tredje vecka. Bevacizumab administreras med 15 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka.

Administreringskostnaden är 6 448 kronor enligt Södra sjukvårdsregionens prislista 2023 [15].

Figur 12. Pris och läkemedelskostnader i företagets analys

	Styrka (förpackningsstorlek)	Pris per förpackning	Dosering	Kostnad per administreringstillfälle
Tecentriq	1 200 mg (60 mg/ml; 20 ml (vial))	43 336 kr	1 200 mg var tredje vecka	43 336 kr
Bevacizumab	25 mg/ml; 4 ml (vial)	963,50 kr	15 mg/kg var tredje vecka	11 562 kr
	25 mg/ml; 16 ml (vial)	3 483,50 kr		10 451 kr

Dosintensitet antas vara 100 %

**TLV:s bedömning:** För PFS visar företagets indirekta jämförelse bättre resultat för atezolizumab plus bevacizumab. Med utgångspunkt i företagets kostnadsjämförelse samt de rådande osäkerheterna i företagets indirekta jämförelse mellan STRIDE och atezolizumab plus bevacizumab antar TLV dock jämförbar effekt mellan alternativen även avseende effektmåttet PFS.

TLV justerar läkemedelskostnaderna för bevacizumab och utgår från upphandlade priser. De upphandlade priserna baseras på försäljningsdata från portalen Concise. Kostnaderna diskonteras med 3 procent i TLV:s analys

## 4 Resultat

Resultat i företagets grundscenario med sorafenib samt Lenvima som jämförelsealternativ presenteras i avsnitt 4.1. I samma avsnitt presenteras även företagets jämförelse av STRIDE mot Tecentriq plus bevacizumab för patienter vars HCC har icke-viral etiologi. TLV gör inte någon egen analys av denna patientgrupp då TLV bedömer att analysen bör genomföras för hela patientgruppen oavsett etiologi. TLV:s resultat med sorafenib och Lenvima som jämförelsealternativ presenteras i avsnitt 4.2. TLV:s kostnadsjämförelse med Tecentriq plus bevacizumab presenteras i avsnitt 4.2.5.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan listas viktiga antaganden i företagets hälsoekonomiska analys.

- OS för STRIDE extrapoleras med fördelningen [-----] och OS för sorafenib extrapoleras med fördelningen [-----].
- PFS för STRIDE extrapoleras med fördelningen [-----] och PFS för sorafenib extrapoleras med fördelningen [-----].
- OS och PFS för Lenvima extrapoleras med en konstant hasardkvot efter Imfinzi och Imjudos extrapolerade OS- och PFS-kurvor.
- Data över livskvalitet kommer från studien HIMALAYA och har inhämtats med formuläret EQ-5D-5L. Den svenska tariffen från Burström et al har använts för att översätta data till livskvalitetsvikter.
- Livskvaliteten antas skilja sig mellan interventionsarmen och de två jämförelsearmarna. Vidare antas livskvaliteten vara [-----] i det [-----] som i det [-----]. Utan [-----] antas livskvaliteten vara [-----].
- Priset på sorafenib kommer från periodens vara för september månad 2023.
- Fördelningen [-----] används för att extrapolera behandlingens längd (TTD) med STRIDE och fördelningen [-----] används för sorafenib. Behandling med Lenvima antas [-----].
- Företaget antar att RDI för Lenvima är 100 procent.
- [-----] som progredierar antas erhålla efterföljande behandling. Efterföljande behandling består av flertalet olika behandlingar, vilket baseras på HIMALAYA-studien.
- Resursutnyttjandet (vårdbesök och monitorering) skiljer sig mellan interventionsarmen och jämförelsearmarna.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan presenteras resultatet i företagets analys. I Tabell 12 redovisas resultatet med sorafenib som jämförelsealternativ och i Tabell 13 presenteras resultatet med Lenvima som jämförelsealternativ. Kostnader per vunnet QALY är cirka 784 000 kronor i jämförelsen mellan STRIDE och sorafenib. I jämförelsen mellan STRIDE och Lenvima är kostnaden per vunnet QALY cirka 112 000 kronor.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario med sorafenib som jämförelsealternativ

	STRIDE	Sorafenib	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 413 354 kr	204 461 kr	1 208 893 kr
Övriga kostnader	638 113 kr	831 537,53 kr	-193 425 kr
Kostnader, totalt	2 051 467 kr	1 035 998 kr	1 015 469 kr



Levnadsår (LY) (odiskonterat)	4,28	2,15	2,13
QALYs (diskonterat)	3,02	1,72	1,29
Kostnad per vunnet levnadsår för STRIDE			477 200 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för STRIDE</b>			<b>784 449 kr</b>

Tabell 13. Resultat i företagets grundscenari med Lenvima som jämförelsealternativ

	STRIDE	Lenvima	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 413 354 kr	1 088 911 kr	324 443 kr
Övriga kostnader	638 113 kr	869 746 kr	-231 634 kr
Kostnader, totalt	2 051 467 kr	1 958 657 kr	92 809 kr
Levnadsår (LY) (odiskonterat)	4,28	2,96	1,32
QALYs (diskonterat)	3,02	2,19	0,83
Kostnad per vunnet levnadsår			70 452 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>112 345 kr</b>

#### Resultat i företagets analys av patientgruppen vars HCC har icke-viral etiologi

Företaget redovisar en jämförelse av STRIDE mot Tecentriq plus bevacizumab för patienter vars HCC har icke-viral etiologi. Resultat i företagets analys presenteras i Tabell 14.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenari i analysen av patienter vars HCC har icke-viral etiologi

	STRIDE	Tecentriq + bevacizumab	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	2 366 307 kr	1 998 641 kr	367 666 kr
Levnadsår (LY) (odiskonterat)	3,65	2,13	1,52
QALYs (diskonterat)	2,70	1,70	1,00
Kostnad per vunnet levnadsår			241 921 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>369 480 kr</b>

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget redovisar flera olika känslighetsanalyser. I Tabell 15 och Tabell 16 presenteras ett urval av dessa.

Tabell 15. Känslighetsanalyser med sorafenib som jämförelsealternativ

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenari		1 015 469 kr	1,29	784 449
Tidshorisont	20 år	1 002 763 kr	1,14	879 425
Diskontering	0 procent	1 074 057 kr	1,77	605 260 kr
	5 procent	986 152 kr	1,08	912 664 kr
Livskvalitetsviker	Ej justerat efter ålder och kön	1 015 469 kr	1,38	734 466
	Livskvalitetsvikterna [----- ----- ----- -----].	1 015 469 kr	1,27	796 754
	Livskvalitetsvikterna är [--- ----- -----].	1 015 469 kr	1,25	811 727 kr

	-----].			
	Inkludera avdrag för bi- verkningar	1 015 469 kr	1,30	781 379 kr
OS	[-----] för STRIDE	1 004 217 kr	1,09	923 443 kr
	[-----] för sorafe- nib	973 213 kr	1,14	856 484 kr

Tabell 16. Känslighetsanalyser med Lenvima som jämförelsealternativ

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		92 809 kr	0,83	112 345 kr
Tidshorisont	20 år	159 920 kr	0,75	214 260 kr
Diskontering	0 procent	-110 908 kr	1,09	Dominant
	5 procent	182 454 kr	0,71	257 394 kr
Livskvalitetsvikt	Ej justerat efter ålder och kön	92 809 kr	0,87	106 204 kr
	Livskvalitetsvikterna [----- -----].	92 809 kr	0,81	114 386 kr
	Livskvalitetsvikterna är [--- -----].	92 809 kr	0,78	119 532 kr
	Inkludera avdrag för bi- verkningar	92 809 kr	0,84	110 907 kr
OS	[-----] för STRIDE	199 630	0,76	262 818 kr

Tabell 17. Känslighetsanalyser i analysen av patienter vars HCC har icke-viral etiologi

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		367 666 kr	1,00	369 480 kr
Tidshorisont	20 år	337 355 kr	0,94	359 642 kr
Diskontering	0 procent	416 657 kr	1,25	332 327 kr
	5 procent	348 492 kr	0,87	399 360 kr
Livskvalitetsvikt	Ej justerat efter ålder och kön	367 666 kr	1,05	350 360 kr
	Livskvalitetsvikterna [----- -----].	367 666 kr	1,00	366 239
	Livskvalitetsvikterna är [--- -----].	367 666 kr	0,99	371 160 kr

## 4.2 TLV:s grundscenario

Nedan presenteras resultatet i TLV:s analys. I Tabell 18 redovisas resultatet med sorafenib som jämförelsealternativ och i Tabell 19 presenteras resultatet med Lenvima som jämförelsealternativ. Kostnader per vunnet QALY är cirka 2,4 miljoner kronor i jämförelsen mellan STRIDE

och sorafenib. I jämförelsen mellan STRIDE och Lenvima är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,7 miljoner kronor.

I kostnadsjämförelsen mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab är behandlingskosten för Imfinzi + Imjudo högre än den för Tecentriq plus bevacizumab. Resultatet i kostnadsjämförelsen är under förutsättning att PFS och behandlingstid antas vara samma i båda behandlingsarmarna och tidshorisonten i analysen är [---] månader.

#### 4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Nedan listas viktiga antaganden i TLV:s hälsoekonomiska analyser med sorafenib samt Lenvima som jämförelsealternativ.

- OS för STRIDE och sorafenib extrapoleras med fördelningen Hazard 1 knut.
- Effektfördelen för STRIDE avseende OS avtar successivt mellan år 6 och 8. Vid år 8 är mortalitetsrisken samma (HR=1) i behandlingsarmarna.
- Risken att progrediera antas vara samma i behandlingsarmarna efter 35 månader.
- OS för Lenvima antas vara jämförbar med sorafenib och OS-kurvan justeras därefter. PFS för Lenvima antas vara bättre än PFS för sorafenib och PFS-kurvan extrapoleras genom att applicera en konstant hasardkvot på den extrapolerade PFS-kurvan för sorafenib.
- TLV använder data över livskvalitet som har omvandlats till EQ-5D-3L och tariffen från Dolan har använts för att översätta data till livskvalitetsvikter.
- Livskvaliteten antas vara samma i samtliga behandlingsarmar och antas skilja sig mellan det progressionsfria tillståndet och det progredierade tillståndet.
- Priset på sorafenib är det genomsnittliga priset av periodens vara under månaderna oktober, november och december.
- En liten andel patienter får en till dos av Imjudo i kombination med Imfinzi efter progression.
- Behandling med Lenvima antas pågå efter progression och TTD-kurvan för Lenvima har extrapolerats genom att applicera en konstant hasardkvot på den extrapolerade TTD-kurvan för sorafenib.
- TLV antar att RDI för Lenvima är 88 procent.
- 40 procent av patienterna som progredierar antas få efterföljande behandling. Efter STRIDE erhåller patienter sorafenib eller Lenvima som efterföljande behandling. Efter behandling med sorafenib eller Lenvima erhåller patienter Stivarga eller Cabometyx som efterföljande behandling.
- Resursutnyttjande antas vara samma i samtliga behandlingsarmar och kostnaden för vårdbesök och monitorering är därmed samma för samtliga behandlingsarmar.

#### 4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario med sorafenib samt Lenvima som jämförelsealternativ

Tabell 18. Resultat i TLV:s grundscenario med sorafenib som jämförelsealternativ

	STRIDE	Sorafenib	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 413 354 kr	184 829 kr	1 228 525 kr
Övriga kostnader	472 492 kr	281 763 kr	190 729 kr
Kostnader, totalt	1 885 846 kr	466 592 kr	1 419 254 kr
Levnadsår (LY) (odiskonterat)	2,97	2,08	0,89
QALYs (diskonterat)	2,12	1,54	0,59

Kostnad per vunnet levnadsår	1 594 435 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>	<b>2 422 275 kr</b>

Tabell 19. Resultat i TLV:s grundscenario med Lenvima som jämförelsealternativ

	STRIDE	Lenvima	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	1 413 354 kr	636 486 kr	776 868 kr
Övriga kostnader	472 492 kr	303 328 kr	169 164 kr
Kostnader, totalt	1 885 846 kr	939 814 kr	946 032 kr
Levnadsår (LY) (odiskonterat)	2,97	2,08	0,89
QALYs (diskonterat)	2,12	1,55	0,57
Kostnad per vunnet levnadsår			1 062 802 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 653 570 kr</b>

#### 4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I Tabell 20 och Tabell 21 presenteras TLV:s känslighetsanalyser i jämförelserna mellan STRIDE och sorafenib och STRIDE och Lenvima.

De analyser som har störst påverkan på resultatet är extrapolering av OS, tidpunkt för när mortalitetsrisken antas vara samma, justering av tidshorisonten, livskvalitetsvikter samt justeringar i antagande om behandlingstid (TTD).

Tabell 20. Känslighetsanalyser med sorafenib som jämförelsealternativ

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 419 254 kr	0,59	2 422 275 kr
OS	OS modelleras med log normal (båda armarna)	1 418 771 kr	0,57	2 480 539 kr
	OS modelleras med gamma (båda armarna)	1 411 360 kr	0,46	3 042 481 kr
	OS modelleras med weibull (båda armarna)	1 412 614 kr	0,48	2 961 345 kr
	HR konvergerar mot 1 mellan år 6 och 7	1 418 144 kr	0,57	2 500 541 kr
	HR konvergerar mot 1 mellan år 6 och 10	1 421 071 kr	0,62	2 305 404 kr
	Inget antagande om HR=1	1 432 230 kr	0,80	1 793 444 kr
	HR = 1 efter 6 år	1 413 772 kr	0,49	2 870 656 kr
PFS	Sorafenibs PFS-kurva antas vara samma som interventionsarmens PFS-kurva	1 412 047 kr	0,58	2 434 399 kr
	Antagande om HR = 1 för STRIDE appliceras inte	1 426 529 kr	0,59	2 411 388 kr
Livskvalitetsvikter	Livskvalitetsvikterna 0,745 och 0,678 före respektive efter progression	1 419 254 kr	0,52	2 737 293 kr
	Avdrag för biverkningar tillämpas	1 419 254 kr	0,59	2 401 430 kr
Efterföljande behandling i STRIDE-armen	20 % får Tecentriq plus bevacizumab, 10 % får sorafenib och 10 % får Lenvima	1 441 100 kr	0,59	2 459 561 kr
Tidshorisont	10 år	1 400 913 kr	0,52	2 692 185 kr
TTD STRIDE	Normal 1 knut	1 567 878 kr	0,59	2 675 936 kr

Extra dos av Imjudo	Inga patienter får en extra dos av Imjudo efter progression	1 400 138 kr	0,59	2 389 650 kr
Diskontering	0 procent	1 472 778 kr	0,69	2 144 113 kr
	5 procent	1 388 734 kr	0,53	2 610 861 kr

Tabell 21. Känslighetsanalyser med Lenvima som jämförelsealternativ

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		946 032 kr	0,57	1 653 570 kr
OS (Justeringar av extrapolering av OS för STRIDE och sorafenib*)	OS extrapoleras med log normal (båda armarna)	917 086 kr	0,56	1 648 958 kr
	OS extrapoleras med gamma (båda armarna)	988 309 kr	0,45	2 185 966 kr
	OS extrapoleras med weibull (båda armarna)	983 176 kr	0,47	2 114 313 kr
	HR konvergerar mot 1 mellan år 6 och 7	944 922 kr	0,55	1 707 694 kr
	HR konvergerar mot 1 mellan år 6 och 10	947 849 kr	0,60	1 572 917
	Inget antagande om HR=1	959 008 kr	0,78	1 221 994 kr
	HR = 1 efter 6 år	940 550 kr	0,48	1 964 849 kr
PFS (Justeringar av extrapolering av PFS för STRIDE och sorafenib*)	Sorafenibs PFS-kurva antas vara samma som interventionsarmens PFS-kurva	939 405 kr	0,57	1 658 033 kr
	Antagande om HR = 1 för STRIDE appliceras inte	953 307 kr	0,58	1 649 956 kr
Livskvalitetsvikter	Livskvalitetsvikterna 0,745 och 0,678 före respektive efter progression	946 032 kr	0,48	1 958 985 kr
	Avdrag för biverkningar tillämpas	946 032 kr	0,58	1 632 830 kr
Efterföljande behandling i STRIDE-armen	20 % får Tecentriq plus bevacizumab, 10 % får sorafenib och 10 % får Lenvima	967 878 kr	0,57	1 691 755 kr
Tidshorisont	10 år	952 354 kr	0,51	1 876 663 kr
TTD STRIDE	Normal 1 knut	1 094 656 kr	0,57	1 913 351 kr
TTD Lenvima	PFS är proxy för TTD	1 025 379 kr	0,57	1 792 261 kr
Extra dos av Imjudo	Inga patienter får en extra dos av Imjudo efter progression	926 916 kr	0,57	1 620 157 kr
Diskontering	0 procent	958 795 kr	0,67	1 427 569 kr
	5 procent	937 783 kr	0,52	1 807 231 kr

\*Eftersom OS och PFS för Lenvima extrapoleras genom sorafenibs OS- och PFS-kurvor genomförs justeringar i extrapoleringen av OS och PFS för sorafenib.

#### 4.2.4 Resultat i kostnadsjämförelsen mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab

##### Resultat i företagets kostnadsjämförelse

I företagets kostnadsjämförelse är behandlingens kostnaden för STRIDE lägre än den för Tecentriq plus bevacizumab, se Tabell 22.

Tabell 22. Resultat i företagets kostnadsjämförelse

	Läkemedelskostnad	Administreringskostnad	Total kostnad
<b>STRIDE</b>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<b>Tecentriq plus bevacizumab</b>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<b>Skillnad</b>	[-----] kr	[-----] kr	-267 583 kr

### Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

Resultatet av TLV:s kostnadsjämförelse där STRIDE jämförs med Tecentriq plus bevacizumab presenteras i Tabell 23. Nedan listas viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse.

- Kostnader för båda behandlingsarmarna beräknas utifrån Imfinzi + Imjudos PFS-kurva.
- Kostnaderna diskonteras med 3 procent årligen.
- TLV presenterar resultat där upphandlade priser används för bevacizumab.

Tabell 23. TLV:s kostnadsjämförelse mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab. Tidshorisonten är [---] månader.

	Läkemedelskostnad	Administreringskostnad	Total kostnad
<b>Imfinzi + Imjudo</b>	1 233 872 kr	71 604 kr	1 305 476 kr
<b>Imfinzi</b>	982 346 kr		
<b>Imjudo</b>	251 527 kr		
<b>Tecentriq + bevacizumab</b>	723 197 kr	94 130 kr	817 327 kr
<b>Tecentriq</b>	632 630 kr		
<b>bevacizumab</b>	90 568 kr		
<b>Skillnad</b>	510 675 kr	- 22 525 kr	488 149 kr

Om läkemedelskostnaderna för Imfinzi beräknas genom att anta att patienterna tar den valien med lägre styrka är skillnaden i totala kostnader 489 276 kronor.

#### 4.2.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I Tabell 24 och Tabell 25 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Imfinzi och Imjudo.

Tabell 24. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) av Imfinzi och Imjudo. Denna tabell avser jämförelsen mellan STRIDE och sorafenib. (Dom = dominant)

	Procent (%) av företagets pris på Imfinzi											
		100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
Procent (%) av pris på Imjudo	100	2,42	2,22	2,03	1,83	1,63	1,43	1,23	1,03	0,84	0,64	0,44
	90	2,38	2,18	1,98	1,78	1,58	1,38	1,19	0,99	0,79	0,59	0,39
	80	2,33	2,13	1,93	1,74	1,54	1,34	1,14	0,94	0,74	0,55	0,35
	70	2,28	2,09	1,89	1,69	1,49	1,29	1,09	0,90	0,70	0,50	0,30
	60	2,24	2,04	1,84	1,64	1,44	1,25	1,05	0,85	0,65	0,45	0,25
	50	2,19	1,99	1,79	1,60	1,40	1,20	1,00	0,80	0,60	0,41	0,21
	40	2,15	1,95	1,75	1,55	1,35	1,15	0,96	0,76	0,56	0,36	0,16
	30	2,10	1,90	1,70	1,50	1,31	1,11	0,91	0,71	0,51	0,31	0,12
	20	2,05	1,85	1,66	1,46	1,26	1,06	0,86	0,66	0,47	0,27	0,07
	10	2,01	1,81	1,61	1,41	1,21	1,02	0,82	0,62	0,42	0,22	0,02
	0	1,96	1,76	1,56	1,37	1,17	0,97	0,77	0,57	0,37	0,18	Dom

Tabell 25. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) av Imfinzi och Imjudo. Denna tabell avser jämförelsen mellan STRIDE och Lenvima. (Dom = dominant).

		Procent (%) av företagets pris på Imfinzi										
		100	90	80	70	60	50	40	30	20	10	0
Procent (%) av pris på Imjudo	100	1,65	1,45	1,25	1,04	0,84	0,64	0,44	0,23	0,03	Dom	Dom
	90	1,61	1,40	1,20	1,00	0,79	0,59	0,39	0,18	Dom	Dom	Dom
	80	1,56	1,36	1,15	0,95	0,75	0,54	0,34	0,14	Dom	Dom	Dom
	70	1,51	1,31	1,11	0,90	0,70	0,50	0,29	0,09	Dom	Dom	Dom
	60	1,46	1,26	1,06	0,86	0,65	0,45	0,25	0,04	Dom	Dom	Dom
	50	1,42	1,21	1,01	0,81	0,60	0,40	0,20	Dom	Dom	Dom	Dom
	40	1,37	1,17	0,96	0,76	0,56	0,35	0,15	Dom	Dom	Dom	Dom
	30	1,32	1,12	0,92	0,71	0,51	0,31	0,10	Dom	Dom	Dom	Dom
	20	1,28	1,07	0,87	0,67	0,46	0,26	0,06	Dom	Dom	Dom	Dom
	10	1,23	1,02	0,82	0,62	0,42	0,21	0,01	Dom	Dom	Dom	Dom
	0	1,18	0,98	0,77	0,57	0,37	0,17	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom

#### 4.2.6 Osäkerhet i resultaten

Den hälsoekonomiska analysen mellan STRIDE och sorafenib är baserad på en direkt jämförande studie. För resultatet i den analysen bedömer TLV att osäkerheten är hög och det beror främst på att extrapoleringen av OS är osäker och på valet av livskvalitetsvikter.

Resultaten i de hälsoekonomiska analyserna med Lenvima respektive Tecentriq plus bevacizumab som jämförelsealternativ bedömer TLV att osäkerheten är mycket hög. Det beror främst på att analyserna inte är baserade på direkt jämförande studier med STRIDE. I analysen mot Lenvima är särskilt extrapoleringen av OS, PFS och TTD samt valet av livskvalitetsvikter förknippade med mycket hög osäkerhet och detta har stor påverkan på resultatet. I analysen mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab är antagandet om jämförbar effekt mycket osäker.

#### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget antar att [---] patienter kan bli aktuella för behandling med STRIDE årligen motsvarande en maximal försäljning om [-----] kronor.

#### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk analys av STRIDE för behandling av vuxna patienter med avancerad eller icke-resektabel HCC. TLV jämför STRIDE med de tre jämförelsealternativen sorafenib, Lenvima och Tecentriq plus bevacizumab.

I TLV:s grundscenario med sorafenib som jämförelsealternativ är kostnaden per vunnet QALY cirka 2,4 miljoner kronor. I jämförelsen mot Lenvima är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,7 miljoner kronor. I TLV:s kostnadsjämförelse mellan STRIDE och Tecentriq plus bevacizumab är behandlingskosten för STRIDE cirka 490 000 kronor högre än den för jämförelsealternativet. Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse baseras på antagande om jämförbar effekt i OS och PFS och tidshorisonten antas vara [---] månader. TLV bedömer att osäkerheten är hög i jämförelsen mellan STRIDE och sorafenib, vilket främst beror på att extrapoleringen av OS är osäker och på valet av livskvalitetsvikter. I jämförelserna mellan STRIDE och Lenvima respektive Tecentriq plus bevacizumab bedömer TLV att osäkerheten är mycket hög. Det beror främst på att analyserna inte är baserade på direkt jämförande studier med STRIDE. I jämförelsen mot Lenvima är särskilt extrapoleringen av OS, PFS och TTD samt val av livskvalitetsvikter förknippade med mycket hög osäkerhet och i jämförelsen mot Tecentriq plus bevacizumab är antagandet om jämförbar effekt mycket osäker.





## 5 Referenser

---

- [1] "Levercellscancer. Nationellt vårdprogram. Version: 3.0. Regionala cancercentrum i samverkan 2022-04-05. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/levercellscancer/vardprogram/>."
- [2] "EMA, "Assessment report Imjudo Procedure No. EMEA/H/C/006016/0000", EMA/CHMP/17771/2023, Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imjudo-epar-public-assessment-report_en.pdf)."
- [3] "EMA, "Imjudo, EPAR - Produktinformation", 2023. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_sv.pdf)."
- [4] "EMA, "Imfinzi, EPAR - Produktinformation", 2023. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_sv.pdf)."
- [5] A. L. Cheng *et al.*, "Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma," *J Hepatol*, vol. 76, no. 4, pp. 862-873, Apr 2022, doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [6] "Abou-Alfa, G.K., et al., Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence, 2022. 1(8)."
- [7] "ClinicalTrials. (29 augusti 2023). "Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA)". Available: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03298451>."
- [8] "Sangro B et. al. 4-year Updated OS in HIMALAYA. World GI 2023."
- [9] R. S. Finn *et al.*, "Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 20, pp. 1894-1905, May 14 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [10] M. Kudo *et al.*, "Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial," *Lancet*, vol. 391, no. 10126, pp. 1163-1173, Mar 24 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [11] K. Burstrom *et al.*, "Experience-Based Swedish TTO and VAS Value Sets for EQ-5D-5L Health States," *Pharmacoeconomics*, vol. 38, no. 8, pp. 839-856, Aug 2020, doi: 10.1007/s40273-020-00905-7.
- [12] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol. 13, no. 5, pp. 509-18, Aug 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [13] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, no. 11, pp. 1095-108, Nov 1997, doi: 10.1097/00005650-199711000-00002.
- [14] "NICE. (2018). "Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma". Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551>."
- [15] "Källa: Södra Sjukvårdsregionen, REGIONALA PRISER OCH ERSÄTTNINGAR FÖR SÖDRA SJUKVÅRDSREGIONEN. 2023.."
- [16] Vogel A et al. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis.
- [17] Fong- KY et al. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. *Liver Cancer*. 2022 Aug 23;12(1):7-18
- [18] Lin, E.P., et al., Analysis of Cancer Survival Associated With Immune Checkpoint Inhibitors After Statistical Adjustment: A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA Netw Open*, 2022. 5(8): p. e2227211.