

Medicinrådets anbefaling vedr. tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. marts 2023

Dokumentnummer 167489

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tebentafusp (Kimmtrak)

Indikation Tebentafusp er indikeret som monoterapi til behandling af human-leokocyt-antigen-(HLA) A*02:01-positive voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom.

Lægemiddelfirma Immunocore

ATC-kode L01XX75

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 24. september 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. juni 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 16. juni 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 7. juli 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. februar 2023

Rådets anbefaling 29. marts 2023

Sagsbehandlingstid 288 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke tebentafusp til behandling af human-leokocyt-antigen-(HLA) A*02:01-positive voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom.

Medicinerådet vurderer, at tebentafusp kan forlænge patienternes liv. Det er dog uvist, hvor meget længere overlevelse behandlingen kan medføre, da datagrundlaget er usikkert, fordi patienterne er fulgt i kort tid og har bedre prognose end patienter i dansk klinisk praksis.

Bivirkningsprofilen ved tebentafusp er mildere end ved nuværende behandlingsmuligheder. Dog er tebentafusp forbundet med en risiko for cytokin release syndrom ved administration af behandlingen, hvilket betyder, at patienterne skal indlægges til observation ved de første behandlinger.

Tebentafusp er en meget dyr behandling, og i lyset af usikkerheden om størrelsen af effekten for patienternes levetid anbefaler Medicinerådet ikke behandlingen til den nuværende pris. Medicinerådet opfordrer i stedet lægemiddelvirksomheden til at sænke prisen.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tebentafusp til behandling af patienter med metastatisk uvealt melanom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Immunocore Ltd.

Uvealt melanom

Uvealt melanom er en sjælden kræftsygdom, som opstår fra blodholdige strukturer i midten af øjet (iris, årehinden eller strålelegemet). Sygdommen opdages ofte ved rutineundersøgelser af øjet. Afhængigt af tumorens lokalisering ses der ikke nødvendigvis symptomer, før tumoren er relativt stor. Symptomer kan inkludere sløret syn, synstab eller andre tegn på synsforstyrrelser (som f.eks. lysglimt eller pletter for øjnene). Hos ca. halvdelen af patienter med uvealt melanom ses spredning, som primært er til leveren. Symptomer på levermetastaser er hyppigst nedsat appetit, træthed og svaghed, feber, hudkløe, gulsot, oppustet mave, hævelse i ben og smerte i den øvre del af maven. Spredning til andre organer, herunder lunger, hud og knogler, kan forekomme. Sygdommen kan også være symptomfri, og for sent igangsat behandling kan medføre blindhed og smerte grundet tumoren eller grundet retinal løsrivelse, neovaskulært glaukom og uveitis.

Der registreres ca. 75 tilfælde af uvealt melanom om året i Danmark [1]. Omtrent lige mange mænd og kvinder rammes, og sygdommen kan ses i alle aldersgrupper, men opstår hyppigst i 50-70-års alderen [2]. Overlevelsen for patienter med metastatisk uvealt melanom er median under 12 måneder, og 5-års overlevelsen er under 10 %.

Uvealt melanom er svært at behandle, når først der er sket spredning. Der er ingen veldefineret standardbehandling for metastatisk sygdom. Der er ingen targeterede behandlinger, og ingen systemisk behandling har indtil videre påvist en overlevelsesgevinst. Patienter tilbydes derfor p.t. behandling i kliniske studier, hvis studier er tilgængelige.

Behandlingen med tebentafusp er målrettet patienter med uvealt melanom, som er HLA-A*02:01-positive og har metastatisk sygdom. HLA-A*02:01-positivitet vurderes ved en blodprøve. Omkring halvdelen af patienter med metastatisk uvealt melanom vurderes at være HLA-A*02:01-positive (ligesom baggrundsbefolkningen). Behandlingen med tebentafusp estimeres at kunne tilbydes omkring 10 patienter om året i Danmark.

Tebentafusp

Tebentafusp er et immun-mobiliserende bispecifikt monoklonalt protein målrettet T-celle-receptorer (TCR) mod kræft (ImmTAC). TCR-domænet genkender gp100, når det er bundet til HLA-A*02:01, og det er derfor kun patienter med denne HLA-type, som kan behandles med tebentafusp (ca. 50 % af befolkningen). Patientens egne T-celler bliver



aktiveret og omdirigeret til melanomcellerne, hvilket resulterer i et anti-tumor immunrespons.

Tebentafusp gives ved intravenøs infusion over 15-20 minutter [3]. De første tre til fire doser bør administreres på hospitalet, hvor patienten overvåges i mindst 16 timer for tegn på *cytokine release syndrome* (se afsnit 2.4.5). Patienter behandles typisk indtil progression eller uacceptabel toksicitet, men fortsat behandling efter progression ("*treatment beyond progression*") er en mulighed [3].

Dosis i første cyklus:

Dag 1: 0,02 mg

Dag 8: 0,03 mg

Dag 15: 0,068 mg

Dosis efterfølgende:

Ugentligt: 0,068 mg

Nuværende behandling i Danmark

Der er p.t. ikke en etableret standardbehandling af metastatisk uvealt melanom i dansk klinisk praksis. Generelt er der ikke overbevisende data for forlænget overlevelse hos patienter med metastatisk uvealt melanom ved behandling med nuværende behandlingsmodaliteter (kemoterapi eller check-point hæmmere) [1]. Første behandlingsvalg vil derfor være indgang i et klinisk studie, hvis der er et tilgængeligt. Ud fra de tilgængelige studier vurderes det, at kombinationsimmunterapi med en CTLA-4- + PD-1-hæmmer (ipilimumab + nivolumab) bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom. Såfremt patienten fremstår skrøbelig, kan monoterapi med PD-1-antistoffer overvejes som alternativ. Anti-CTLA4-antistoffer anbefales ikke som monoterapi til patienter med metastatisk uvealt melanom pga. meget begrænset klinisk effekt og samtidig toksicitet.

Derudover skal kirurgisk resektion af solitære levermetastaser overvejes ved patienter i god almentilstand og med begrænset sygdom, hvor radikalitet vurderes at være realistisk. Anden lokalbehandling af levermetastaser hos patienter med metastatisk uvealt melanom bør kun foregå i kliniske studier.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af tebentafusp er baseret på en indirekte sammenligning med nivolumab + ipilimumab. Der indgår i alt 2 studier i vurderingen: Et randomiseret fase-3-studie (tebentafusp) [4] og et enkeltarmet fase-2-studie (nivolumab + ipilimumab) [5]. Derudover er der inddraget danske *real-world-data* fra DAMMED (Danish Metastatic Melanoma Database) [6], som primært anvendes til at validere komparator ift. en dansk patientpopulation.

Tebentafusparmen er baseret på IMCgp100-202-studiet, som er et *on-going* randomiseret, *open-label*, fase-3-studie, hvor patienterne blev randomiseret i en 2:1-ratio til tebentafusp (n=252) eller *investigators choice*, som var monoterapi med enten pembrolizumab, ipilimumab eller dacarbazin (n=126).



IMCgp100-202 havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af tebentafusp sammenlignet med *investigators choice*. Studiet inkluderer behandlingsnaive HLA-A*02:01-positive patienter med metastatisk uvealt melanom i god almen tilstand (PS 0 eller 1). Det var tilladt for patienterne at have modtaget tidligere kirurgisk resektion af levermetastaser eller adjuverende systemisk behandling.

Det primære endemål i IMCgp100-202-studiet er overlevelse (OS). Sekundære endepunkter er progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), sygdomskontrolrate (DCR), livskvalitet og sikkerhed.

IMCgp100-202 indeholder ikke den nuværende relevante komparator fra international klinisk praksis, og vurderingen er derfor baseret på en indirekte sammenlignende analyse (*Matching adjusted indirect comparison*/MAIC-analyse) af tebentafusp med ipilimumab + nivolumab fra enkeltarms-, fase-2-studiet GEM-1402 (n=52).

I MAIC-analysen blev OS og PFS undersøgt, og patienterne behandlet med tebentafusp havde 9,5 måneders længere median overlevelse end patienterne behandlet med ipilimumab + nivolumab, mens PFS var øget med 1,7 måned til fordel for tebentafusp.

Der er ikke foretaget en sammenligning af livskvaliteten hos patienter behandlet med tebentafusp vs. ipilimumab + nivolumab, da data for livskvalitet ikke er tilgængeligt i GEM-1402-studiet.

Sammenligningen af sikkerhed blev vurderet narrativt. Patienter behandlet med tebentafusp havde færre grad ≥ 3 uønskede hændelser (44,0 % vs. 57,7 %) og alvorlige uønskede hændelser (*serious AEs*) (28,2 % vs. 57,8 %) end patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab, og der var flere patienter, der stoppede behandling (23,1 % vs. 2,0 %) med ipilimumab + nivolumab end med tebentafusp. Der blev ikke rapporteret dødsfald blandt patienter behandlet med tebentafusp, mens to dødsfald (3,8 %) blev registreret ved behandling med ipilimumab + nivolumab.

Sammenligningen af tebentafusp med ipilimumab + nivolumab er behæftet med usikkerhed pga. analysedesign (indirekte sammenligning) og det lave patientantal for komparator (se beskrivelse af studier under afsnit 2.2). Medicinrådet vurderer dog, at patientkarakteristika for komparator i høj grad ligner danske patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab (se Tabel 2 med patientkarakteristika for danske patienter baseret på DAMMED [7] (diagnosticeret mellem juli 2017 – november 2021)), hvilket understøtter anvendeligheden af komparatorarmen fra GEM-1402. Det skal dog understreges, at anvendelse af komparatorarmen fra GEM-1402 er forbundet med en vis usikkerhed, idet kontrolgruppen fra IMCgp100-202 havde en numerisk højere median overlevelse sammenlignet med patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab i GEM-1402.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten af tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom.



Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på MAIC-analysen, hvor data fra IMCgp100-202 og GEM-1402 er anvendt.

Data på livskvalitet er kun tilgængelig for IMCgp100-202 og er indsamlet ved brug af EORTC QLQ-C30, og EQ-5D-5L værktøjerne. I mangel på sammenlignelige livskvalitetsdata har ansøger anvendt data for livskvalitet indhentet fra litteraturen, specifikt KEYNOTE-006 hvor pembrolizumab sammenlignes med ipilimumab til behandlingen af patienter med avanceret melanom, der ikke tidligere har modtaget behandling med ipilimumab. På baggrund af livskvalitetsdata fra KEYNOTE-006 har ansøger valgt at muliggøre tillæg af utility i modellen ud fra tre metoder som enten er afhængig af sygdomsstadiet for patienten, om patienten er i aktiv behandling eller ej og endelig tillagt som en funktion af resttiden til døden indtræffer. Ansøger har, med afsæt i litteraturen og en klinisk ekspertvurdering vurderet, at tillæg af utility som funktion af tid-til-død er den mest relevante i sammenligningen.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af tebentafusp er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. Særligt er resultatet påvirket af valg af funktion til ekstrapolering af overlevelse og progressionsfri sygdom for især tebentafusp. Ekstrapoleringerne baseres på data som vurderes at overestimere effekten af tebentafusp, og sammenligningen er foretaget i en MAIC-analyse hvis kvalitet blandt andet afhænger af, om matchningen på de inkluderede variable er tilstrækkelig, eller om der er variable med prognostisk betydning som ikke er indfanget. Yderligere er det usikkert, om de anvendte livskvalitetsdata fra KEYNOTE-006 reelt afspejler sygdomsbyrden som patienter med uvealt metastatisk melanom oplever, hvorfor resultaterne i QALY-gevinst skal tolkes med forsigtighed.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	145.421	76.638	68.782.
Efterfølgende behandling	156.034	0	156.034
Patientomkostninger	57.013	34.640	22.373
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,25	1,53	0,72
Totale QALY	1,82	1,20	0,61



Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 5.150.240 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 6.005.059 Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at op til 10 incidente patienter årligt, og 26 prævalente patienter i år 1, vil være kandidater til behandling med tebentafusp, hvilket i sammenligning mod ipilimumab + nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 (SAIP). Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 42,9 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Uvealt melanom.....	12
1.3	Tebentafusp	13
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier	16
2.2.1	IMCgp100-202.....	17
2.2.2	GEM-1402	17
2.2.3	Data fra <i>Danish Metastatic Melanoma Database (DAMMED)</i>	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	23
2.4.2	Samlet overlevelse (OS)	25
2.4.3	Progressionfri overlevelse (PFS).....	29
2.4.4	Livskvalitet	33
2.4.5	Sikkerhed	33
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	36
3.1	Analyseperspektiv	36
3.2	Model.....	37
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	38
3.3.1	Estimering af utility	39
3.3.2	Estimering af disutility	42
3.4	Omkostninger	43
3.4.1	Lægemedelomkostninger	43
3.4.2	Hospitalsomkostninger	44
3.4.3	Efterfølgende behandlinger	49
3.4.4	Patientomkostninger	50
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6	Resultater.....	52
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	52
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	53



4.	Budgetkonsekvenser	59
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	59
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	59
5.	Diskussion.....	60
6.	Referencer	63
7.	Sammensætning af fagudvalget.....	65
8.	Versionslog	66

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlige og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 65.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSC:	<i>Best supportive care</i>
ALT:	Alanin aminotransferase
AST:	Aspartat aminotransferase
DAMMED:	<i>Danish Metastatic Melanoma Database</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
HLA:	Human-leukocyt-antigen
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental cost/effectiveness ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
MAIC:	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
MUM:	<i>Metastatic uveal melanoma</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
TCR:	T-celle-receptor
TTD:	<i>Time to treatment discontinuation</i>
U/N:	<i>Units pr. liter (måleenheder per liter)</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tebentafusp til behandling af human-leokocyt-antigen-(HLA) A*02:01-positive voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Immunocore Ltd.

Immunocore Ltd fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 1. april 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft og non-melanom hudkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Uvealt melanom

Uvealt melanom er en sjælden kræftsygdom, som opstår fra blodholdige strukturer i midten af øjet (iris, årehinden eller strålelegemet). Uvealt melanom adskiller sig biologisk set fra kutant melanom ved anderledes fysiologiske, genetiske og epidemiologiske karakteristika. Sygdommen opdages ofte ved rutineundersøgelser af øjet. Afhængigt af tumorens lokalisation ses der ikke nødvendigvis symptomer, før tumoren er relativt stor. Symptomer kan inkludere sløret syn, synstab eller andre tegn på synsforstyrrelser (som f.eks. lysglimt eller pletter for øjnene). Uvealt melanom har to udprægede stadier. Ved stadie 1-3 er tumor begrænset til øjet, og ved stadie 4 ses spredning af sygdommen. Ca. halvdelen af patienter med uvealt melanom udvikler spredning. Hvor kutant melanom spreder sig både via lymfe- og blodkar, sker lymfatisk spredning stort set aldrig for uveale melanomer, hvor der primært ses hæmatogen spredning og primært til leveren [7]. Symptomer på levermetastaser er hyppigst nedsat appetit, træthed og svaghed og i sjældnere tilfælde feber, hudkløe, gulsot, oppustet mave, hævelse i ben og smerte i den øvre del af maven. Spredning til andre organer, herunder lunger, hud og knogler, kan forekomme. Den primære sygdom kan være symptomfri, og for sent igangsat behandling kan medføre blindhed og smerte grundet tumoren eller grundet retinal løsrivelse, neovaskulært glaukom eller uveitis.

Der registreres ca. 75 tilfælde af uvealt melanom om året i Danmark. Omtrent lige mange mænd og kvinder rammes, og sygdommen kan ses i alle aldersgrupper, men opstår hyppigst i 50-70-års alderen [2]. Overlevelsen for patienter med metastatisk uvealt melanom er median 12 måneder, og 5-års overlevelsen er under 10 %.

Uvealt melanom er svært at behandle, når først der er sket spredning. Der er ingen veldefineret standardbehandling for metastatisk sygdom. Der er ingen targeterede



behandlinger, og ingen systemisk behandling har indtil videre vist en overlevelsesgevinst. Patienter tilbydes derfor p.t. behandling i kliniske studier, hvis studier er tilgængelige [1].

Behandlingen med tebentafusp er målrettet patienter med uvealt melanom, som er HLA-A*02:01-positive og har metastatisk sygdom. HLA-A*02:01-positivitet vurderes ved en blodprøve. Omkring halvdelen af patienter med metastatisk uvealt melanom vurderes at være HLA-A*02:01-positive (svarende til fordelingen i baggrundsbefolkningen). Behandlingen med tebentafusp estimeres at kunne tilbydes til omkring 10 patienter om året i Danmark.

1.3 Tebentafusp

Tebentafusp er et immun-mobiliserende bispecifikt monoklonalt protein målrettet mod T-celle-receptoren (TCR) mod kræft (ImmTAC). TCR-domænet genkender gp100, når det er bundet til HLA-A*02:01, og det er derfor kun patienter med denne HLA-type, som kan behandles med Tebentafusp (ca. 50 % af patienterne). Patientens egne T-celler bliver aktiveret og omdirigeret til melanomcellerne, hvilket resulterer i en anti-tumor immunrespons.

Tebentafusp gives ved intravenøs infusion over 15-20 minutter [3]. De første tre til fire doser bør administreres på hospitalet, hvor patienten overvåges i mindst 16 timer for tegn på *cytokine release syndrome* (se afsnit 2.4.5). Patienter behandles typisk indtil progression eller uacceptabel toksicitet, men fortsat behandling efter progression ("*treatment beyond progression*¹") er en mulighed [3].

Dosis i første cyklus:

Dag 1: 0,02 mg

Dag 8: 0,03 mg

Dag 15: 0,068 mg

Dosis efterfølgende:

Ugentligt: 0,068 mg

Tebentafusp fik markedsføringstilladelse 1. april 2022 og har status af et *orphan drug*. Lægemidlet har ikke andre indikationer og har ikke før været behandlet i Medicinrådet.

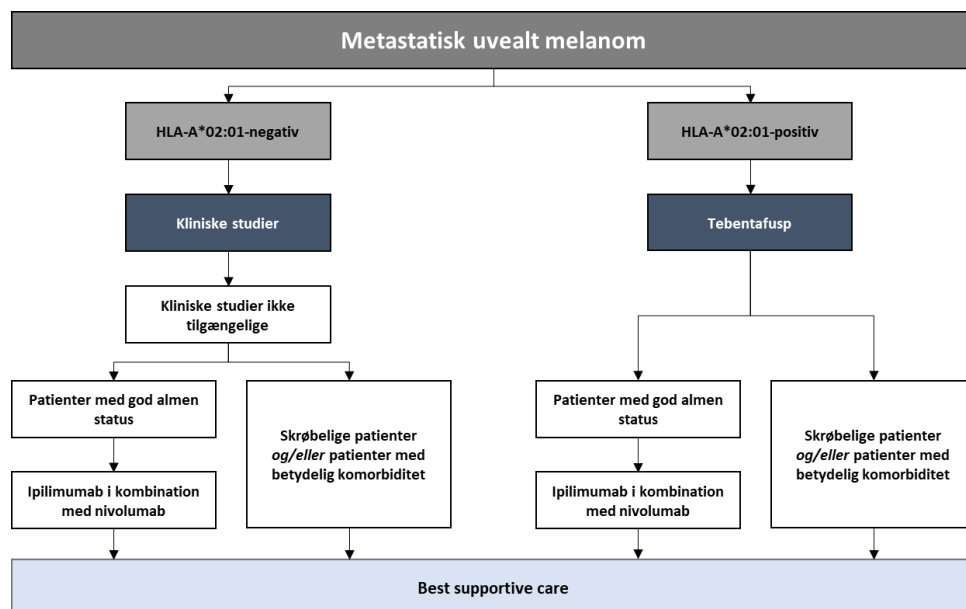
1.4 Nuværende behandling

Der er p.t. ikke en etableret standardbehandling af patienter med metastatisk uvealt melanom i dansk klinisk praksis. Generelt er der ikke overbevisende data for forlænget

¹ Følgende kriterier skal være overholdt for at fortsætte behandling ved sygdomsprogression målt via RECIST V1.1: Absence of signs or symptoms indicating clinically significant PD; No decline in ECOG performance status; No impending threat to vital organs/critical anatomical sites requiring urgent alternative medical intervention or where continuation of study therapy would prevent institution of such intervention; Absence of any of the investigational product discontinuation criteria.² Definition fra EMA: An adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a birth defect.



overlevelse hos patienter med metastatisk uvealt melanom ved nuværende behandlingsmodaliteter (kemoterapi eller check-point hæmmere) [1]. Første behandlingsvalg vil derfor være indgang i kliniske studier, hvis de er tilgængelige. Ud fra de tilgængelige studier vurderes det, at kombinationsimmunoterapi med CTLA-4- + PD-1-inhibitorer (ipilimumab + nivolumab) bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom. Såfremt patienten fremstår skrøbelig, kan monoterapi med PD-1-antistoffer overvejes som alternativ. Anti-CTLA4-antistoffer anbefales ikke som monoterapi til patienter med metastatisk uvealt melanom pga. meget begrænset klinisk effekt og samtidig toksicitet. Derudover skal kirurgisk resektion af solitære levermetastaser overvejes hos patienter i god almentilstand og med begrænset sygdom, hvor radikalitet vurderes at være realistisk. Anden lokalbehandling af levermetastaser hos patienter med uvealt metastatisk melanom skal kun foregå i kliniske studier. Figur 1 viser behandlingsforløbet for danske patienter med metastatisk uvealt melanom og den mulige indplacering af tebentafusp for HLA-A*02:01-positive patienter.



Figur 1. Behandlingsforløb for danske patienter med metastatisk uvealt melanom og den mulige indplacering af tebentafusp for HLA-A*02:01-positive patienter.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og identificeret tre studier. Dog udelades det tredje studie, da det inkluderer tidligere behandlede patienter og derfor ikke vurderes relevant. De to anvendte studier ses i nedenstående tabel.



Derudover er der under punkt 2.2.3 en kort beskrivelse af data fra *Danish Metastatic Melanoma Database* (DAMMED), som er inddraget deskriptivt i rapporten med det primære formål at validere den anvendte komparator.



2.2 Kliniske studier

Tabel 2. Oversigt over de inkluderede studier, der anvendes i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for intervention og komparator

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Kilder + start- og slutdato for studiet	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
IMCgp100-202 (NCT03070392)	Behandlingsnaive patienter med HLA-A*02:01-positiv metastatisk uvealt melanom	Tebentafusp	Investigators choice (pembrolizumab, ipilimumab eller dacarbazine)	Primære: Overlevelse (OS) Sekundære: Progressionsfri overlevelse (PFS, responsrate (OR), varighed af respons (DoR), disease control rate (DCR), sikkerhed, livskvalitet*	Overall survival benefit with Tebentafusp in metastatic uveal melanoma - N Engl J Med 2021; 385:1196-1206 [4] Startdato: 16. oktober 2017 Forventet slutdato: marts 2023 Anvendt data-cut: 13. oktober 2020 (median opfølgningstid 14,1 mdr.)	OS, PFS, dosering, livskvalitet og grad ≥ 3 bivirkninger
GEM-1402 (NCT02626962)	Behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom	Ipilimumab + nivolumab	Ingen komparator	Primært: OS ved 12 mdr. Sekundære: Responsrate (OR), sikkerhed, PFS, disease control rate (DCR)	Nivolumab plus Ipilimumab for treatment-naive metastatic uveal melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402) - J Clin Oncol 2021; 39:586-598 [5] Startdato: april 2016 Forventet slutdato: december 2021 Anvendt data-cut: 9. juli 2019 (median opfølgningstid 13,4 mdr.)	OS, PFS, dosering og grad ≥ 3 bivirkninger

* Ikke inkluderet i det publicerede studie, men indsendt efterfølgende af Immunocore. Clinical study report: IMCgp100-202.



2.2.1 IMCgp100-202

IMCgp100-202-studiet er et *on-going* randomiseret, *open-label*, fase-3-studie, hvor patienterne blev randomiseret i en 2:1-ratio til tebentafusp (n=252) eller *investigator's choice* (n=126) bestående af monoterapi med enten pembrolizumab (82 %), ipilimumab (16 %) eller dacarbazine (6 %). IMCgp100-202-studiet havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af tebentafusp og inkluderer 378 voksne, behandlingsnaive HLA-A*02:01-positive patienter med metastatisk uvealt melanom med en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status (PS) på 0-1 (vurderet efter RECIST version 1.1). Der var 442 HLA-A*02:01-positive patienter, men 64 af dem opfyldte ikke inklusionskriterierne svarende til 14,5 % *non-eligible* patienter. Det var tilladt for patienterne at have modtaget tidligere kirurgisk resektion af levermetastaser eller adjuverende systemisk behandling. Overkrydsning mellem studiearmene var ikke tilladt ifølge det oprindelige studiedesign, men baseret på resultaterne af den første interimanalyse blev det efterfølgende tilladt for patienter i kontrolarmen at krydse over til tebentafusp ved manglende effekt af behandling med *investigators choice*. I alt skiftede 16 af patienterne i kontrolarmen (n=126) over til tebentafusp. I denne rapport anvendes dog data baseret på den første interimanalyse, hvor overkrydsning endnu ikke var tilladt.

Blandt eksklusionskriterierne var tilstedeværelse af symptomatiske metastaser i centralnervesystemet, aktiv autoimmun sygdom behandlet med glukokortikoider eller behandling med systemisk immunsupprimerende behandling.

Det primære endemål i IMCgp100-202-studiet er overlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderet i denne rapport er progressionsfri overlevelse (PFS), livskvalitet og sikkerhed.

Der henvises til gennemgang af patientkarakteristika i afsnit 2.3.1.

Det anvendte data-cut i denne rapport er fra den første interimanalyse i oktober 2020, hvor den mediane opfølgningstid var 14,1 mdr. Der er siden kommet opdaterede data (*data-on-file*) fra henholdsvis august 2021 og april 2022, som dog stadig er fortrolige. Den forlængede opfølgningstid i IMCgp100-202 bidrager ikke til MAIC-analysen, da analysen er betinget af opfølgningstiden i komparatorarmen fra GEM-1402-studiet, og analysen er derfor baseret på data fra det første data-cut i oktober 2020 (se afsnit 2.2.2).

2.2.2 GEM-1402

GEM-1402 er et enkeltarmet-, fase-2-studie, som inkluderer 52 voksne, behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom med en ECOG-PS på 0-1. Patienterne modtog behandling med nivolumab (1 mg/kg) og ipilimumab (3 mg/kg) hver 3. uge for i alt fire behandlingsserier (12 uger) og derefter nivolumab (3 mg/kg) hver 2. uge indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning fra studiet. Den mediane opfølgningstid i studiet var 13,4 mdr. (interval 0,8-35,2 mdr.).

Blandt eksklusionskriterierne var tidligere systemisk behandling (inklusive *hepatic embolization or perfusion*), samtidig kronisk eller tilbagevendende autoimmun sygdom,



aktiv kræftsygdom inden for de seneste tre år, tidligere behandling med checkpoint-hæmmere eller aktive hjernemetastaser.

Det primære endemål i GEM-1402 er overlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderer OS-rate ved 24 mdr., PFS og sikkerhed. Livskvalitetsdata er ikke rapporteret i GEM-1402-studiet.

2.2.3 Data fra *Danish Metastatic Melanoma Database (DAMMED)*

Data fra den danske, nationale database for metastatisk melanom (DAMMED) [6] indgår deskriptivt i denne rapport med det primære formål at validere den anvendte komparator ift. en dansk patientpopulation. Patientkarakteristika samt deskriptive resultater for overlevelse og PFS er inddraget for 87 patienter med metastatisk melanom behandlet med ipilimumab + nivolumab mellem 17. juli 2017 og 21. november 2021 [7].

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne, behandlingsnaive HLA-A*02:01-positive patienter med metastatisk uvealt melanom	Populationen i ansøgningen svarer til dansk klinisk praksis.	Interventionsarmen fra IMCgp100-202-studiet og komparatorarmen fra GEM-1402
Intervention	Tebentafusp	Interventionen svarer til det forventede	Tebentafusp
Komparator	Ipilimumab + nivolumab	Ipilimumab + nivolumab er en relevant komparator i forhold til dansk klinisk praksis	Ipilimumab + nivolumab
Effektmål	OS, PFS, HRQoL (via EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-5L (kun for interventionen)), sikkerhed	De anvendte effektmål er relevante for populationen	OS, PFS, grad ≥ 3 bivirkninger.



2.3.1 Population

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i studierne anvendt i de komparative analyser af effekt og sikkerhed (IMCgp100-202, GEM-1402) samt karakteristika for danske patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab mellem juli 2017 - november 2021.

	IMCgp100-202	GEM-1402	Data fra <i>Danish Metastatic Melanoma Database (DAMMED)</i>
	Tebentafusp (N=252)	Ipilimumab + nivolumab (N=52)	Ipilimumab + nivolumab (N=87)
Median alder (interval) – år	64 (23-92)	59 (26-84)	66 (20-80)
Køn – antal (%)			
Mænd	128 (51)	29 (55,8)	48 (55,2)
Kvinder	124 (49)	23 (44,2)	39 (44,8)
Median tid siden primær diagnose (interval) – år	3,0 (0,1 – 25)	N/A	N/A
ECOG-performancestatus score – antal (%)			
0	192 (76)	44 (84,6)	63 (72,4)
1	49 (19)	8 (15,4)	22 (25,3)
2	0	0	2 (2,3)
3	N/A	0	0
Data missing	11 (4)	0	0
Lactat-dehydrogenase			
Lactat-dehydrogenase > ULN interval (105-205 U/L) – antal (%)	90 (36)	N/A	42 (48,3)
Missing	N/A	N/A	12 (13,8)
Leversygdom ved uvealt melanom <i>recurrence</i> – antal (%)			
Leversygdom	N/A	41 (78,8)	N/A
Unilobular	N/A	10 (19,2)	N/A
Multilobular	N/A	28 (53,8)	N/A
Største metastatiske læsion – antal (%)			
≤3,0 cm, stadie M1a	139 (55)	23 (63,9)	N/A
3,1-8,0 cm, stadie M1B	92 (37)	11 (30,6)	N/A
≥8,1 cm, stadie M1c	21 (8)	2 (5,6)	N/A
Lokalisation af metastaser – antal (%)			



	IMCgp100-202	GEM-1402	Data fra <i>Danish Metastatic Melanoma Database (DAMMED)</i>
Hepatisk alene	131 (52)	22 (42,3)	44 (50,5)
Ekstrahepatisk alene	9 (4)	11 (23,5)	5 (5,7)
Hepatisk og ekstrahepatisk	111 (44)	19 (15,5)	38 (46,3)
Lunger	N/A	22 (42,3)	25 (28,7)
Knogle	N/A	9 (17,3)	29 (33,3)
Nodal	N/A	5 (9,6)	15 (17,2)
Hjerne (ikke aktiv)	N/A	2 (3,8)	4 (4,6)
Andre	N/A	10 (19,2)	N/A
Data missing	1 (<1)	N/A	0
Tidligere lokalbehandling af uvealt melanom - antal (%)			
Tidligere kirurgisk behandling af metastatisk sygdom	24 (10)	N/A	N/A
Enucleation	N/A	30 (57,7)	N/A
Brachyterapi	N/A	26 (50,0)	N/A
Ekstern strålebehandling	N/A	4 (7,7)	N/A
Konservativ kirurgi	N/A	3 (5,8)	N/A
Tidligere behandlingslinjer af metastatisk uvealt melanom - antal (%)			
0	252 (100)	52 (100)	82 (94,2)
1	0	0	3 (3,4)
2	0	0	1 (1,1)
3	0	0	0
4	0	0	1 (1,1)

*Data cut-off 31. december 2021 ** N/A=not applicable.

Sammenligning af baselinekarakteristika

Studiepopulationerne i IMCgp100-202 og GEM-1402 er overordnet set sammenlignelige. Medicinrådet bemærker, at der ikke foreligger evidens for, at HLA-A*02:01-positive patienter har en prognose, der adskiller sig fra HLA-A*02:01-negative patienter. De væsentligste forskelle mellem studiepopulationerne er, at tid siden diagnose ikke er kendt i GEM-1402-studiet, og at antallet af patienter med ekstrahepatiske metastaser er forskelligt i de to studier. Da tid siden diagnose var ukendt i GEM-1402, kunne der ikke matches på dette i MAIC-analysen, hvilket introducerer usikkerhed i den indirekte analyse. Tid siden diagnose kan have betydning, hvis der er stor forskel på, hvornår



patienterne har fået diagnosen (jo længere tid uden progression, jo bedre prognose), men da dette ikke er oplyst i GEM-1402, er det ikke muligt at vurdere, om der er betydende forskel mellem de to studier. Derudover havde 4 % af patienterne behandlet med tebentafusp i IMCgp100-202 ekstrahepatiske metastaser alene, mens det tilsvarende tal for ipilimumab + nivolumab i GEM-1402 var 23,5 %. Det er dog udokumenteret, om det at have metastaser udelukkende uden for leveren har prognostisk betydning, og derved ikke muligt at vurdere potentiel bias heraf.

I forhold til dansk klinisk praksis

Patienternes performanscore i IMCgp100-202 og GEM-1402 er lidt bedre end det forventede i dansk klinisk praksis. Dette skyldes de to studiers inklusionskriterier, som inkluderer, at patienterne skal have en ECOG PS mellem 0-1. I de danske data er der en lidt større andel af patienter med en ECOG PS på 1 end i IMCgp100-202 og GEM-1402, og derudover inkluderer de danske data to patienter med en ECOG PS på 2 (N=2/87). Inklusionskriterierne i IMCgp100-202 og GEM-1402 betyder, at resultaterne fra sammenligningen ikke kan overføres til patienter med en ECOG PS > 1. Derudover er der en større andel af patienter med forhøjet LDH-niveau (> ULN) i de danske data end i IMCgp100-202 (48,3 % vs. 36 %). Jo højere LDH-niveau jo dårligere prognose [8]. LDH-niveau er ikke tilgængeligt i GEM-1402. Denne forskel kan medføre, at resultaterne for tebentafusp er bedre, end hvad man ville forvente for danske patienter med forhøjet LDH-niveau. Dette afspejles også i medianoverlevelsen for kontrolgruppen i IMCgp100-202-studiet, som er numerisk langt højere end i danske real-world data (16,0 mdr. vs. 11,1 mdr.) [8]. Samlet set afspejler patientkarakteristika i IMCgp100-202 og GEM-1402 sammenholdt med patientkarakteristika for de danske *real-world data*, at patienter i de kliniske studier er en selekteret patientpopulation med bedre almen tilstand.

Medicinerådets vurdering af population

Patienterne i IMCgp100-202 er sandsynligvis en bedre prognostisk gruppe end dem, der potentielt ville behandles med tebentafusp i dansk klinisk praksis. Der er overordnet set selektion ved det at indgå i et fase-3-studie, hvilket også indikeres ved en mindre andel af patienter med forhøjet LDH-niveau i IMCgp100-202 end blandt danske patienter (Tabel 4). Dette betyder samlet set, at resultaterne af behandling med tebentafusp i IMCgp100-202 sandsynligvis er bedre, end hvad man ville forvente for danske patienter. De to populationer i IMCgp100-202 og GEM-1402, der indgår i MAIC-analysen, vurderes overordnet set sammenlignelige.

2.3.2 Intervention

Tebentafusp gives ved infusion over 15-20 minutter på hospitalet [3]. Ved de første tre til fire doser bør patienten overvåges i mindst 16 timer for tegn på *cytokine release syndrome*. Patienter behandles så længe, der er klinisk effekt og ingen uacceptabel toksicitet [3]. Behandling med tebentafusp gives i følgende dosis:

Dosis i første cyklus:

Dag 1: 0,02 mg

Dag 8: 0,03 mg

Dag 15: 0,068 mg



Dosis efterfølgende:

Ugentligt: 0,068 mg

Medicinrådets vurdering af intervention

Der er ikke erfaring med behandling med tebentafusp i dansk klinisk praksis, men Medicinrådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at det vurderes som en ulempe for patienten, at behandling med tebentafusp gives ugentligt relativt til behandling med ipilimumab + nivolumab, der gives hver 3. uge.

Doseringen af tebentafusp i den sundhedsøkonomiske analyse følger IMGcp100-102-studiet.

2.3.3 Komparator

Der er ikke en etableret standardbehandling af metastatisk uvealt melanom i dansk klinisk praksis. Første behandlingsvalg vil være indgang i kliniske studier. Ud fra de tilgængelige studier vurderes det, at kombinationsimmunoterapi med en CTLA-4 + PD-1-hæmmer (ipilimumab + nivolumab) bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom.

I GEM-1402 gives kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab intravenøst i forlængelse af hinanden med en samlet infusionstid på ca. 2-3 timer (ipilimumab: 90 min ; nivolumab: 60 min). Kombinationsbehandlingen gives i de første 12 uger og derefter behandles med nivolumab som monoterapi. Behandlingen fortsættes indtil progression eller uacceptabel toksicitet [5].

Dosis hver 3. uge de første 12 uger (4 behandlingsserier):

Ipilimumab: 3 mg/kg

Nivolumab: 1 mg/kg

Dosis efterfølgende (hver 2. uge):

Nivolumab: 3 mg/kg.

Doseringen af ipilimumab + nivolumab i den sundhedsøkonomiske analyse følger GEM-1402-studiet.

Medicinrådets vurdering af komparator

Vedligeholdelsesdosis med nivolumab er i dag 6 mg/kg hver fjerde uge og ikke 3 mg/kg hver anden uge som i studiet. Det gør dog ingen forskel, blot skal patienter behandles sjældnere, men med samme kumulerede dosis. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at komparator afspejler dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for:



Primære effektmål:

- Overall survival (OS).

Sekundære effektmål:

- Progressionsfri overlevelse (PFS)
- Objektiv responsrate (OR)
- Livskvalitet via EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-5L (kun for interventionen)
- Sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer overordnet set, at de angivne mål er dækkende for evalueringen af tebentafusp.

Der er dog ingen sammenlignende analyse vedr. livskvalitet, da dette ikke er opgjort for komparator i GEM-1402. Sammenligningen af sikkerhed er foretaget narrativt.

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, da PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Da komparator i IMCgp100-202 ikke svarer til dansk klinisk praksis, har ansøger udført en uforankret MAIC, hvor komparator baseres på data fra GEM-1402. At analysen er uforankret betyder, at de to behandlinger (fra hver sit studie) ikke er sammenlignet med en fælles komparator.

En MAIC-analyse muliggør en sammenligning af effekten af tebentafusp fra IMCgp100-202 med effekten af ipilimumab + nivolumab fra GEM-1402, hvor der justeres for forskelle i patientkarakteristika mellem de to studier, og dermed reducerer den bias, en simpel, ujusteret sammenligning af resultaterne fra de to behandlinger ville inkludere. I en uforankret MAIC vægtes individdata for tebentafusp således, at nøgletal for potentielle effektmodifikatorer og prognostiske faktorer matcher de tilsvarende nøgletal for ipilimumab + nivolumab fra GEM-1402-studiet.

I MAIC'en er der justeret for følgende variable, som er tilgængelige i GEM-1402:

- Alder (år) – median
- Køn
- Baseline LDH – andelen, der ligger inden for normalniveauet
- Baseline alkaline fosfatase – andelen, der ligger inden for normalniveauet
- Lokalisation af sygdom – hepatisk alene, ekstrahepatisk alene, hepatisk og ekstrahepatisk
- ECOG PS ved baseline - andelen med 0.



Patienter med manglende værdier på disse variable blev ekskluderet fra analysen. MAIC-metoden giver hver tebentafusp-patient en vægt, som bruges i de efterfølgende analyser, f.eks. til at beregne justerede Kaplan-Meier kurver for OS og PFS. Formålet med MAIC'en er at vægte patienter i tebentafusp-armen, så de ud fra de specificerede variable ligner patienterne, de skal sammenlignes med mest muligt. På den måde kommer patienter, der i højere grad ligner studiepopulationen i komparatorarmen til at vægte højere, end patienter, der afviger. Det medfører, at effektestimaterne i højere grad bliver determineret af de patienter, der ligner patienterne i komparatorarmen mest.

For komparator er den publicerede Kaplan-Meier-kurve digitaliseret, hvor hver patient indgår med vægten 1. Effektestimaterne fra analyserne er repræsentative for en population, der ligner populationen for ipilimumab + nivolumab.

Der blev derudover foretaget en ujusteret indirekte sammenligning (UAIC) for at evaluere indflydelsen af matchningen.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at studierne overordnet set er matchet på de relevante faktorer, bortset fra på variabelen "tid siden diagnose", da denne information ikke er tilgængelig i GEM-1402. Den manglende matching kan medføre en bias i resultaterne af den indirekte analyse, hvis der er forskel i tid siden diagnose, og tid siden diagnose er en prognostisk faktor. Det er ikke muligt at vurdere størrelse eller retning på en sådan bias.

Derudover var der praktisk talt ingen forskel på den justerede (MAIC) og ujusterede (UAIC)-analyse, hvilket gav anledning til bekymring for, hvorvidt matchningen på de nævnte variable var tilstrækkelig, eller om der er variable med prognostisk betydning, der ikke er taget højde for (se afsnit 2.4.2).

Tabel 5. Oversigt over effektestimater

Effekt mål	Tebentafusp	Ipilimumab/nivolumab	Hazard ratio
Overlevelse (OS)	Median: 21,6 mdr. OS-rate ved 12 mdr.: 78,6 %	Median: 12,1 mdr. OS-rate ved 12 mdr.: 51,2 %	0,51 [95 % CI, 0,32 - 0,79]
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median: 4,8 mdr. PFS-rate ved 12 mdr.: 16,5 %	Median: 3,1 mdr. PFS-rate ved 12 mdr.: 15,4 %	0,65 [95 % CI, 0,45 - 0,94]
Sikkerhed Grad \geq 3 TRAE*	44 %	57,7 %	N/A
Livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	Indgår deskriptivt	Ikke tilgængeligt fra GEM-1402	N/A

*TRAE=Treatment related adverse events; N/A: not applicable.

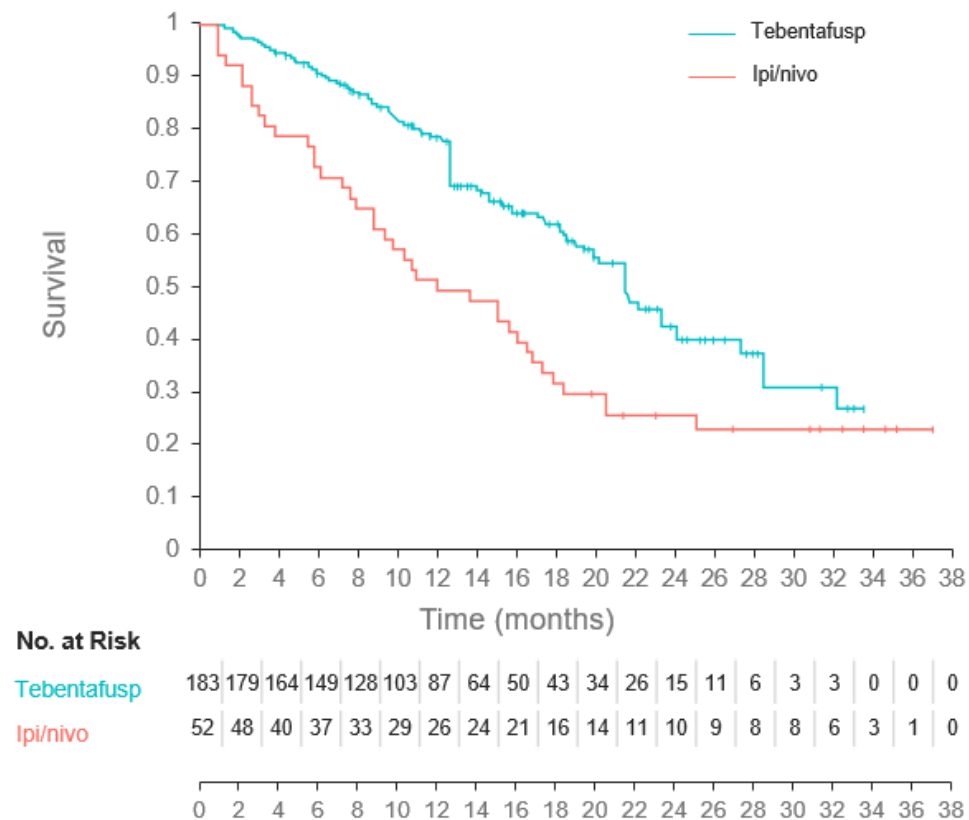


2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

Patienterne behandlet med tebentafusp havde en median overlevelse på 21,6 mdr. og en overlevelseshastighed ved 12 mdr. på 78,6 %. De tilsvarende tal for patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab var en median overlevelse på 12,1 mdr. og en overlevelseshastighed ved 12 mdr. på 51,2 % (Figur 2). Det bemærkes, at estimerne for ipilimumab + nivolumab ligger meget tæt op af estimerne for den danske patientpopulation behandlet med ipilimumab + nivolumab.

Tabel 4, baseline karakteristika), som havde en median OS på 11,1 mdr. og en overlevelseshastighed ved 12 mdr. på 47,8 % (36,0- 58,6).

Analysen estimerer en forskel i medianoverlevelse og overlevelseshastighed ved 12 mdr. på henholdsvis 9,5 mdr. og 27,4 % til fordel for tebentafusp. HR blev estimeret til 0,51 [95 % CI, 0,32 – 0,79].



Figur 2. Kaplan-Meier plot af overlevelse fra MAIC-analysen af tebentafusp versus ipilimumab + nivolumab.



Tabel 6. Overlevelse fra MAIC-analysen

MAIC tebentafusp vs. ipilimumab + nivolumab					
Behandling	N	Events	Median OS (mdr.)	OS-rate ved 12 mdr. (%)	HR (95 % CI) robust SE
Tebentafusp (MAIC)*	182,6	61,4	21,6	78,6	0,51 (0,32 – 0,79)
Tebentafusp (UAIC)**	240	82	21,7	74,7	0,51 (0,35 - 0,76)
Ipilimumab + nivolumab	52	39	12,1	51,2	-

* Data baseret på justeret MAIC.

**Data baseret på ujusteret indirekte analyse (UAIC).

Forkortelser: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; SE, standard error/standardfejl.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

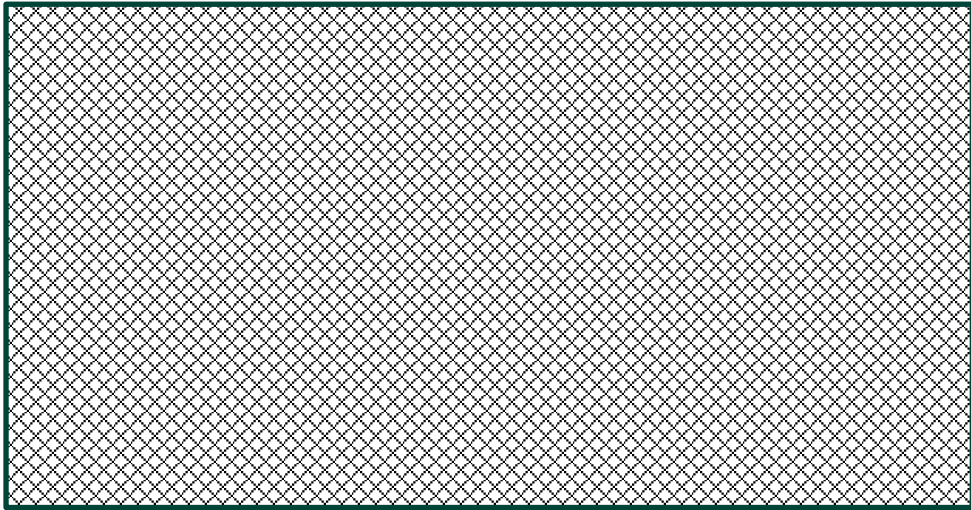
Både medianoverlevelsen og overlevelseshastighed ved 12 mdr. var forbedret med tebentafusp med henholdsvis 9,5 mdr. og 27,4 %. Medicinerådet bemærker, at patienterne i IMCgp100-202 er en selekteret population, og at der derfor ses bedre overlevelse, ift. hvad man ville forvente hos danske patienter, bl.a. pga. flere patienter med forhøjet LDH-niveau i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet bemærker, at estimaterne fra den ujusterede indirekte analyse (UAIC) er meget lig resultaterne fra den justerede analyse. Dette giver anledning til bekymring for, at der er prognostiske variable, som analysen ikke er justeret for. Det er dog ikke klart, hvilke variable der evt. mangler, ud over 'tid siden diagnose', som ikke er tilgængelige i GEM-1402.

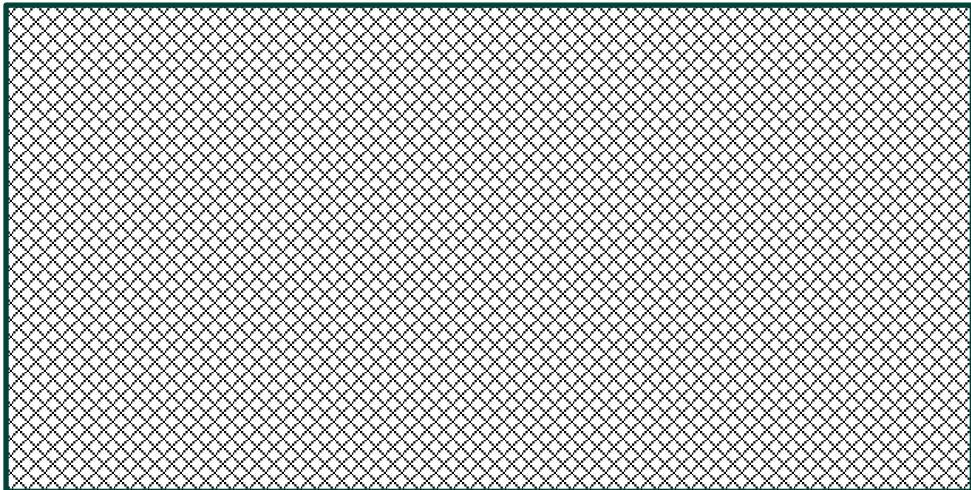
Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tebentafusp er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger har med udgangspunkt i Scheonfeld-residualerne, kumulative hazard plots og p-værdier vurderet, at hazard-raterne for OS for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab ikke kan antages at være proportionelle. Med afsæt i individuelle patientdata fra IMCgp100-202 og GEM1402 (baseret på MAIC'en) estimerer ansøger i stedet overlevelsen ved at tilpasse parametriske modeller separat for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

Ansøger har testet de seks standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS og har med afsæt i statistisk fit valgt at anvende den log-normale fordeling til ekstrapolering af både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab, se den grå kurve i Figur 3 og Figur 4. I figurene præsenteres, af hensyn til aflæsning af kurverne, kun ekstrapoleringer af overlevelsen for de første 15 år af ansøgers tidshorisont på 35 år. Valget af parametriske funktion til ekstrapolering af overlevelse for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab sker på baggrund af ansøgers vurdering af bedste statistiske fit (jævnfør AIC/BIC).



Figur 3. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for patienter behandlet med tebentafusp hos patienter med uvealt metastatisk melanom.



Figur 4. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab hos patienter med uvealt metastatisk melanom.

Den mediane og 12-måneders overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 9 for hhv. tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.



Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke diskonterede tal

Behandling	Median OS fra individuelle studier [år]	Median OS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [år]
Tebentafusp, (IMCgp100-202 95 % CI)	1,81 (1,55;2,38)	■	■
Tebentafusp, (MAIC)	■		
Ipilimumab + nivolumab (GEM1402 95 % CI)	1,05 (0,61;1,52)	■	■
Ipilimumab + nivolumab (MAIC)	■		

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overlevelse

Medicinerådet vurderer, at ekstrapolering af OS-data er behæftet med væsentlig usikkerhed, da det er baseret på en indirekte sammenligning af tebentafusp-armen fra IMCgp100-202 og ipilimumab + nivolumab-armen fra GEM1402 i en MAIC. Medianoverlevelsen og overlevelseshastigheden ved 12 måneder er forbedret ved behandling med tebentafusp i forhold til ipilimumab + nivolumab, hvilket, Medicinerådet vurderer, skal ses i sammenhæng med, at patienterne i IMCgp100-202 er en selekteret population. Det har den konsekvens, at overlevelsen for tebentafusp fremstår bedre i studiet relativt til forventningen i dansk klinisk praksis. Dette blandt andet på grund af, at danske patienter generelt har forhøjet LDH-niveau (jo højere LDH, jo dårligere prognose) set i forhold til IMCgp100-202. Medicinerådet bemærker i den sammenhæng, at effektforskellen på overlevelsen imellem tebentafusp og ipilimumab + nivolumab vurderes at være til stede, om end overestimeret.

Idet resultaterne fra IMCgp100-202 vurderes at overestimere overlevelsen hos danske patienter, erstatter Medicinerådet ansøgers valg af log-normalfunktion til ekstrapolering af overlevelsen for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab med gammafunktionen til ekstrapolering af overlevelsen for tebentafusp og den eksponentielle funktion til ekstrapolering af overlevelsen for ipilimumab + nivolumab. Der ses et kraftigt fald i *numbers at risk* for både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab efter de to første års behandling. Det bevirker, at overlevelsen ud over to år behæftes med usikkerhed, og i dette tilfælde vurderer Medicinerådet som beskrevet, at der er tale om en overestimering af overlevelsen. Gammafunktionen forventes derfor bedst at afspejle den kliniske forventning til overlevelsen for tebentafusp-behandlede patienter efter to års behandling. Ligeledes forventes den eksponentielle funktion bedst at afspejle den kliniske forventning til overlevelsen for ipilimumab + nivolumab-behandlede patienter, efter to års behandling. Medicinerådet foretager en række deterministiske følsomhedsanalyser, med henblik på at afspejle påvirkningen valg af funktion til ekstrapolering af OS-data har for det samlede resultat, dette med udgangspunkt i et best- og worst-case scenarie.

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 8.



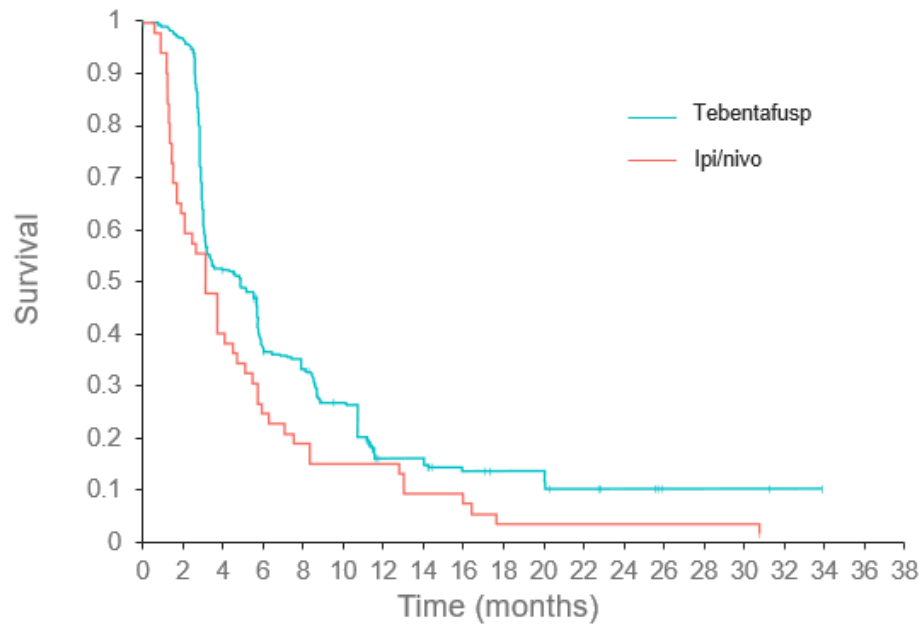
Tabel 8. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke diskonterede tal

Behandling	Median OS fra individuelle studier [år]	Median OS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [år]
Tebentafusp, (IMCgp100-202 95 % CI)	1,81 (1,55;2,38)	■	■
Tebentafusp, (MAIC)	■		
Ipilimumab + nivolumab (GEM1402 95 % CI)	1,05 (0,61;1,52)	■	■
Ipilimumab + nivolumab (MAIC)	■		

2.4.3 Progressionfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev målt via RECIST-kriterierne, version 1,1 [9]. PFS blev defineret som tiden fra randomisering til dato for progression eller død. PFS blev målt hver 3. måned fra randomisering og indtil sygdomsprogression eller død i op til 36 mdr.

Patienter behandlet med tebentafusp havde en PFS på 4,8 mdr. og en PFS-rate ved 12 mdr. på 16,5 %, hvor de tilsvarende tal for ipilimumab + nivolumab var henholdsvis 3,1 mdr. og 15,4 % (Figur 5). Det bemærkes, at estimerne for ipilimumab + nivolumab ligger forholdsvis tæt op af estimerne for den danske patientpopulation behandlet med ipilimumab + nivolumab, som havde en median PFS på 2,9 mdr. og en PFS-rate ved 12 mdr. på 8,0 % (3,3 – 15,4). Median PFS og 12-måneders PFS-rate for patienter behandlet med tebentafusp var forbedret med henholdsvis 1,7 mdr. og 1,1 % sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. HR blev estimeret til 0,65 (95 % CI, 0,45 – 0,94).



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
Tebentafusp	183	175	91	57	51	31	12	9	8	6	4	4	3	1	1	1	1	0	0	0	0
Ipi/nivo	52	33	20	13	10	8	8	5	3	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0

Figur 5. Kaplan-Meier-plots af PFS fra MAIC af tebentafusp versus ipilimumab + nivolumab.

Tabel 9. Progressionsfri overlevelse fra MAIC

MAIC tebentafusp vs. ipilimumab + nivolumab					
Behandling	N	Antal hændelser	Median PFS (mdr)	PFS-rate ved 12 mdr.	HR (95% CI)*
Tebentafusp**	182,6	139,1	4,8	16,5 %	0,65 (0,45 – 0,94)
Ipilimumab + nivolumab	52	51	3,1	15,4 %	

*Robust standardfejl.

**Data baseret på justeret MAIC.

Forkortelser: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MAIC, match-adjusted indirect comparison; PFS, progressionsfri overlevelse; SE, standard error/standardfejl.

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Estimerne for PFS ved behandling med tebentafusp indikerer en forbedring på henholdsvis 1,7 mdr. for median PFS og 1,1 % for PFS-rate ved 12 mdr. sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. HR blev estimeret til 0,65 til fordel for tebentafusp. Medicinerådet noterer, at der er en bemærkelsesværdig forskel i gevinsten for henholdsvis OS og PFS. Medicinerådet vurderer det dog plausibelt, at der er fortsat effekt af lægemidlet efter progression, da lægemidlet ser ud til at hæmme sygdomsaktiviteten

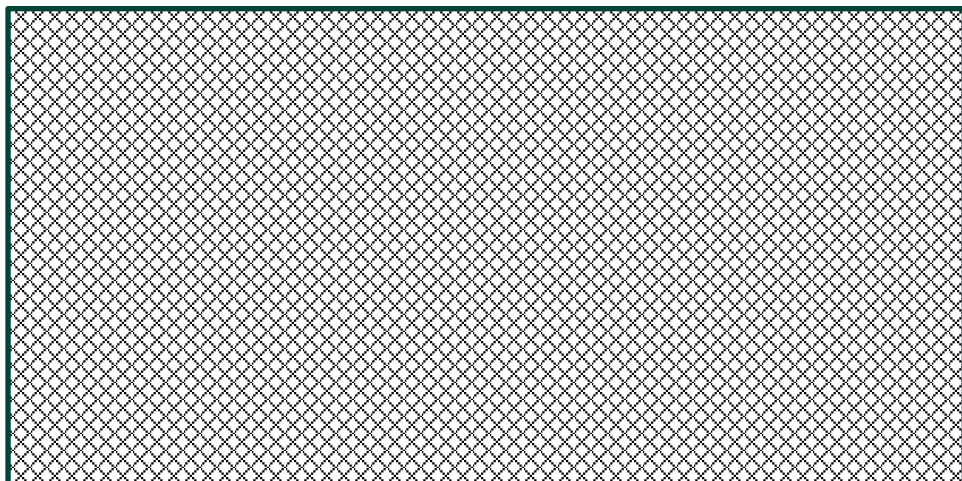


selv efter progression som målt via RECIST v. 1,1. En stor andel (43 %) af patienterne i IMCgp100-202 blev behandlet efter progression, hvilket også afspejles i EMAs SmPC [3], som tillader behandlingen, så længe der er klinisk effekt uanset progression (se kriterier i afsnit 1.3). Årsagerne herfor er uklare, men hænger muligvis sammen med, at mikromiljøet omkring tumor ændrer sig ved påvirkning af tebentafusp. Medicinrådet bemærker på den baggrund, at effekten på PFS ikke vurderes at afspejle effekten af lægemidlet for denne sygdom. Det bemærkes dog også, at det lave antal patienter i analysen af PFS gør det svært at konkludere noget endeligt om tebentafusps effekt herpå.

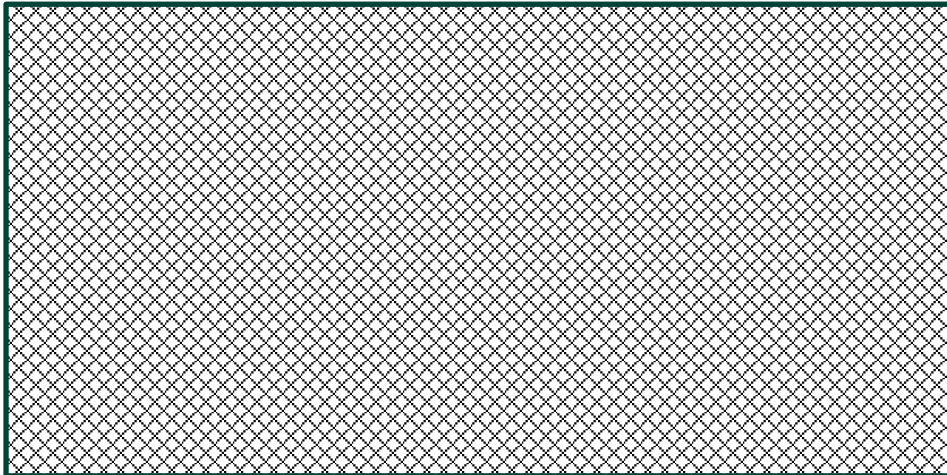
Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

På samme måde som for OS-data ekstrapoleres PFS-data til anvendelse i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har med udgangspunkt i Scheonfeld-residualerne, kumulative hazard plots og p-værdier vurderet, at hazard-raterne for PFS for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab ikke kan antages at være proportionelle (der er en non-monoton udvikling i hazardraten). Med afsæt i individuelle patientdata fra IMCgp100-202 og GEM1402 (baseret på MAIC'en) estimerer ansøger i stedet overlevelsen ved at tilpasse parametriske modeller separat for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

Ansøger har testet de seks standardparametriske modeller til ekstrapolering af PFS og har med afsæt i statistisk fit valgt at anvende den generaliserede gamma-funktion til ekstrapolering af både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab, se den grønne kurve i Figur 6 og Figur 7. I figurerne præsenteres af hensyn til aflæsningen af graferne kun ekstrapoleringer af overlevelsen for de første 5 år af ansøgers tidshorizont på 35 år. Valget af parametrisk funktion til ekstrapolering af overlevelse for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab sker på baggrund af ansøgers vurdering af bedste statistiske fit (jævnfør AIC/BIC).



Figur 6. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med tebentafusp hos patienter med uvealt metastatisk melanom.



Figur 7. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab hos patienter med uvealt metastatisk melanom.

Tabel 10. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra individuelle studier [år]	Median PFS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [år]
Tebentafusp, (IMCgp100-202 95 % CI)	0,28 (3,0;5,0)	■	■
Tebentafusp, (MAIC)	■		
Ipilimumab + nivolumab (GEM1402 95 % CI)	0,25 (2,0;4,1)	■	■
Ipilimumab + nivolumab (MAIC)	■		

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet vurderer, at de usikkerheder, som gør sig gældende for ekstrapoleringen af OS-data, i langt overvejende grad også gør sig gældende for ekstrapolering af PFS-data. Som for OS-data ses der også for PFS-data et kraftigt fald i *number at risk* inden for det første år af opfølgingsperioden. Det bevirker, at den progressionsfri periode kan være enten over- eller underestimeret for begge behandlinger. Medicinerådet vælger i den sammenhæng at beholde ansøgers generaliserede gammafunktion til estimering af progressionsfri overlevelse for både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab på baggrund af statistisk fit (jævnfør AIC/BIC) og kliniske ekspertvurderinger. Behandling med tebentafusp tillades dog i studiet ud over progression, så længe der klinisk vurderes at være gavn af tebentafusp. Denne praksis er ikke tilfældet for ipilimumab + nivolumab-behandlede patienter. Af den grund er det relevant at udføre en række følsomhedsanalyser med fastholdelse af den generaliserede gamma-funktion for ipilimumab + nivolumab og en ændring af funktion til ekstrapolering af progressionsfri



overlevelse for tebentafusp, sådan at de iboende potentielle udsving og konsekvenser for det samlede resultat afspejles i rapporten.

2.4.4 Livskvalitet

Data for livskvalitet blev målt i IMCgp100-202 via *the European Quality of Life -5 dimensions - 5 levels questionnaire* (EQ-5D-5L) og via *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Begge spørgeskemaer blev udfyldt ved baseline, ved dag 1 i første cyklus (1 cyklus = 7 dage) og hver efterfølgende cyklus til og med cyklus 5 og derefter ved hver 4. cyklus (med start ved cyklus 9) og ved behandlingsophør.

Data for livskvalitet er ikke rapporteret i GEM-1402-studiet, og det er derfor ikke muligt at lave en sammenligning af livskvaliteten ved behandling med henholdsvis tebentafusp og ipilimumab + nivolumab. I IMCgp100-202 blev der ikke rapporteret nogen signifikant forskel for livskvalitet mellem patienter behandlet med tebentafusp og *investigators choice*.

Medicinerådet tilføjer, at det, at behandling med tebentafusp gives ugentligt, relativt til behandling med ipilimumab + nivolumab, der gives hver tredje uge (de første 12 uger og derefter vedligeholdelsesbehandling hver fjerde uge), kan medføre en forringelse af livskvalitet.

En beskrivelse af de livskvalitetsdata fra EQ-5D-5L-spørgeskemaerne, der indgår i de sundhedsøkonomiske analyser, præsenteres i afsnit 3.3.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Det er ikke muligt at konkludere noget vedrørende patienternes livskvalitet pga. mangelfulde data. Medicinerådet bemærker, at det er en mangel, at data for livskvalitet ikke kan sammenholdes for de to behandlinger.

2.4.5 Sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed ved tebentafusp og nivolumab + ipilimumab er udelukkende deskriptiv, da ansøger ikke har foretaget en statistisk sammenlignende analyse af sikkerheden ved behandling med henholdsvis tebentafusp fra IMCgp100-202 og nivolumab + ipilimumab fra GEM-1402.

Ved begge behandlinger oplevede over 90 % af patienterne en *treatment related adverse event* (TRAE, lægemiddelrelaterede) af en eller anden grad (grad 1-5). For grad ≥ 3 TRAE var tallene 44 % for tebentafusp og 57,7 % for ipilimumab + nivolumab, og for alvorlige TRAE² var tallene henholdsvis 28,2 % og 57,7 %.

For tebentafusp var de hyppigste lægemiddelrelaterede bivirkninger cytokinrelaterede, såsom feber (76 %), kulderystelser (47 %) og hypotension (38%). 89 % af alle patienterne

² Definition fra EMA: An adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a birth defect.



oplevede *cytokin release syndrom*³, men ikke i alvorlig grad (grad 1: 12 %; grad 2: 76 %; grad 3: 1 %; ingen med grad 4-5). Der sås også hudrelaterede bivirkninger såsom udslæt (83 %), pruritus (kløe i huden) (69 %) og erythema (udslæt) (23 %).

For ipilimumab + nivolumab var de hyppigste bivirkninger hudrelaterede reaktioner, fatigue og levertoksicitet eller leverrelaterede bivirkninger. Leverskader relateret til immun checkpoint-hæmmere redegjorde for 36,5 % af alle lægemiddelrelaterede bivirkninger i GEM-1402.

Af patienterne behandlet med tebentafusp oplevede [redacted] leverrelaterede bivirkninger af grad ≥ 3 , mens det tilsvarende tal for patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab var 21,2 %. Derudover forekom fatigue hos 41 % af patienter behandlet med tebentafusp og hos 57,7 % af patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab.

Ophør af behandling pga. bivirkninger forekom hos henholdsvis 2,0 % og 23,1 % af patienterne behandlet med tebentafusp og ipilimumab + nivolumab, og lægemiddelrelaterede dødsfald blev rapporteret hos henholdsvis 0 % og 3,8 % (se Tabel 11).

Tabel 11. Oversigt over lægemiddelrelaterede bivirkninger ved tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

	Tebentafusp (N=245)	Ipilimumab + nivolumab (N=52)
TRAE's af alle grader n (%)	243 (99,2 %)	49 (94,2 %)
Grad ≥ 3 TRAE n (%)	109 (44 %)	30 (57,7 %)
Alvorlige TRAE n (%)	[redacted]	30 (57,7 %)
Ophør af behandling pga. TRAE's n (%)	5 (2,0 %)	12 (23,1 %)*
Lægemiddelrelaterede dødsfald n (%)	0	2 (3,8 %)

Forkortelser: TRAE, treatment related adverse events (lægemiddelrelaterede bivirkninger); TR-SAE, serious treatment related adverse event (alvorlige lægemiddelrelaterede bivirkninger).

*Ikke specificeret, om bivirkningerne er treatment related eller treatment emergent, da GEM-1402 anvender termen "klinisk uacceptabel toksicitet".

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er numerisk færre grad ≥ 3 og færre alvorlige bivirkninger ved tebentafusp, og bivirkningsprofilen er anderledes end ved ipilimumab + nivolumab, som er en velkendt behandling med en tung bivirkningsprofil hovedsageligt pga. immunrelaterede bivirkninger.

³ Systemisk inflammatorisk tilstand, karakteriseret ved voldsom frigivelse af proinflammatoriske cytokiner. Optræder oftest i forbindelse med første behandlingsserier med bispecifikke antistoffer og CAR-T celledterapi. Symptomer kan inkludere feber, svimmelhed, hovedpine.



Der er færre patienter, der ophører behandling med tebentafusp end med ipilimumab + nivolumab (2,0 % vs. 23,1 %), og der er ingen lægemiddelrelaterede dødsfald ved tebentafusp, mens der i GEM-1402 er rapporteret 3,8 % lægemiddelrelaterede dødsfald [5]. Til sammenligning blev der i en stor metaanalyse af toksicitet ved behandling med immun checkpoint-hæmmere rapporteret 1,23 % lægemiddelrelaterede dødsfald ved behandling med ipilimumab + nivolumab [10]. Der ses derudover færre bivirkninger, som kræver langvarig immunsuppression ved behandling med tebentafusp, og bivirkningsprofilen er mildere end ved ipilimumab + nivolumab.

De cytokin- og hudrelaterede bivirkninger ved behandling med tebentafusp kommer inden for de første timer efter administrationen og er årsagen til, at patienterne skal indlægges. Disse bivirkninger er reversible (med en median varighed af to dage [3]), og Medicinrådet bemærker, at der antages at være en sammenhæng mellem, hvor meget udslæt patienten får og effekten af behandlingen – jo mere udslæt, jo bedre effekt af behandlingen.

Medicinrådet bemærker, at tebentafusp er en klassebehandling, som er ukendt for klinikerne mht. de bivirkninger, der vil opstå, samt håndteringen af disse.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af tebentafusp er foretaget på baggrund af en indirekte analyse, da komparator i IMCgp100-202 ikke svarer til dansk klinisk praksis. Dette introducerer usikkerhed i resultaterne. Ansøger har udført en uforankret MAIC, hvor komparator baseres på data fra GEM-1402. Analysen vurderes at være matchet på de relevante tilgængelige variable fra GEM-1402, hvor der dog ikke er tilgængelig information om "tid siden diagnose". Det betyder, at der ikke kan matches på denne variabel i MAIC'en, hvilket kan medføre en bias i resultaterne, hvis der er forskel i tid siden diagnose, og hvis tid siden diagnose er en prognostisk faktor. Det er ikke muligt at vurdere størrelse eller retning på en sådan bias.

Derudover var der praktisk talt ingen forskel på den justerede og ujusterede analyse, hvilket gav anledning til bekymring for, hvorvidt matchningen på de tilgængelige variable var tilstrækkelig, eller om der er variable med prognostisk betydning, der ikke er taget højde for. Der er dog ingen oplagte variable, der mangler, udover information om tid siden diagnose.

Effekten af tebentafusp er kun undersøgt i et enkelt studie, og resultaterne er dermed behæftet med usikkerhed.

Patienterne i IMCgp100-202 vurderes at være en selekteret population, hvilket betyder, at der ses lidt bedre overlevelse, ift. hvad man ville forvente hos danske patienter, bl.a. pga. flere patienter med forhøjet LDH i dansk klinisk praksis. Information om LDH er ikke tilgængelig fra GEM-1402. Effekten af tebentafusp er derfor muligvis ikke direkte overførbart til en dansk patientpopulation.



Der er en moderat forskel i gevinsten for henholdsvis OS og PFS med en betydelig større observeret effekt på OS. Det vurderes dog plausibelt, at der er fortsat effekt af lægemidlet efter progression, da lægemidlet ser ud til at hæmme sygdomsaktiviteten selv herefter. Medicinrådet bemærker, at effekten på PFS ikke vurderes at afspejle effekten af lægemidlet for denne sygdom.

IMCgp100-202 er et open-label-studie. Dette kan have en indflydelse på patienternes opfattelse af egen livskvalitet, hvis de ved, at de får behandling med tebentafusp. Der foreligger dog ingen sammenlignende analyse vedr. livskvalitet, da dette ikke er opgjort for komparator i GEM-1402. Det er derfor ikke muligt at konkludere noget vedrørende patienternes livskvalitet pga. mangelfulde data, og dette er en mangel i vurderingen.

Sammenligningen af sikkerhed er udelukkende foretaget deskriptivt, og der er dermed ingen statistisk analyse heraf. Der er numerisk færre bivirkninger og en mildere bivirkningsprofil ved tebentafusp end ved ipilimumab + nivolumab. Det bemærkes dog, at tebentafusp er en klassebehandling, som er ukendt for klinikerne, mht. de bivirkninger der vil opstå samt håndteringen af disse.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tebentafusp sammenlignet med kombinationsbehandlingen nivolumab + ipilimumab. Analysen er udført på baggrund af studierne IMCgp100-202 og GEM-1402.

Kombinationen af nivolumab + ipilimumab er ikke tidligere blevet vurderet af Medicinrådet til mUM, hvorfor omkostningseffektiviteten af komparatoren ikke er vurderet. Ansøger har i denne sammenhæng vurderet, at det ikke er nødvendigt at udføre en komparativ analyse af nivolumab + ipilimumab og *best supportive care*, idet ipilimumab + nivolumab kan betragtes som standardbehandling af mUM i dansk klinisk praksis.

Samtidig påpeger ansøger, at der ikke findes studier, som sammenligner tebentafusp eller nivolumab + ipilimumab med placebo, eftersom mUM er en alvorlig og livstruende sygdom, og et placebo-studie derfor ville være uetisk.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv i sin analyse. Ansøger anvender en livslang tidshorison på 35 år, og anvender medianalderen fra *real-world evidence*-studiet af Bol. et al. [7] på 64 år som udgangspunkt for tidshorisonen. Den justerede medianalder fra MAIC'en var 59,7 år, hvilket er lavere end den mediane alder på 64 år i IMCgp100-202-studiet. Ansøger argumenterer for, at forskellen skyldes, at vægtningen i MAIC-analysen påvirkes af medianalderen rapporteret i GEM-1402. Fordi medianalderen fra Bol. et al. vurderes at



repræsentere dansk klinisk praksis bedst muligt, anvender ansøger denne som udgangspunkt for modellens tidshorizont. Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

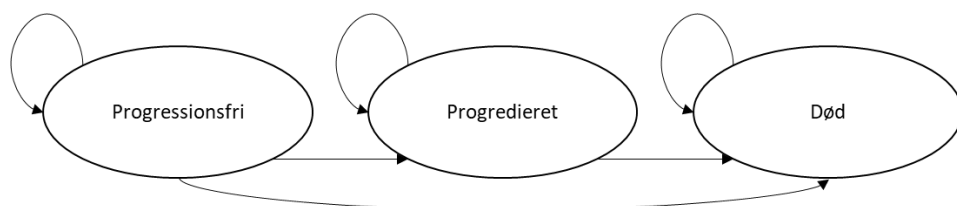
Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til diskontering. Medicinrådet anvender ansøgers tidshorizont på 35 år, men bemærker, at tidshorizonten for overlevelsen i praksis sjældent vil overstige 10 år for patienterne. Ganske få patienter vurderes at være i live fem år efter diagnosen, men de der er, forventes også at være i live efter 10 år. Se evt. afsnit 2.4.2 vedrørende forventningerne til overlevelsen.

3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs. Ansøgers model består af tre stadier: Progressionsfri, progredieret og død. Figur 8 afspejler modellen og de forskellige sygdomsstadier, samt hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet 'progressionsfri', og deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata, som beskrevet i afsnit 2.4.2 og 2.4.4.

Patientens tid i det progressionsfri stadie bestemmes ud fra PFS-data fra MAIC-analysen. Fra 'progressionsfri' kan patienten bevæge sig videre til stadiet 'progredieret' og til stadiet 'død'. Den samlede tid, patienterne befinder sig i stadiet 'progredieret', estimeres ud fra PFS- og OS-data fra MAIC-analysen svarende til den andel af patienter, der hverken befinder sig i det progressionsfri stadie eller stadiet død. Fra stadiet progredieret kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død.

Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra MAIC-analysen. Modellen har en cykluslængde på 7 dage, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 8. Modeldiagram med udgangspunkt i *partitioned survival*-modellering for stadierne progressionsfri, progredieret og det absorberende stadie død

Udover effektmålene OS og PFS er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden af tebentafusp på en kombination af den gennemsnitlige tid til behandlingsophør samt andelen af patienter, der blev behandlet efter progression i IMCgp-100-202. Det resulterer i en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 10,9 måneder for tebentafusp. På baggrund af kliniske ekspertvurderinger sættes behandlingsvarigheden lig med PFS for ipilimumab + nivolumab, idet det ikke er klinisk praksis at behandle ud over progression hos patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab. Værdierne er præsenteret i Tabel 12.



Tabel 12. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling samt PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Tebentafusp	10,9	9,4	41,9
Ipilimumab + nivolumab	7,5	7,5	25,3

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender i sin hovedanalyse gammafunktionen til ekstrapolering af OS-data for tebentafusp, og den eksponentielle funktion til ekstrapolering af OS-data for ipilimumab + nivolumab. Samtidigt accepterer Medicinerådet ansøgers valg af generaliseret gamma-funktion til ekstrapolering af PFS-data for både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab på baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet. Medicinerådet vurderer, at valget af funktion til ekstrapolering af overlevelse har væsentlig betydning for resultatet.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I IMCgp-100-202 blev helbredsrelateret livskvalitet for tebentafusp indsamlet ved brug af EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS og EQ5D-5L-værktøjerne. Af de i alt 378 patienter i IMCgp-100-202 var der ved baseline indsamlet helbredsrelateret livskvalitet fra 272 (72 %) patienter via EQ-5D-5L. Heraf var 194 (77 %) af besvarelserne fra patienter behandlet med tebentafusp omtrent svarende til fordelingen af patienter i henholdsvis interventions- og komparatorarmen.

I behandlingsperioden blev data indsamlet på dag 1 i serie 1, dag 1 i serie 3 og dag 1 i serie 5. Herefter blev dataopsamling foretaget en første dag i hver fjerde serie (serie 9, 13, 17, 21, 25, 29 og ved behandlingsophør). Data blev indsamlet inden behandling med tebentafusp. Patienter, som overgik til sygdomsprogressionsfasen, fortsatte med at få målt livskvalitet ved hver fjerde serie. Patienter i overlevelsesfasen efter ophør af behandling fortsatte med at få målt deres livskvalitet hver 3. måned.

I Tabel 13 fremgår opgørelsen af besvarelser af livskvalitet for hvert dataopsamlingstidspunkt i IMCgp-100-202. Tabellen viser, at antallet af EQ-5D-5L-besvarelser falder hen over studiets tidshorisont, og at der ved behandlingsophør var indsamlet 170 (62,5 %) besvarelser.

Tabel 13. Opgørelse af EQ-5D-5L data og manglende data

	Observeret (n)	Forventet (n)	Manglende (n)	Manglende (%)
Baseline	270	317	47	15 %
Serie 3 dag 1	218	290	72	25 %



	Observeret (n)	Forventet (n)	Manglende (n)	Manglende (%)
Serie 5 dag 1	162	219	57	26 %
Serie 9 dag 1	99	126	27	21 %
Serie 13 dag 1	63	80	17	21 %
Serie 17 dag 1	33	48	15	31 %
Serie 21 dag 1	19	28	9	32 %
Serie 25 dag 1	13	19	6	32 %
Serie 29 dag 1	16	17	1	6 %
End of treatment	170	317	147	46 %
Overlevelse follow-up dag 90	56	130	94	72 %
Overlevelse follow-up dag 180	35	92	57	62 %
Overlevelse follow-up dag 270	25	70	45	64 %
Overlevelse follow-up dag 360	19	49	30	61 %

3.3.1 Estimering af utility

Af/på behandling

Ansøger har forholdt sig til estimering af utility på i alt tre måder. Patienter behandlet med tebentafusp i IMCgp-100-202 kunne behandles ud over progression, såfremt der ud fra en klinisk vurdering (som defineret i studieprotokollen [11]) stadig var gavn af behandlingen. På den baggrund kan utility i modellen estimeres på baggrund af en inddeling af patienter af/på behandling med lægemidlerne.

Sygdomsstadier

På baggrund af kliniske ekspertvurderinger har ansøger vurderet, at estimering af utility for patienter med mUM ikke bør bero på en inddeling af patienterne i helbredsstadier, og argumenterer samtidig for, at denne tilgang kan være problematisk, idet der typisk er meget få besvarelser indsamlet tæt på død. Ansøger har, på Medicinrådets opfordring, inkluderet muligheden for at estimere utility på baggrund af sygdomsstadier, specifikt progressionsfri sygdom og progressiv sygdom (PFS/PD).



Tid-til-død

I mangel på sammenlignelige data for livskvalitet mellem tebentafusp og ipilimumab + nivolumab fra IMCgp100-202 og GEM1402, har ansøger vurderet, at utilities fundet i litteraturen med afsæt i en tid-til-død (TTD)-tilgang er den mest relevante tilgang til estimering af utility i ansøgningen. Tilgangen benyttes på baggrund af Hatswell et al. 2014 [12] samt kliniske ekspertvurderinger anvendt i forbindelse med den engelske ansøgningsproces for tebentafusp. Her foreslås det, at livskvalitet hos mUM-patienter i højere grad hænger sammen med tid til død end med sygdomsstadie. EQ-5D-5L-data viste sig utilstrækkeligt i forbindelse med en modellering af utility baseret på TTD, og en systematisk litteratursøgning med henblik på at afdække litteratur, der rapporterer brugbare utility-estimer, fandt ingen relevante studier. Ansøger har i stedet gennemgået vurderinger fra NICE med henblik på at identificere modelleringer af utility med udgangspunkt i TTD for de immunterapier, der typisk anvendes i behandlingen af mUM (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab/nivolumab). Data fra en vurdering af pembrolizumab til behandling af patienter med avanceret melanom, der ikke tidligere var behandlet med ipilimumab (TA366, baseret på data fra KEYNOTE-006 [13]), danner grundlag for estimering af utilities i modellen.

KEYNOTE-006 inkluderede besvarelser af livskvalitet for 776 patienter. I studiet blev EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-3L anvendt til indsamling af livskvalitet på tværs af tre behandlinger; pembrolizumab hver anden uge (Q2W), pembrolizumab hver tredje uge (Q3W) og ipilimumab. Data om livskvalitet blev indsamlet ved baseline, uge 3 (eller uge 2 for pembrolizumab hver anden uge), uge 6, 12, 24 og 36, ved behandlingsophør samt ved 30-dages opfølgningstidspunktet. Engelske præferencevægte, med afsæt i *time trade-off*-metoden, danner basis for utility-værdierne. Ansøger har anvendt de sammenlagte gennemsnitlige værdier fra pembrolizumab Q3W-armen og ipilimumab-armen, idet der ikke var signifikant forskel i livskvaliteten i de to arme. Kun data for besvarelser af EORTC QLQ-C30 præsenteres i KEYNOTE-006 [14], men besvarelserne fra EQ-5D-3L er sammenlignelige med EORTC QLQ-C30 med hensyn til besvarelsesprocent på tværs af behandlingerne. I Tabel 14 fremgår opgørelsen af besvarelser for hvert dataopsamlingsstidspunkt i KEYNOTE-006. Tabellen viser, at antallet af besvarelser falder hen over studiets tidshorizont, og ved behandlingsophør var der indsamlet 42 %, 45 % og 23 % besvarelser for henholdsvis pembrolizumab Q2W, Q3W og ipilimumab.

Tabel 14. Opgørelse af EORTC QLQ-C30 data fra KEYNOTE-006 og manglende data

EORTC QLQ-C30	Kategori	Pembrolizumab Q2W (n=270)	Pembrolizumab Q3W (n=266)	Ipilimumab (n=240)
Baseline	Forventet (n)	270	266	240
	Observeret (n)	270	263	237
	Manglende (n, %)	3 (1 %)	3 (1 %)	3 (1 %)
Uge 2/3	Forventet (n)	269	261	235
	Observeret (n)	264	252	223
	Manglende (n, %)	5 (2 %)	9 (5 %)	12 (7 %)



EORTC QLQ-C30	Kategori	Pembrolizumab Q2W (n=270)	Pembrolizumab Q3W (n=266)	Ipilimumab (n=240)
Uge 6	Forventet (n)	259	252	224
	Observeret (n)	251	242	206
	Manglende (n, %)	8 (7 %)	10 (9 %)	18 (14 %)
Uge 12	Forventet (n)	246	233	185
	Observeret (n)	214	226	178
	Manglende (n, %)	32 (21 %)	7 (15 %)	7 (26 %)
Uge 24	Forventet (n)	189	178	142
	Observeret (n)	180	169	80
	Manglende (n, %)	9 (33 %)	9 (36 %)	62 (67 %)
Uge 36	Forventet (n)	143	131	128
	Observeret (n)	112	120	54
	Manglende (n, %)	31 (58 %)	11 (55 %)	74 (73 %)

Ansøger argumenterer for, at modellering af utilities for både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab baseret på data fra KEYNOTE-006 kan vurderes som relevant. Begrundelsen er, at pembrolizumab var en af komparatorerne i IMCgp-100-202-studiet, og at der er minimal forskel i EQ-5D-score imellem behandlingsarmene i IMCgp100-202. Ansøger estimerer på baggrund af sammenlagte data fra IMCgp100-202 for både tebentafusp og *investigators choice* en baseline utility på 0,875, som er præsenteret i Tabel 15. Baseline utility er baseret på EQ-5D-5L-værktøjet, og ansøger har anvendt de danske præferencevægte i forbindelse med estimeringen.

Tabel 15. Baseline nytteværdi anvendt i ansøgers analyse

Utility	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Baseline	0,875	EQ-5D-5L	Danske vægte [15]

Baseline utility justeres efterfølgende i en regressionsanalyse (efter kovariaterne køn, alder, behandlingsarm og behandlingsstatus) til 0,89. Utility fra KEYNOTE-006-data matches til forventningerne til de tilsvarende utility-værdier for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab. Faktoren, som KEYNOTE-006-data justeres med, beregnes på baggrund af ratioen mellem utility for KEYNOTE-006 ved Tid til død ≥ 360 dage (f.eks. $0,82/0,71 = 0,87$). Nyttetværdien som anvendes i ansøgers model beregnes dernæst ved at gange faktoren på baseline utility-værdien på 0,89 (f.eks. $0,87*0,89 = 0,77$). Opgørelsen ses i Tabel 16.



Tabel 16. Udregning af nytteværdier som anvendes i ansøgers analyse

Helbredsstadie (tid til død)	NICE TA366 (KEYNOTE-006)	Faktor som KEYNOTE-006 data justeres med	Nytteværdi anvendt i modellen
Tid til død ≥ 360 dage	0,82 [0,79, 0,84]	N/A	0,89
Tid til død 270-360 dage	0,71 [0,63, 0,79]	0,87	0,77
Tid til død 180-270 dage	0,66 [0,60, 0,72]	0,80	0,71
Tid til død 30-90 dage	0,66 [0,60, 0,71]	0,80	0,71
Tid til død 30-90 dage	0,57 [0,49, 0,65]	0,70	0,62
Tid til død < 30 dage	0,33 [0,11, 0,55]	0,40	0,36

3.3.2 Estimering af disutility

Ansøger har inkluderet disutility i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+. Ansøger antager, at bivirkningerne primært vil finde sted i forbindelse med opstart af behandling, og disse tillægges derfor som et enkeltstående fald i utility i den første cyklus af modellen. Tillæg af disutility sker på baggrund af data fra CHECKMATE-066 og CHECKMATE-067, hvor patienter med tidligere ubehandlet melanom uden BRAF-mutation behandles med henholdsvis nivolumab monoterapi og kombinationsbehandling med nivolumab + ipilimumab. I studierne anvendes EQ-5D-3L-værktøjet med engelske præferencevægte baseret på *time trade-off*. Disutilities er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Fald i nytteværdier forbundet med bivirkninger af grad 3+ i ansøgers hovedanalyse

Behandling	Fald i utility	Kilde
Tebentafusp (nivolumab)	0,02	TA384 (CheckMate 066 [16])
Ipilimumab + nivolumab	0,03	TA400 (CheckMate 067 [17])

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at alle patienter, uanset behandlingsarm, vil opleve et sygdomsforløb med en ændring i livskvalitet tilsvarende patienterne i KEYNOTE-006-studiet, ikke til fulde afspejler sygdommens indvirkning på livskvaliteten. Det er samtidigt usikkert, hvilken betydning det har for utility-estimererne, at utility-estimererne anvendt i modellen er baseret på en sammenlægnings af livskvalitetsdata for pembrolizumab Q2W og ipilimumab, da antallet af besvarelser for ipilimumab falder kraftigere end ved pembrolizumab Q2W - særligt i de senere uger af dataopsamlingen. Samtidig er utility-estimererne fra KEYNOTE-006 baseret på engelske og ikke danske præferencevægte. Dog vurderer Medicinrådet, at det samlede set er det bedst tilgængelige alternativ til estimering af livskvalitet, i mangel af brugbare data fra



IMCgp100-202. Medicinrådet vurderer herudover, at et udgangspunkt for utility på 0,89 i modellen er klinisk sandsynligt, da patienterne generelt er ved godt helbred, når de modtager diagnosen (oftest med en ECOG PS på 0-1). Til sammenligning er det danske udgangspunkt for utility 0,9. Medicinrådet ekskluderer disutility forbundet med bivirkninger af grad ≥ 3 , idet Medicinrådet vurderer, at fald i nytteværdier allerede er indfanget i de anvendte data. Eksklusionen af disutilities har minimal betydning for resultaterne. Valget af tilgang til estimering af utilities har kun i begrænset omfang indvirkning på resultatet. De alternative tilgange til estimering af utility (PFS/PD og *on/off treatment*) præsenteres i afsnit 3.6.2 som individuelle følsomhedsanalyser.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved tebentafusp sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandlinger, omkostninger som følge af bivirkninger og patient- og transportomkostninger. Ansøger har anvendt DRG-takster fra 2022, mens der ved vurderingstidspunktet er DRG-takster tilgængelig for 2023. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang, idet valget af DRG-takster har minimal betydning for det samlede resultat. Hvor ansøger har anvendt apotekernes indkøbspris (AIP), erstatter Medicinrådet disse med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) i rapporten.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af AIP. Den anvendte dosering er beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. For nivolumab og ipilimumab, der doseres efter kropsvægt, antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 78,9 kg baseret på IMCgp100-202-studiet. Ansøger argumenterer for, at der vil være for få patienter i behandling med tebentafusp til at hætteglassene kan deles. Derfor rundes mængden af tebentafusp og ipilimumab + nivolumab i modellen op til nærmest mulige styrke.

Tabel 18. Lægemiddelomkostninger anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Tebentafusp	100 mikrogram/0,5 ml	1 stk.	■	Amgros
Ipilimumab	5 mg/ml	40 ml	■	Amgros
	5 mg/ml	10 ml	■	
Nivolumab	240 mg/24 ml	1 stk.	■	Amgros
	40mg/4 ml	1 stk.	■	

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger. Vedligeholdelsesdosis med nivolumab er i dag 6 mg/kg hver fjerde uge og ikke 3 mg/kg hver anden uge som i studiet. Medicinrådets kliniske vurdering er, at ændringen ikke



medfører en effektmæssig forskel, men udelukkende har betydning for, hvordan omkostninger falder hen over modellens tidshorisont. På den baggrund tilpasser Medicinrådet den sundhedsøkonomiske model, således at tillæg af omkostninger til vedligeholdelsesbehandling med nivolumab afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at lægemiddelomkostninger har stor betydning for resultatet.

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

For tebentafusp medregnes omkostninger til administration af humant albumin, jf. produktresuméet for tebentafusp samt omkostninger til forudgående HLA-A*02:01-test til afklaring af, hvorvidt patienten er HLA-A*02:01-positiv, se Tabel 19.

Tabel 19. Ansøgers omkostninger til HLA-A*02:01-test ifm. tebentafusp-behandling

Test	Omkostning (DKK)	Kilde
HLA-A*02:01-test	5.645,00	Rigshospitalets labportal NPU26753 [18]
Andel af patienter, som forventes at teste positiv (%)	47 %	Allele Frequency Net Database [19]
Justeret omkostning til HLA-A*02:01-tests anvendt i modellen	12.010,64	Justeret for andelen af patienter, der tester negativ

Patienten forventes indlagt til observation natten over ved de første 3-4 doseringer af tebentafusp. Administrationsomkostninger i denne periode baseres på DRG-takst på XXX DKK (DRG 2022: navn på koden, 02MA01), som ligeledes anvendes for ipilimumab + nivolumab. I tillæg hertil anvendes langliggende-taksten som udgangspunkt for indlæggelsen af tebentafusp-behandlede ved dosis 1-3, se Tabel 20.

Efterfølgende administreres tebentafusp i ambulant regi over 15-20 minutter. Ansøger antager i den sammenhæng, at patienter observeres i 30 minutter, når de har været i behandling med tebentafusp i mindst tre måneder uden at have oplevet afbrydelser i behandlingen i mere end to uger i perioden.

Ansøger antager for ipilimumab + nivolumab, at behandlingen bliver administreret i ambulant regi over en periode på henholdsvis 90 minutter og 60 minutter. Ved behandlingsstart samt forud for hver dosis med ipilimumab foretages en lever- og thyroid-funktionstest. Tabel 20 afspejler ansøgers administrationsomkostninger for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.



Tabel 20. Ansøgers valg af administrationsydelser til tebentafusp og ipilimumab + nivolumab

Ydelse	Enhedsomk., DKK	Kilde
Administration af ipilimumab + nivolumab og tebentafusp	1.095,00	DRG 2022: 02MA01, Øvrige indlæggelser eller besøg ved øjenssygdomme [20]
Indlæggelse på sygehus ved tebentafusp	2.185,00	DRG 2022: 02MA01, Øvrige indlæggelser eller besøg ved øjenssygdomme [20]
Human albumin 20 %, 100 ml hætteglas	■	Amgros
Lever- og thyroid-funktionstest	357,00	Rigshospitalets labportal [18]

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet vurderer samlet set, at ansøger har identificeret de relevante administrationsomkostninger. Medicinerådet anvender i sin analyse et tidsforbrug til administration af tebentafusp på 17,5 minutter, svarende til et gennemsnit af produktresuméets tidsinterval på 15-20 minutter. For ipilimumab + nivolumab og nivolumab monoterapi anvendes et tidsforbrug til administration på henholdsvis 180 min og 90 min. Lever- og thyroid-funktionstest er indfanget i DRG-taksten for administration, hvorfor denne udgår i Medicinerådets analyse. Administrationsomkostninger har minimal betydning for resultatet.

Bivirkningsomkostninger

Ansøger medtager omkostninger til grad ≥ 3 bivirkninger, samt colitis og endokrine bivirkninger af enhver grad med en prævalens over 3 %. Omkostningerne til bivirkningerne er beregnet ud fra en vægtning af ratioen imellem indlæggelseskrævende og ambulante bivirkninger.

Tabel 21. Bivirkninger af grad ≥ 3 med tilhørende rate af indlæggelseskrævende tilfælde, DRG-takst og indlæggelsesdage anvendt af ansøger

Bivirkning	Indlæggelseskrævende	DRG-takst	Indlæggelse (dage)	Kilde
Udslæt	5 %	19.518,00	4	09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bidiag. [20]
Makulopapuløst udslæt	5 %	19.518,00	4	09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bidiag. [20]
Kløe	5 %	19.518,00	4	09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bidiag. [20]



Bivirkning	Indlæggelseskrævende	DRG-takst	Indlæggelse (dage)	Kilde
Træthed	10 %	4.460,00	1	23MA03 Symptomer og fund, u. kompl. bidiag. [20]
Feber	10 %	30.549,00	6	21MA03 Komplikationer ved behandling, u. kompl. bidiag. [20]
Levertoksicitet/ leverrelateret bivirkning	30 %	34.753,00	15	07MA06 Akut infektiøs eller toksisk leversygdom [20]
Hepatitis	30 %	34.753,00	15	07MA06 Akut infektiøs eller toksisk leversygdom [20]
Diarré	50 %	6.756,00	1	06MA11 Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst -18 år, u. kompl. bidiag. [20]
Guillain-Barré syndrom	100 %	67.383,00	22	01MA03 Infektion i nervesystemet ekskl. virus meningit [20]
Hypothyroidisme	5 %	1.845,00	1	10MA01 Struma og stofskiftesygdomme [20]
Thyroiditis	5 %	1.845,00	1	10MA01 Struma og stofskiftesygdomme [20]

Table 22. Side effects of degree ≥ 3 with corresponding rate of ambulatory treated cases and DRG-rate used by patients

Bivirkning	Ambulante tilfælde	DRG-takst	Indlæggelse (dage)
Udslæt	95 %	2.041,00	09MA98 MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Makulopapuløst udslæt	95 %	2.041,00	09MA98 MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]



Bivirkning	Ambulante tilfælde	DRG-takst	Indlæggelse (dage)
Kløe	95 %	2.041,00	09MA98 MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Forhøjet aspartat aminotransferase	100 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Forhøjet lipase	100 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Forhøjet alanin aminotransferase	100 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Hypertension	100 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Hypotension	100 %	1.901,00	05MA08 Andre hjertesygdomme [20]
Træthed	90 %	4.460,00	23MA03 Symptomer og fund, u. kompl. bidiag. [20]
Feber	90 %	1.887,00	21MA98 MDC21 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år. [20]
Hypofosfatæmi	100 %	1.954,00	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Hyperbilirubinæmi	100 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Levertoksicitet/ leverrelateret bivirkning	70 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Leverbetændelse	70 %	2.910,00	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år [20]
Diarré	50 %	6.756,00	06MA11 Malabsorption og betændelse i spiserør, mave



Bivirkning	Ambulante tilfælde	DRG-takst	Indlæggelse (dage)
			og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag. [20]
Hypothyroidisme	95 %	1.845,00	10MA01 Struma og stofskiftesygdomme [20]
Thyroiditis	95 %	1.845,00	10MA01 Struma og stofskiftesygdomme [20]

Cytokin-medierede bivirkninger forekommer hyppigt hos patienter behandlet med tebentafusp ved de første 2-3 doser. Det medfører behov for øget monitorering af patienten i denne periode. Omkostningerne forbundet med denne monitorering er omfattet af beskrivelsen for administrationsrelaterede omkostninger i afsnit 0. For at undgå dobbelttælling i forbindelse med de cytokin-medierede bivirkninger har ansøger derfor tillagt ambulante takster udelukkende for disse bivirkninger.

Endokrine bivirkninger er kun tillagt ipilimumab + nivolumab-behandlede patienter og tillægges hver sjette måned baseret på NICE's vurdering af ipilimumab til tidligere ubehandlet avanceret melanom.

Bivirkningsomkostningerne tillægges som engangsomkostninger i modellens første cyklus. Ansøger vurderer, at dette reflekterer klinisk praksis i forhold til tebentafusp, hvor bivirkninger forventes at opstå tidligt i behandlingen, modsat ipilimumab + nivolumab, hvor bivirkningerne kan opstå over en længere periode. Ansøger har via en svensk klinisk ekspert vurderet fordelingen af indlæggelseskrævende og ambulante behandlinger af bivirkningerne.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at flere af de inkluderede bivirkningsomkostninger bør udelades fra sammenligningsgrundlaget. Det gælder omkostninger i forbindelse med stigning i alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), lipase og hypofosfatæmi. Medicinerådet vurderer, at omkostninger i forbindelse med disse er omfattet af omkostninger til hepatitis og lever-relaterede hændelser. Herudover ændres for en række omkostninger forventningen til, hvor omkostningen finder sted; enten ved indlæggelse eller ambulant. Det gælder for hypotension, som forventes at foregå i ambulant regi 50 % af tiden, hypothyroidisme og thyroiditis, som forventes at foregå 100 % ambulant samt leverrelaterede hændelser, som forventes at foregå 90 % ambulant. Omkostningerne til bivirkningshåndtering har begrænset betydning for resultatet.

Monitoreringsomkostninger

Omkostninger til monitorering dækker over rutinemæssige monitoreringsydelser i præ-progressionstadiet, ved progressionstidspunktet samt efter progression. Ansøger baserer omkostninger til monitorering på et enkelt studie [21], en svensk klinisk ekspertvurdering samt DRG-takster. Omkostningskomponenterne fra studiet blev præsenteret for den svenske ekspert med henblik på identificering af relevante og



irrelevante omkostningskomponenter. Omkostningerne til rutinemæssig monitorering i præ-progressionfasen tillægges i hver ny cyklus af modellen. Omkostningerne i forbindelse med progression og i tiden efter progression tillægges som engangsudgifter.

Ansøger antager, at alle patienter behandles med *best supportive care* (BSC), når de overgår til post-progressionstadiet. På baggrund af studiet gives BSC i gennemsnit i 4 måneder, når patienten forlader det progressionsfrie stadie.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet accepterer generelt set ansøgers tilgang til estimering af monitoreringsomkostninger. Baseret på klinisk erfaring med det nuværende behandlingsforløb udgår dog en række ydelser fra sammenligningsgrundlaget. Det gælder konsultationer hos psykolog, kirurg og øjenkirurg. Herudover udgår også procedurer vedrørende lever-resektion og hepatisk perfusion. Frekvensen for blodprøver før progression opjusteres fra en til to per måned. Endelig tillægges omkostninger til et besøg i skadestuen i præ-progressionstadiet i stedet for post-progressionstadiet, samtidigt med at frekvensen for besøg per måned bibeholdes. Omkostninger til monitorering har minimal betydning for resultatet.

Tabel 23. Vægtet gennemsnitlig hospitalsomkostning per helbredstilstand anvendt i modellen

Helbredstilstand	Omkostninger (DKK)
Præ-progression (ugentligt omk./cyklus)	1.558,31
Ved progression (engangsomkostning)	2.091,00
Post-progression (engangsomkostning)	8.031,60

Terminalomkostninger

Ansøger tillægger terminalomkostninger til alle nytilkomne patienter i stadiet "død" for hver cyklus. Omkostningen tillægges som en engangsomkostning baseret på DRG-taksten 26MP48 "Specialiseret palliativ indsats, øvrig" på 71.612 DKK.

Medicinerådets vurdering af terminalomkostninger

Medicinerådet vurderer det ikke klinisk plausibelt, at alle patienter tillægges terminalomkostninger svarende til en specialiseret palliativ indsats og anvender derfor ikke taksten i analysen. Terminalomkostningerne har begrænset betydning for resultatet.

3.4.3 Efterfølgende behandlinger

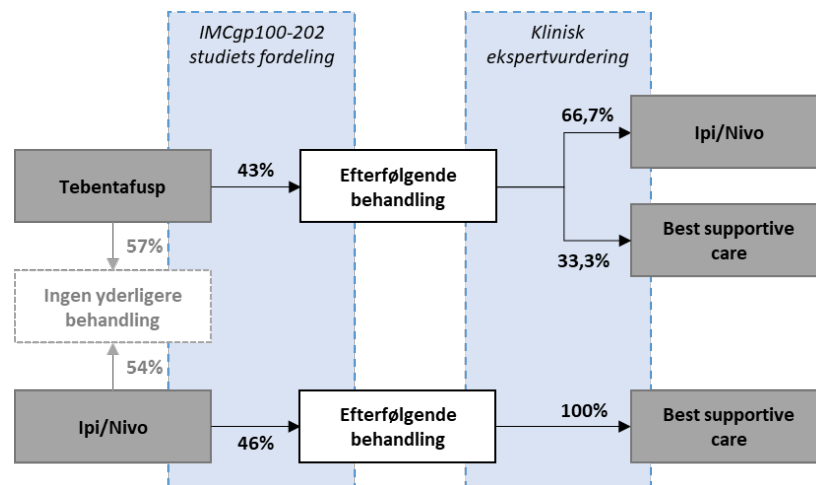
Ansøger tillægger omkostninger til efterfølgende behandling ved behandlingsstop med tebentafusp eller ipilimumab + nivolumab. Omkostningerne inkluderes som en engangsomkostning ved behandlingsstop. Den danske kliniske behandlingsvejledning danner grundlag for lægemiddelvalg i den efterfølgende behandling, enten med ipilimumab + nivolumab eller temozolomid. Fordelingen af patienter, der forventes at blive tilbudt efterfølgende behandling eller ingen yderligere behandling, er baseret på IMCgp100-202-studiet, og fordelingen af patienter, der modtager ipilimumab +



nivolumab eller temozolomid-behandling, er baseret på en svensk ekspertvurdering, se Figur 9. Ansøger antager, at den efterfølgende behandling med ipilimumab + nivolumab gives som fire doser, hvorefter der skiftes til nivolumab monoterapi over 7 doser. Samlet set svarer det til efterfølgende behandling i seks måneder.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet erstatter i sin analyse temozolomid med *best supportive care* baseret på kliniske ekspertvurderinger af dansk klinisk praksis for patientgruppen. Kun i enkelte tilfælde tilbydes temozolomid som en opfølgende behandling. Omkostningerne forbundet med *best supportive care* er i modellen allerede indfanget i hospitalsomkostningernes post-progression-stadie, som en engangsudgift. Forløbet er skitseret i Figur 9. Omkostninger til efterfølgende behandling har begrænset betydning for resultatet.



Figur 9. Fordeling af efterfølgende behandling i Medicinrådets analyse.

3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientrelaterede omkostninger i relation til tidsforbrug på tværs af administrationsprocedurer, monitoreringsprocedurer samt efterfølgende behandlingsprocedurer. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patientens tidsforbrug svarende til 181 kr./timen og en samlet afstand til og fra sygehuset på 28 km (14 km hver vej).

Grundlaget for beregningerne er produktresuméer, Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [22], antagelser fra ansøger samt studierne IMCgp-100-202 og GEM-1402.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender en værdisætning af transportomkostninger på 140 kr., svarende til omkostningen fra Medicinrådets gældende værdisætning af enhedsomkostninger, hvor befordringsgodtgørelsen er sat til 3,51 kr./km, og transportafstanden til sygehuset samlet set er 40 km. Medicinrådet opdaterer derudover tidsforbruget til behandlingsrelaterede ydelser for patienten, således at dette afspejler ændringerne



foretaget på tværs af hospitalsomkostningerne. Omkostningerne til patientrelateret tidsforbrug og transport har begrænset betydning for resultatet.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse. Ændringerne ses i Tabel 24.

Tabel 24. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4
Parametriske funktioner, OS	Tebentafusp: Log-normal Ipilimumab + nivolumab: Log-normal	Tebentafusp: Gamma Ipilimumab + nivolumab: Eksponentiel	Afsnit 2.4.2
Tillæg af lægemiddelomkostninger for nivolumab efter fjerde serie	3 mg/kg hver anden uge	6 mg/kg hver fjerde uge	
Fald i nytteværdi ved grad 3+ bivirkninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.3
Fordeling af monitoreringsydelse per sundhedstilstand (resurseforbrug per måned)	Præ-progression: Konsultation hos psykolog, kirurg, øjenkirurg, skadestuebesøg, komplet blodtælling samt lever-resektion inkluderet. Ved progression: (engangsudgift) Konsultation hos kirurg og øjenkirurg samt hepatisk perfusion inkluderet. Post-progression: Konsultation hos psykolog, kirurg, øjenkirurg og skadestuebesøg inkluderet.	Præ-progression: Konsultation hos psykolog, kirurg, øjenkirurg, skadestuebesøg, komplet blodtælling samt lever-resektion ekskluderet. Ved progression: (engangsudgift) Konsultation hos kirurg og øjenkirurg samt hepatisk perfusion ekskluderet. Post-progression: Konsultation hos psykolog, kirurg, øjenkirurg og skadestuebesøg inkluderet.	Afsnit 0



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Fordeling af efterfølgende behandling for tebentafusp-behandlede	Tebentafusp: 67 % ipilimumab + nivolumab 33 % temozolomid 0 % best supportive care Ipilimumab + nivolumab: 100 % temozolomid 0 % best supportive care	Tebentafusp: 67 % ipilimumab + nivolumab 0 % temozolomid 33 % best supportive care Ipilimumab + nivolumab: 0 % temozolomid 100 % best supportive care	Afsnit 0

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

I Medicinerådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af tebentafusp til 0,61 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne fra Medicinerådets analyse er vist i Tabel 25.

Tabel 25. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	145.421	76.638	68.782
Efterfølgende behandling	156.034	0	156.034
Patientomkostninger	57.013	34.640	22.373
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,25	1,53	0,72
Totale QALY	1,82	1,20	0,61
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 5.150.240	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	



Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 6.005.059	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer udvalgte følsomhedsanalyser med fokus på parametre, som er særligt usikre, eller som blandt andet på baggrund af kliniske ekspertvurdering er ændret fra ansøgers analyse. Parametrene, Medicinrådet fokuserer på, er valg af funktion til ekstrapoleringen af OS- og PFS-data, metode til estimering af utility, betydningen af tillæg af disutility og endelig ændringer i lægemiddelprisen (AIP). Valg af ekstrapolering af OS-data, og dermed forventninger til overlevelsen ud over særligt de to første år af behandlingen, har på lige fod med lægemiddelomkostningerne for tebentafusp afgørende betydning for resultatet. Foruden en præsentation af ansøgers valg af log-normal funktion præsenteres også modellens to ekstreme scenarier for valg af funktion til ekstrapolering. Foruden ekstrapolering af OS-data har valg af ekstrapolering af PFS-data ligeledes en væsentlig indvirkning på analysens resultat, særligt med hensyn til tebentafusp, idet behandling med tebentafusp kan foregå ud over sygdomsprogression. Ansøgers valg af gen-gamma funktion til ekstrapolering af PFS-data for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab er anvendt af Medicinrådet i sin hovedanalyse, men valg af andre funktioner til ekstrapolering af tebentafusps PFS-data er undersøgt med henblik på betydningen for resultatet. Endelig undersøges et scenarie hvor ipilimumab + nivolumab antages at svare til placebo. Lægemiddelomkostninger sættes til 0 DKK og effekten beholdes. Scenariet er undersøgt idet der kan være tvivl om omkostningseffektiviteten af ipilimumab + nivolumab.



Tabel 26. Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,61	■	■
Valg af funktion til fremskrivning af OS-data for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab	Log-normal (ansøgers valg)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat. Der er stor usikkerhed om den reelle effekt af tebentafusp og ipilimumab + nivolumab til patientgruppen ud over 2-års behandling.	1,03	■	■
	Log-normal (tebentafusp) og gamma (ipilimumab + nivolumab) som udtryk for relevant best-case scenarie.	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat i det tilfælde, at effekten af tebentafusp indledningsvist er bedre end ipilimumab + nivolumab, men efter år 4 falder til et niveau under ipilimumab + nivolumab.	1,37	■	■
	Gompertz (tebentafusp) og log-normal (ipilimumab + nivolumab) som udtryk for worst-case scenarie.	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat i det tilfælde, at effekten af tebentafusp indledningsvist er bedre end ipilimumab + nivolumab, men efter år 3 falder til et niveau under ipilimumab + nivolumab.	0,02	■	■
Valg af funktion til fremskrivning af PFS-data for tebentafusp (generaliseret gamma)	Eksponentiel	Behandling med tebentafusp tillades ud over progression, så længe der klinisk vurderes at være gavn af lægemidlet.	0,61	■ ■ ■	■ ■



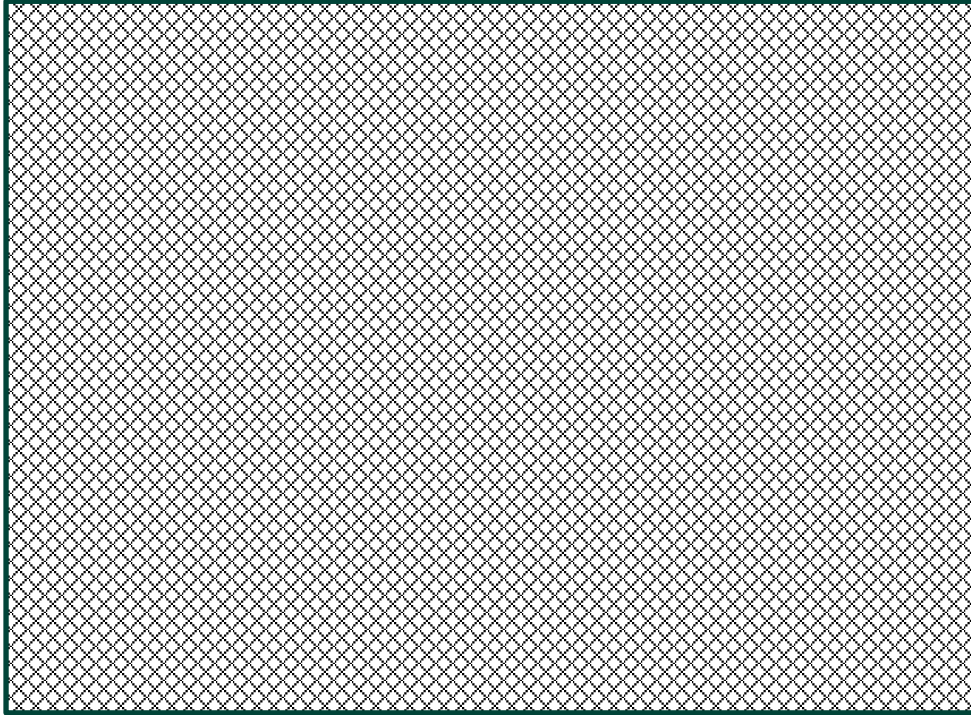
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
fastlåst for ipilimumab + nivolumab)	Weibull			■	■
	Log-normal			■	■
	Log-logistisk			■	■
	Gompertz				■
	Gamma				
Inklusion af disutility for bivirkninger af grad 3+	Disutility medregnes (ansøgers valg).	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat.	0,62	■	■
Valg af metode til tillæg af utility	Utility tildeles på baggrund af stadie (progressionsfri, progressiv sygdom).	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat. Usikkerhed om den faktiske utility-gevinst i studierne, som derfor estimeres via anden litteratur.	0,59	■	■
	Utility tildeles, på baggrund af hvorvidt patienter er i behandling eller ej (on/off treatment).	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat. Usikkerhed om den faktiske utility-gevinst i studierne, som derfor estimeres via anden litteratur.	0,61	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Omkostningseffektivitet af ipilimumab + nivolumab	Lægemiddelomkostninger til ipilimumab + nivolumab sættes til 0.	Tvivel om størrelsen af effekten samt omkostningseffektiviteten af ipilimumab + nivolumab på baggrund af den tilgængelige kliniske evidens.	0,61	■	■



Da lægemiddelprisen på tebentafusp er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for tebentafusp i Figur 10.



Figur 10. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for tebentafusp beregnet på baggrund af Medicinrådets analyse.

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres 10.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som transitionssandsynligheder, nytteværdier og omkostninger for tebentafusp. De inkluderede parametre kan ses i ansøgers ansøgning (Bilag 2 i Bilag til Medicinrådets anbefaling).

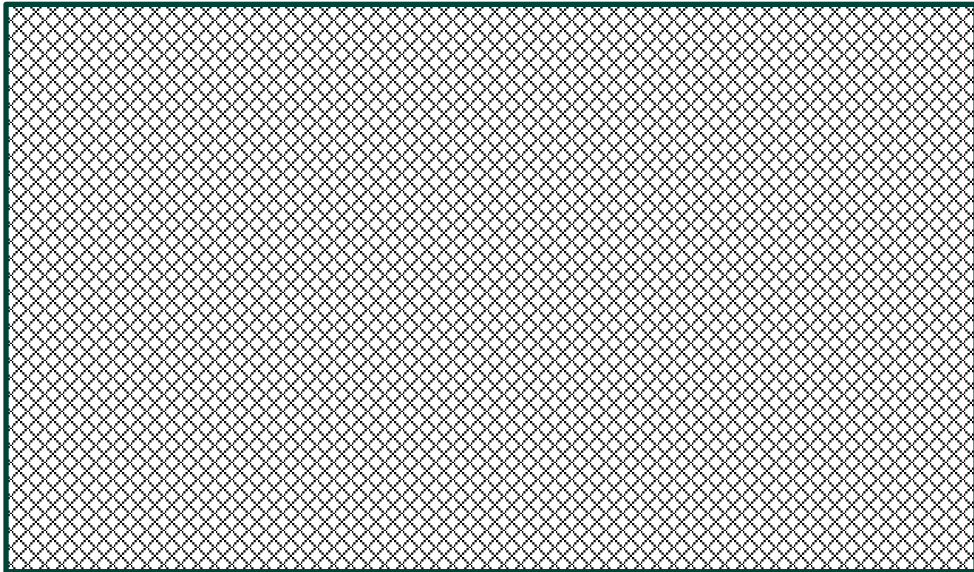
Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 11. Figur 12 præsenterer sandsynligheden for, at tebentafusp vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 11.

Figur 11 afspejler, at alle punkterne i simuleringen falder inden for de to nordlige kvadranter, hvor tebentafusp estimeres dyrere sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. Samtidigt falder langt størstedelen af simuleringerne specifikt i den nordøstlige kvadrant, hvor tebentafusp er dyrere og mere effektiv end ipilimumab +

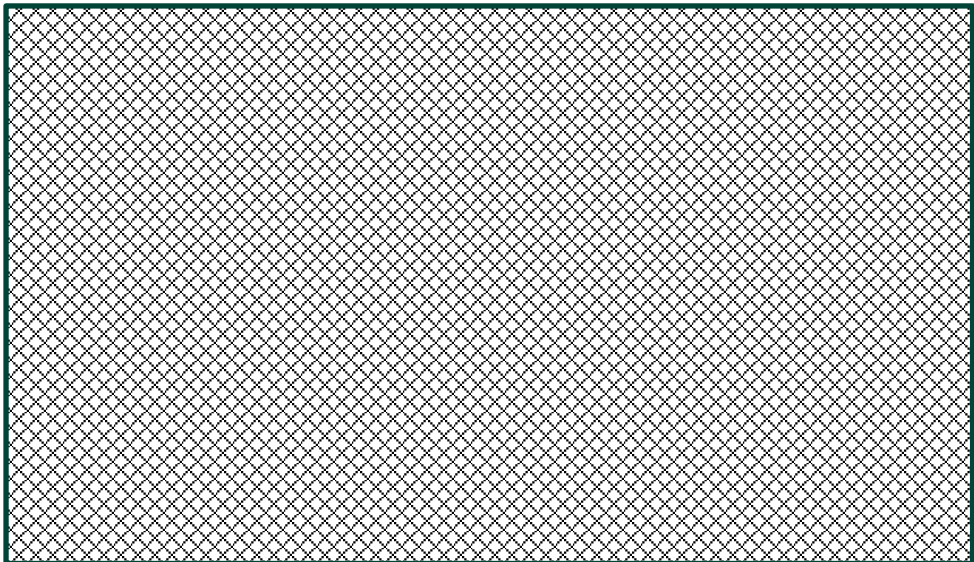


nivolumab, men enkelte af simuleringerne falder også i den nordvestlige kvadrant, hvor tebentafusp er dyrere og dårligere end komparator.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder, som f.eks. at transitionssandsynligheder ikke nødvendigvis er konstante over tid.



Figur 11. Probabilistisk følsomhedsanalyse for tebentafusp.



Figur 12. Cost-effectiveness acceptability-kurve for tebentafusp.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger anvender overlevelsedata til estimering af prævalente HLA-A*02:01-positive patienter, idet der ikke er identificeret data på antal prævalente patienter i Danmark. Ansøger estimerer på den baggrund, at der på nuværende tidspunkt er 26 patienter i live, som kandiderer til behandlingen, og at der hvert år vil være yderligere op til 10 nye HLA-A*02:01-positive patienter, der kandiderer til behandling med tebentafusp. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at markedsoptaget vil stige fra 80 % i år 1, 90 % i år 2 og til 100 % i fra år 3.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet øger markedsoptaget i alle år af analysen til 100 %, svarende til patientestimerterne i Tabel 27, da alle patienter forventes at opstarte behandlingen ved en anbefaling.

Tabel 27. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tebentafusp	36	10	10	10	10
Ipilimumab + nivolumab	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Tebentafusp	0	0	0	0	0
Ipilimumab + nivolumab	36	10	10	10	10

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at op til 10 incidente patienter årligt, og 26 prævalente patienter i år 1, vil være kandidater til behandling med tebentafusp hvilket i sammenligning mod ipilimumab + nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 (SAIP). Resultatet er præsenteret i Tabel 28. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 42,9 mio. DKK i år 5.



Tabel 28. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet effekt og omkostningseffektivitet af tebentafusp til førstelinjebehandling af human-leokocyt-antigen-(HLA) A*02:01-positive voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom.

Vurderingen af tebentafusp er foretaget på baggrund af en indirekte *matched adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse, da komparator i IMCgp100-202-studiet (*investigators choice*) ikke svarer til dansk klinisk praksis for patientgruppen (ipilimumab + nivolumab). Denne analyseform medfører en usikkerhed i resultatet. Der var ikke en betydende forskel i resultaterne fra den justerede og ikke-justerede indirekte sammenligning af tebentafusp og ipilimumab + nivolumab, hvilket giver anledning til bekymring for, om matchningen på de inkluderede variable (alder, køn, baseline LDH, baseline alkalisk fosfatase, sygdomslokalisering og ECOP PS ved baseline) er tilstrækkelig, eller om der er variable med prognostisk betydning, som der ikke er taget højde for.

Medianoverlevelsen og overlevelsesraten ved 12 måneder var forbedret med henholdsvis 9,5 mdr. og 27,4 % ved behandling med tebentafusp i forhold til ipilimumab + nivolumab.

Patienterne i IMCgp100-202 vurderes at være en selekteret population, hvilket betyder, at der ses lidt bedre overlevelse i studiet relativt til, hvad man ville forvente hos danske patienter, blandt andet på grund af flere patienter med forhøjet LDH i dansk klinisk praksis (jo højere LDH, jo dårligere prognose). Det betyder, at resultaterne fra IMCgp100-202-studiet ikke er direkte overførbare til en dansk patientpopulation.

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med tebentafusp i forhold til ipilimumab + nivolumab og finder, at de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med tebentafusp sammenlignet med ipilimumab + nivolumab er ca. ■■■■■ DKK. I den sundhedsøkonomiske analyse estimerer Medicinrådet, at behandling med tebentafusp giver en QALY-gevinst på 0,61, hvilket resulterer i en ICER på ca. ■■■■■ DKK.

Resultatet skal dog tolkes med forsigtighed, idet overlevelsesgevinsten er særligt følsomt overfor valg af funktion til ekstrapolering af OS- og PFS-data. Overlevelsesgevinsten, som estimeres i den sundhedsøkonomiske analyse, kommer på baggrund af ekstrapoleringer af studiedata fra IMCgp100-202 og GEM1402. Resultaterne herfra er som beskrevet dels



sammenlignet indirekte i en MAIC på baggrund af overlevelsedata, hvor fortolkningen bliver særligt usikker efter de to første år af behandlingen. Samtidigt, givet studiedesignet for IMCgp100-202, er der risiko for, at overlevelsedata er overestimeret, som konsekvens af at patienterne i studiet er selekteret og dermed ikke afspejler danske patienter i tilstrækkelig grad. Samlet set skaber dette usikkerhed omkring den reelle overlevelse for tebentafusp-behandlede patienter i en dansk population – og dermed også usikkerhed om, hvilket valg af funktion til ekstrapolering af overlevelsedata, som bedst repræsenterer forventningerne til klinisk praksis.

Vælges den logaritmiske normalfordeling for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab, hvilket var udgangspunktet for ansøgers analyse, opnås en QALY-gevinst på 1,03 og en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Vælges i stedet funktioner til ekstrapolering af overlevelse, som stiller tebentafusp bedst og værst set i forhold til ICER'en, kan QALY-gevinsten spænde fra 0,05 til 1,37, med henholdsvis en ICER på ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK.

Modsattrettet afspejler valget af generaliseret gamma-funktion til ekstrapolering af den progressionsfri overlevelse et konservativt estimat for parameteren. Patienter behandlet med tebentafusp kunne behandles ud over progression, såfremt der ud fra en klinisk vurdering fortsat var gevinst ved behandlingen. Fortolkningen af PFS-data er underlagt samme usikkerheder som fortolkningen af OS-data, og særligt for de tebentafusp-behandlede er der risiko for, at den generaliserede gamma-funktion, som anvendes i hovedanalysen, reelt set ikke afspejler det forløb, patienterne i dansk klinisk praksis vil opleve. Ændringer i funktion til ekstrapolering af PFS-data resulterer ikke i ændringer i QALY-gevinsten, men i stedet en reduktion i omkostninger, som gør, at ICER reduceres med et spænd på mellem [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK.

Der foreligger ingen sammenlignende analyse vedr. livskvalitet, da livskvalitet ikke er rapporteret for komparator i GEM-1402. Dette forhindrer en konklusion vedr. patienternes livskvalitet, hvilket betragtes som en usikkerhed i vurderingen. Samtidig medfører frekvensen af målingen af livskvalitet i IMCgp100-202, at det er svært at vurdere, om og i hvilket omfang, der er en ændring i livskvalitet, særligt i den sidste del af forløbsperioden. I kraft af mangel på sammenlignelige livskvalitetsdata har ansøger baseret sammenligningen af livskvalitet på litteraturen, specifikt KEYNOTE-006 hvor pembrolizumab sammenlignes mod ipilimumab. På baggrund af studiet estimeres ændringen i utility på tre forskellige måder; stadieafhængigt, tid-til-død samt af/på behandling.

I Medicinrådets analyse opnås en QALY-gevinst på 0,61 (1,81 for tebentafusp og 1,20 for ipilimumab + nivolumab). Ændres måden hvorpå utility tillægges i modellen til stadieafhængighed reduceres QALY-gevinsten til 0,59, og omvendt bibeholdes QALY-gevinsten såfremt utility tillægges på baggrund af tiden patienterne vurderes at være af/på behandling. Uanset valg af tillæg til utility i analysen ses kun mindre udsving i resultatet for så vidt angår QALY-gevinsten og omkostninger, dog med størst stigning i de inkrementelle omkostninger til tebentafusp ved tillæg af utility baseret på stadieafhængighed. Den relative lille indflydelse på resultatet står i kontrast til ændringer i valg af ekstrapolering af OS- og PFS-data. Tolkning af gevinst i livskvalitet, og deraf ændringer i utility og QALY-gevinst skal derfor ske med forsigtighed, idet det er uvist i



hvor høj grad livskvalitet indsamlet i litteraturen reelt set afspejler virkeligheden for patienter med uvealt metastatisk melanom.

Sammenligningen af sikkerhed er udelukkende foretaget deskriptivt. Tebentafusp medfører numerisk færre bivirkninger og færre bivirkninger, som kræver langvarig immunsuppression. Der er færre patienter, der ophører behandling med tebentafusp, og bivirkningsprofilen er mildere end ved ipilimumab + nivolumab. Det bemærkes dog, at tebentafusp er en klassebehandling, som er ukendt for klinikerne mht. de bivirkninger, der vil opstå samt håndteringen af disse.



6. Referencer

1. Dansk Melanom Gruppe (DMG). Onkologisk behandling af okulært melanom. Kliniske retningslinjer i kræft [internet]. 2020 [citeret 7. februar 2023];0–15. Tilgængelig fra: https://www.melanoma.dk/assets/files/Melanoma_Guidelines_Onkologisk_behandling_af_okulaert_melanom.pdf
2. Cancer.dk. Modermærkekræft i årehinden [internet]. 2022 [citeret 20. maj 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/kraeft-i-oejet/modermaerkekraeft-i-oejet/modermaerkekraeft-i-aarehinden/>
3. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé: KIMMTRAK. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_da.pdf
4. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J-F, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2021;385(13):1196–206. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103485>
5. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):586–98.
6. Ellebaek E, Svane IM, Schmidt H, Haslund CA, Donia M, Hoejberg L, et al. The Danish metastatic melanoma database (DAMMED): A nation-wide platform for quality assurance and research in real-world data on medical therapy in Danish melanoma patients. *Cancer Epidemiol* [internet]. 2021;73(January):101943. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782121000606>
7. Bol, Ellebaek, Hoejberg, Bagger, Larsen, Klausen, et al. Real-World Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)* [internet]. 2019;11(10):1489. Tilgængelig fra: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1489>
8. Ellebæk E, Bastholt L, Svane IM, Schmidt H, Køhler UH, Madsen K. Danish Metastatic Melanoma Database (DAMMED). Report on the Medical Treatment of Danish Patients with Melanoma 2021. 2021;
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
10. Wang DY, Salem J-E, Cohen J v., Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721.



11. Immunocore. Clinical Study Protocol: IMCgp100-202.
12. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):140.
13. Robert C, Schachter J, Long G v., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521–32.
14. Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH, Masucci G v., Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017;86:115–24.
15. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. 2016;1–40. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/>
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma . 2016;1–26. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>
18. Region Hovedstaden. Rigshospitalets Labportal [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://labportal.rh.dk/Labportal.asp>
19. Royal Liverpool University Hospital and the University of Liverpool. The Allele Frequency Net Database (AFND).
20. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem 2022. 2022; Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2022/takstsystem-2022.pdf>
21. McKendrick J, Gijsen M, Quinn C, Barber B, Zhao Z. Estimating healthcare resource use associated with the treatment of metastatic melanoma in eight countries. *J Med Econ*. 2016;19(6):587–95.
22. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf



7. Sammensætning af fagudvalget

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

Formand	Indstillet af
Marco Donia <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Schmidt <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Nina Løth Mårtensson <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen* <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Bente Skøtt Rasmussen <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Henriette Tind Hasse <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Merete Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Sanne Wiingreen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i vurderingen af tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom.



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk