

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2022\_009 Tebentafusp (Kimmtrak) som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A\*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom

Forenklet vurdering av innsendt dokumentasjon

27.02.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Enkel oppsummering

### Hva er Kimmtrak (tebentafusp)?

Kimmtrak er et legemiddel som inneholder virkestoffet tebentafusp. Hos pasienter som uttrykker en viss type proteiner på celleoverflaten (såkalt HLA-A\*02:01 positive), kan Kimmtrak gjøre at kroppens immunceller gjenkjenner kreftceller. Kimmtrak kan også stimulere immuncellene til å ødelegge disse kreftcellene. Behandling med Kimmtrak foregår ved intravenøs infusjon (drypp i en blodåre) én gang i uken på sykehus.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er føflekkreft i øyet (uvealt melanom)? Du kan lese om uvealt melanom på [helsenorge.no](https://helsenorge.no).

Kimmtrak brukes til å behandle voksne med den sjeldne øyekrefttypen «uvealt melanom». Legemidlet brukes når føflekkreft i øyet har vokst til tross for lokal behandling, eller har spredd seg til andre deler av kroppen.

### Hvor alvorlig er metastatisk føflekkreft i øyet (uvealt melanom)?

Føflekkreft i øyet som har spredd seg til andre deler av kroppen (metastatisk) eller som ikke kan fjernes (ikke-resektabelt), er alvorlig. Symptomer vil være avhengig av hvilke organer som er berørt av spredningen. Spredning til lever er vanligst, og leversvikt er den vanligste dødsårsaken. Pasienter med føflekkreft i øyet som har spredning til andre organer lever kortere og har sannsynligvis dårligere livskvalitet sammenlignet med resten av Norges befolkning. Sykdommen kan som regel ikke kureres.

### Hvem kan få behandling med Kimmtrak?

Voksne pasienter med føflekkreft i øyet som har spredd seg til andre deler av kroppen eller som ikke kan fjernes og som har HLA-A\*02:01 genotypen, kan få behandling med Kimmtrak dersom metoden blir innført. I Norge utgjør dette omtrent 10 til 16 pasienter i året.

### Hvilken nytte har Kimmtrak?

Kimmtrak aktiverer immunsystemet til å gjenkjenne og ødelegge kreftceller. Dette kan bremse vekst av kreften. I dag benyttes ofte en kombinasjon av to forskjellige legemidler som også aktiverer immunsystemet, men på ulike måter (Yervoy og Opdivo). Disse legemidlene er sammenligningsgrunnlaget når firma har presentert sin vurdering av Kimmtraks nytte.

En klinisk studie har undersøkt nytten av og risikoen ved behandling med Kimmtrak. Resultatene viser at pasientene som fikk behandling med Kimmtrak levde noe lengre enn pasienter som fikk legens valg av annen behandling. I «typiske» tilfeller (median) levde pasientene som fikk behandling med Kimmtrak i omtrent 22 måneder, mens pasientene som fikk legens valg av behandling levde i 17 måneder (median).

De fleste pasientene i studien opplevde en reaksjon på behandling med Kimmtrak som heter cytokinfrigjøringsyndrom. Dette er en tilstand som fører til feber, svimmelhet og ørhet. I tillegg kan man oppleve pustevansker, kvalme, oppkast, tretthet (fatigue), muskelsmerter, leddsmerter, hevelser, lavt blodtrykk, rask hjerterytme og hodepine. Andre viktige bivirkninger med Kimmtrak var hudutslett og hjerteproblemer.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Den kliniske studien er gjennomført på 378 personer med føflekkreft i øyet som har spredd seg til andre deler av kroppen. Pasientene ble tilfeldig trukket ut til å få behandling med enten Kimmtrak eller legens valg av behandling, men legen hadde ikke mulighet til å velge kombinasjonsbehandling med Yervoy og Opdivo, som brukes oftest i Norge i dag. Studien sammenlignet hvor lang tid pasientene i de to gruppene overlevde og hvilke bivirkninger de opplevde.

Legemiddelfirmaet Immunocore har laget en beregningsmodell for å beregne hvordan behandling med Kimmtrak påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med metastatisk øyemelanom, sammenlignet med Yervoy og Opdivo. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever. Det er mye vanskeligere å beregne effekt av behandling med Kimmtrak når studien ikke har sammenlignet med den behandlingen som oftest brukes i Norge i dag (Yervoy og Opdivo). Immunocore sendte også inn en ny beregningsmodell rett før denne rapporten var ferdig.

### Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av effektdata som inngår i beregningsmodellene som legemiddelfirmaet Immunocore har laget, og har heller ikke vurdert selve beregningsmodellene. Dette fordi Immunocores egne analyser gir resultater som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstillende prioriteringskriteriene.

### Hva koster Kimmtrak?

Anbefalt dose er 20 mikrogram Kimmtrak på dag 1, 30 mikrogram på dag 8, 68 mikrogram på dag 15 og deretter 68 mikrogram én gang i uken administrert intravenøst (ved drypp i en blodåre). Immunocore har satt prisen på Kimmtrak slik at det koster om lag 560 000 kroner (ikke inkludert mva.) for en måneds legemiddelbehandling med Kimmtrak. I tillegg kommer kostnader knyttet til sykehusinnleggelse. De tre første dosene gis på sykehus og det anbefales sykehusinnleggelse for minimum de tre første infusjonene av Kimmtrak.

### Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Resultatene fra den kliniske studien som har undersøkt nytten av og risikoen ved behandling med Kimmtrak viser at pasientene som fikk behandling med Kimmtrak levde lengre enn pasienter som fikk legens valg av annen behandling.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 560 000 kroner per måned (ikke inkludert mva.). Pasientene får behandlingen så lenge legen mener behandlingen er til nytte for pasienten. For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Kimmtrak og kostnad og effekt av det som anses å være dagens standardbehandling (behandling med Yervoy og Opdivo). Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»<sup>1</sup> ved behandling med Kimmtrak sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom (eller ett år med perfekt livskvalitet). Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Legemiddelfirmaet Immunocore har beregnet at kostnaden for å vinne et «godt leveår» ved

---

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

behandling med Kimmtrak, vil være rundt 5 300 000 kroner i deres første innsendelse til Legemiddelverket. Legemiddelverket har ikke gjort egne analyser.

**Hvem avgjør om Kimmtrak skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

## Sammendrag

### Metode

Forenklet vurdering av firmaets (Immunocores) helseøkonomiske analyse for Kimmtrak (tebentafusp) og dens resultater. Bestillingen gjelder: «ID2022\_009 tebentafusp (Kimmtrak) som monoterapi til behandling av HLA-A\*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom», og er i henhold til godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har ikke foretatt en inngående vurdering av effektdata som inngår i den helseøkonomiske modellen. Dette fordi Immunocores egen analyse gir et resultat i form av en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstillende prioriteringskriteriene, gitt prisen som Immunocore har satt på tebentafusp. Immunocore sendte også inn en ny analyse etter at de fikk utkast til rapport til gjennomlesing. Heller ikke den resulterende IKER fra denne analysen er i nærheten av å være kostnadseffektiv. En detaljert vurdering av innsendt dokumentasjon er derfor ikke ansett som hensiktsmessig.

Prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet er ikke grundig vurdert av Legemiddelverket. Immunocores egne base caseanalyser oppsummeres i denne rapporten. Legemiddelverket har ikke gjort egne analyser. Det er likevel gjort noen overordnede vurderinger av innsendte modeller. Modellene med inputdata kan ikke sees på som akseptert og refereres til eller benyttes i andre metodevurderinger.

### Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket forventer at det vil være om lag 10 til 16 norske pasienter som er aktuelle for behandling med tebentafusp hvert år.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men vurderer at ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom er en alvorlig sykdom med svært dårlig prognose.

### Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand (1, 2). Legemiddelverket vurderer at behandlingen med tebentafusp ikke oppfyller alle de tre veiledende kriteriene.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Kombinasjonsterapi med ipilimumab og nivolumab (ipi+nivo) er ansett som standardbehandling for ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom, og de fleste norske pasientene mottar i dag denne behandlingen.

### Effektdokumentasjon

Effekten av tebentafusp hos voksne HLA-A\*02:01 positive pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom er dokumentert gjennom studien IMCgp100-202. Dette er en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenligner effekt og sikkerhet av tebentafusp med utprøvers valg av behandling, bestående av monoterapi med enten pembrolizumab, ipilimumab eller

dakarbazin. Ipi+nivo var ikke et alternativ i komparatorarmen i IMCgp100-202. I IMCgp100-202 var median totaloverlevelse (OS) for pasienter i tebentafusp-armen 21,7 (95% KI 18,6 – 28,6) måneder. Overlevelsesgevinsten for tebentafusp over utprøvers valg av behandling var på 5,7 måneder, fra 16 måneder til 21,7 måneder (HR 0,51 (95% KI 0,31 – 0,71)). Median progresjonsfri overlevelse (PFS) i tebentafusp-armen var 3,3 (95% KI 3,0 – 5,0) måneder. Dette er ikke en klinisk signifikant forbedring over utprøvers valg av behandling, med en forlengelse på 0,4 måneder (fra 2,9 måneder til 3,3 måneder).

Effektdata som sammenligner tebentafusp med relevant komparator (ipi+nivo) er basert på en indirekte sammenligning i form av en ikke-forankret «matching- adjusted indirect comparison» (MAIC). Effektdata for ipi+nivo er hentet fra den åpne, enarmede, multisenter fase II studien GEM1402. Resultater fra den indirekte sammenligningen viser at median OS ble beregnet å være 9,5 måneder lengre, og 12 måneders overlevelseshastighet 27,4 % bedre for tebentafusp, sammenlignet med ipi+nivo, HR 0,51 (95 % KI 0,35; 0,756). Den konstruerte komparatorarmen med ipi+nivo gir lavere median overlevelse enn komparatorarmen i IMCgp100-202, og Legemiddelverket mener dette illustrerer en svakhet ved analysen.

#### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med tebentafusp, var cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (88 %), utslett (85 %), pyreksi (feber) (79 %), pruritus (kløe) (72 %), fatigue (66 %), kvalme (56 %), frysninger (55 %), abdominalsmerter (49 %), ødem (49 %), hypo/hyperpigmentering (48 %), hypotensjon (43 %), tørr hud (35 %), hodepine (32 %) og oppkast (34 %).

#### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt analyse, eller forutsetninger for denne. Resultater fra Immunocores base caseanalyse er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene. Legemiddelverket har endret pakningspriser slik at Immunocores analyse gjøres med legemiddelpriser uten merverdiavgift for alle legemidler i analysen.

Tabell 1: Immunocores analyse av kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tebentafusp	Ipi+nivo	Differanse
Totale kostnader	6 661 782	1 566 813	5 094 969
Totale QALYs	2,33	1,37	0,95
Totale leveår	2,98	1,84	1,14
Merkostnad per vunnet QALY			5 347 305
Merkostnad per vunnet leveår			4 471 041

I Immunocores analyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo:

- 5 300 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 4 500 000 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser.

### **NICEs vurdering av kostnadseffektivitet**

Den samme metoden er under vurdering hos National Institute for Clinical Excellence (NICE) i Storbritannia. NICE har i sine beregninger lagt til grunn utprøvers valg av behandling fra den pivotale studien som komparator. Nyttegevinsten for tebentafusp sammenlignet med komparator i NICE sine foreløpige beregninger ligger mellom [REDACTED] og [REDACTED] QALYs. Totalt antall QALYs for tebentafusp ligger mellom [REDACTED] og [REDACTED]. Selv om dette resultatet ikke er direkte sammenlignbart med resultatene som Immunocore har levert til denne foreliggende metodevurderingen, så er det likevel interessant å sammenligne beregningene som NICE har kommet frem til med beregningene i Immunocores egne analyser. NICE anbefaler ikke innføring av tebentafusp i sin foreløpige vurdering på grunn av at både Immunocores og NICE sin IKER indikerer at tebentafusp ikke er kostnadseffektivt.

### **TLVs vurdering av kostnadseffektivitet**

Den samme metoden har nylig blitt vurdert av Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige. I TLVs analyse sammenlignes tebentafusp med ipi+nivo, og analysen er basert på den samme indirekte sammenligningen (MAICen) som Legemiddelverket har mottatt. I TLVs base caseanalyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo ca. 5,7 millioner SEK per vunnet QALY. Usikkerheten i resultatene vurderes av TLV som svært høy. Legemiddelverket mener at resultatene fra TLV sin helseøkonomiske analyse i dette tilfellet kan være relevante for norske forhold. Nyttegevinsten (antall inkrementelle QALYs) for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo i TLV sin base caseanalyse er 0,90 QALYs. Dette estimatet er ikke langt unna estimert nyttegevinst for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo i Immunocores norske base caseanalyse (0,95 QALYs).

### **Budsjettkonsekvenser**

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med tebentafusp vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 72 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Immunocores egen analyse av kostnadseffektivitet gir et resultat i form av IKER som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstiller prioriteringskriteriene, gitt prisen som Immunocore har satt på tebentafusp. Den helseøkonomiske analysen bruker effektdata som baserer seg på resultater fra en ikke-forankret MAIC som kan ha skjevhet av ukjent størrelse og retning. Dette bidrar til at resultatene fra Immunocores økonomiske analyser anses som svært usikre. En sammenligning med resultatet NICE har kommet frem til i sin analyse indikerer at firma har overestimert nyttegevinsten av tebentafusp. Legemiddelverket har endret pakningspriser slik at Immunocores analyse gjøres med legemiddelpriser uten merverdiavgift for alle legemidler i analysen. IKER blir da på 5,35 millioner NOK.

### Konklusjon

Immunocores egne analyser av kostnadseffektivitet gjør det åpenbart at behandling av metastatisk uvealt melanom med tebentafusp ikke oppfyller prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av firmas innsendelse, og ønsker å trekke frem følgende:



- Modellene baserer seg på usikre indirekte sammenligninger for relativ effekt av tebentafusp mot ipi+nivo. Immunocore har beregnet lavere median overlevelse av ipi+nivo enn komparatorarmen i IMCgp100-202 i MAICen.
- Framskrivninger av overlevelse har stor betydning for IKER, og anses som svært usikre, da det ikke finnes gode data for langtidsoverlevelse.
- NICE har beregnet en nyttegevinst av tebentafusp over utprøvers valg av behandling som er vesentlig lavere enn Immunocores beregninger mot ipi+nivo.
- TLV har beregnet en IKER på ca 5,7 millioner SEK per vunnet QALY. TLV trekker frem at usikkerheten i resultatene vurderes som svært høy.

Ovennevnte forhold gjør at Legemiddelverket anser Immunocores analyser som svært usikre.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>ENKEL OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>6</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>10</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>12</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>14</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1 Problemstilling</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 Ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>18</b>
<b>1.4 Behandling av ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom</b> .....	<b>18</b>
1.4.1 Behandling med tebentafusp .....	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	19
1.4.3 Komparator .....	20
1.4.4 Behandling med ipilimumab og nivolumab (ipi+nivo).....	20
<b>1.5 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand</b> .....	<b>21</b>
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2 Studieresultater</b> .....	<b>25</b>
<b>2.3 Indirekte sammenligning</b> .....	<b>29</b>
<b>2.4 Sikkerhet</b> .....	<b>31</b>
<b>3 ØKONOMISK ANALYSE, LEGEMIDDELKOSTNADER OG BUDSJETT</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1 Modell, metode og forutsetninger</b> .....	<b>33</b>
3.1.1 Legemiddelkostnader .....	34

<b>3.2</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Firmaets base caseanalyse .....	35
3.2.2	NICEs foreløpige base caseanalyse.....	36
3.2.3	TLVs base caseanalyse.....	37
3.2.4	Firmaets scenarioanalyser og probabilistisk sensitivitetsanalyse .....	38
3.2.5	Legemiddelverkets hovedanalyse .....	39
<b>3.3</b>	<b>Budsjettkonsekvenser.....</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>44</b>
	<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>46</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2022_009: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tebentafusp som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Immunocore Ireland Ltd	
<b>Preparat:</b>	Kimmtrak	
<b>Virkestoff:</b>	Tebentafusp	
<b>Indikasjon:</b>	KIMMTRAK er indisert som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.	
<b>ATC-nr:</b>	L01XX75	
<b>Prosess</b>		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	01-04-2022	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-01-2022	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-05-2022	
Saken tildelt saksutreder(e)	23-09-2022	
Medisinske fagekspertter kontaktet for første gang	17-10-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	18-10-2022	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A	

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	27-02-2023
Saksbehandlingstid:	279 dager hvorav 31 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 248 dager, hvorav 127 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Maria Almlöf Kristie van Lieshout
Medisinske fagekspert:	Oddbjørn Straume Henrik Jespersen
<p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

ALP	Alkalin fosfatase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CRS	Cytokinfrigjøringsyndrom
DCR	Sykdomskontroll-rate
DoR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus
HLA	Human leukocyttantigen
i.v.	Intravenøs
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
Ipi+nivo	Ipilimumab + nivolumab
KI	Konfidensintervall
LDH	Laktat dehydrogenase
MAIC	Matching- adjusted indirect comparison
mva.	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Objektiv respons
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse

PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TEAE	Treatment-emergent adverse event (behandlingsrelatert uønsket hendelse)
TLV	Tandvårds- og läkemeldelsförmånsverket
TTD	Tid til behandlingsseponering (Time to treatment discontinuation)
ULN	Øvre normalgrense
UM	Uvealt melanom

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Tebentafusp fikk markedsføringstillatelse (MT) 1. april 2022 for indikasjonen som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A\*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom. Legemiddelet er tilkjent orphan drug status (legemiddel til en sjelden sykdom).

I Bestillerforum RHF 17. januar 2022 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av tebentafusp med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Immunocore Ireland Ltd (heretter referert til som Immunocore) har levert en CUA hvor tebentafusp sammenlignes med ipilimumab + nivolumab (ipi+nivo). Firmaets egen analyse av kostnadseffektivitet gir et resultat i form av en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER)<sup>2</sup> som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstiller prioriteringskriteriene, gitt prisen som Immunocore har satt på tebentafusp. Legemiddelverket har vurdert at en inngående gjennomgang av effektdata som inngår i den helseøkonomiske modellen, ikke vil kunne føre til endringer som kan resultere i en IKER som faller innenfor et mulig kostnadseffektivt område.

Immunocores økonomiske analyse baserer seg på en såkalt ikke-forankret «matching-adjusted indirect comparison» (MAIC), og er dermed ikke basert på direkte sammenlignende data fra én enkelt randomisert klinisk utprøving. En MAIC ble valgt fordi den pivotale studien som dokumenterer effekt av tebentafusp, og som ligger til grunn for MT (studie IMCgp100-202), ikke ble utført med ipi+nivo som komparator. I IMCgp100-202 ble tebentafusp sammenlignet med utprøvers valg av behandling, bestående av monoterapi med enten pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin. Immunocore har også levert en CUA hvor tebentafusp sammenlignes med utprøvers valg (komparatorarmen i IMCgp100-202), men denne analysen blir ikke videre omtalt i denne rapporten, fordi ipi+nivo anses som dagens standardbehandling for norske pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom ifølge norske medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. En ikke-forankret MAIC anses som en svært usikker metode for sammenligning av behandlingseffekter (3). Bruk av denne metoden medfører stor usikkerhet knyttet til den relative effekten av tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo, og dermed også beregnet kostnadseffektivitet i den helseøkonomiske modellen (IKER).

På grunn av meget høy IKER i firmaets base caseanalyse, samt nevnte utfordringer knyttet til bruk av MAIC som sammenligningsgrunnlag for etablering av den relative effekten av tebentafusp, er det ikke ansett som hensiktsmessig med en detaljert vurdering av forutsetningene som Immunocore har lagt til grunn i sin helseøkonomiske modell da det ikke foreligger en pris på tebentafusp som potensielt kan resultere i en kostnadseffektiv IKER. Legemiddelverket vil derfor gjøre en forenklet vurdering, uten en grundig validering av effekt- og kostnadsinput som ligger til grunn for modellen.

Immunocore sendte også inn en ny analyse etter at de fikk utkast til rapport til gjennomlesing. Denne analysen var basert på en annen metode for indirekte sammenligning, en såkalt propensity score analyse. I tillegg inneholder denne analysen oppdaterte effektresultater fra den pivotale studien IMCgp100-202. Fremgangsmåte for ekstrapolering av OS resultater er også endret i den nye analysen. Immunocores nye

---

<sup>2</sup> IKER = 5 347 305 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).



analyse av kostnadseffektivitet gir fortsatt et resultat i form av en IKER<sup>3</sup> som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstillende prioriteringskriteriene. Legemiddelverket vil kort presentere resultatene fra denne nye analysen, inkludert oppdaterte effektresultater, fortsatt uten en grundig validering av effekt- og kostnadsinput som ligger til grunn for ny modell.

## 1.2 Ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom

Uvealt melanom er kreft som oppstår i pigmentproduserende celler (melanocytter) i øyet. Det er en sjelden sykdom som rammer 5-8 personer per million innbyggere per år. I Norge betyr det ca. 30-40 nye tilfeller hvert år. Kvinner og menn rammes i like stor grad, og gjennomsnittlig alder ved diagnose er 55-65 år. Sykdommen er vanligere hos kauasiere, og insidensen øker med avstand fra ekvator (4).

Uvealt melanom oppstår vanligvis i de indre delene av øyet som kalles choroidea (85 %), men kan også oppstå i iris (5 %) eller corpus ciliare (10 %). Ofte gir ikke sykdommen spesifikke symptomer, men kan gi synsforstyrrelser, avhengig av lokalisasjon i øyet. Om lag 30 % av tilfellene oppdages ved undersøkelse for annen øyetilstand (4).

Uvealt melanom er en alvorlig kreftsykdom. Omtrent halvparten av pasientene vil til slutt oppleve fjernmetastaser, selv om kun 2 % har påvisbare metastaser ved diagnosetidspunktet. Metastaser oppstår vanligst i lever, etterfulgt av lunger, hud og skjelett. For disse pasientene er overlevelsen dårlig, med median overlevelse på omtrent ett år (5, 6).

Ca. 50 % av befolkningen er bærere av humant leukocyt-antigen (HLA)-A\*02:01 varianten. Denne varianten (serotypen) er nødvendig for uttrykk av glykoprotein 100 (gp100), som målrettes av tebentafusp (7). HLA-A\*02:01-positivitet er derfor en forutsetning for tebentafusps antitumoreffekt, og følgelig er det kun HLA-A\*02:01-positive pasienter som er aktuelle for metoden. Det finnes noen publikasjoner som beskriver betydning av HLA-A\*02 for ulike krefttyper (8-10), men det er ikke kjent om HLA-A2 status har noen prognostisk betydning for uvealt melanom, utover som seleksjonsgrunnlag for behandling med tebentafusp.

### Pasientgrunnlag

Firmaets estimat for antall nye (HLA)-A\*02:01-positive norske pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom er 6-10 pasienter årlig. Dette baseres på insidens av uvealt melanom på verdensbasis (5-8 per million) samt andel som utvikler fjernmetastaser (ca. 50 %) (11-13). HLA-A\*02:01-positivitet er videre en forutsetning for at tebentafusp skal virke. En kilde oppgir at ca. 47 % av befolkningen uttrykker HLA-A\*02:01 (14).

Ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom er en sjelden sykdom, og nøyaktige insidenstall for Norge finnes ikke, men nylig ble forekomst av øyemelanom i Norge publisert for første gang. I 2021 ble det diagnostisert 74 tilfeller av uvealt melanom (15). Dette tilsvarer en insidens på ca. 14 tilfeller per million innbyggere, og er betydelig høyere enn hva firma har lagt til grunn i sine beregninger. Med utgangspunkt i norske insidenstall og ovennevnte antakelser om andel som utvikler fjernmetastaser og

---

<sup>3</sup> IKER = 2 775 479 NOK per vunnet QALY.

HLA-A\*02:01-positivitet, samt at ikke alle disse vil være aktuelle for behandling, er det likevel sannsynlig at antall pasienter som er aktuelle for metoden vil være omtrent det dobbelte av firmas anslag, det vil si mellom 10-16 pasienter årlig.

### 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Malignt melanom i øyet (uvealt melanom) er en alvorlig, livstruende kreftsykdom uten effektiv behandling når sykdommen først metastaserer. Opptil 50 % av pasienter med uvealt melanom utvikler metastaser. Når pasienter utvikler metastatisk uvealt melanom, er prognosen svært dårlig med en median overlevelse på omtrent ett år (7).

Gjennomsnittsalder ved baseline i IMCgp100-202, studien som ligger til grunn for MT, var 61,1 år (16). I denne studien ble det inkludert pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom som ikke tidligere har mottatt behandling i metastatisk setting. I en dansk, befolkningsbasert studie (retrospektiv, kohort studie) av pasienter med metastatisk uvealt melanom, ble det rapportert en medianalder på 65 år (17). Immunocore har i sine beregninger av absolutt prognosetap (APT) lagt til grunn en alder på 65 år.

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men vurderer at ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom er en alvorlig sykdom med svært dårlig prognose. Immunocore har beregnet et APT på 14,7 QALYs. Legemiddelverket har ikke validert den helseøkonomiske analysen og dens input.

## 1.4 Behandling av ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom

### 1.4.1 Behandling med tebentafusp

- Indikasjon  
Tebentafusp er indisert som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A\*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.
- Virkningsmekanisme  
Tebentafusp er et bispesifikt fusjonsprotein som består av en T-cellereseptor (TCR; målrettende domene) sammensmeltet på et CD3 (klynge av differensiering 3-effektordomene) målrettet mot antistoffragmenter. TCR-enden bindes med høy affinitet til et gp100-peptid som presenteres av humant leukocyttantigen – A\*02:01 (HLA-A\*02:01) på celleoverflaten til uveale melanom-tumorceller, og effektordomenet bindes til CD3-reseptoren på den polyklonale T-cellen (18).

En immunsynapse dannes når det TCR-målrettende domenet til tebentafusp bindes til uveale melanom-celler og CD3-effektordomenet bindes til polyklonale T-celler. Denne immunsynapsen resulterer i omorientering og aktivering av polyklonale T-celler uavhengig av den opprinnelige TCR-

spesifisiteten. Tebentafusp-aktiverte polyklonale T-celler frigjør inflammatoriske cytokiner og cytolytiske proteiner som fører til direkte lyse av uveale melanom-tumorceller (18).

- **Dosering**

Den anbefalte dosen av tebentafusp er 20 mikrogram på dag 1, 30 mikrogram på dag 8, 68 mikrogram på dag 15 og deretter 68 mikrogram én gang i uken administrert intravenøst. For å minimere risikoen for hypotensjon knyttet til cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) skal intravenøs væske administreres før oppstart av tebentafusp-infusjon, basert på klinisk vurdering og pasientens volumstatus.

Behandling med tebentafusp bør fortsette så lenge det er klinisk gunstig for pasienten og det er fravær av uakseptable toksisiteter. Ingen dosereduksjoner av tebentafusp anbefales. Tebentafusp skal holdes tilbake eller seponeres for å håndtere bivirkninger.

Det anbefales sykehusinnleggelse for minimum de tre første infusjonene av tebentafusp (18).

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med tebentafusp, var cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (88 %), utslett (85 %), pyreksi (feber) (79 %), pruritus (kløe) (72 %), fatigue (66 %), kvalme (56 %), frysninger (55 %), abdominalsmerter (49 %), ødem (49 %), hypo/hyperpigmentering (48 %), hypotensjon (43 %), tørr hud (35 %), hodepine (32 %) og oppkast (34 %).

På grunn av at de fleste pasienter opplevde CRS etter infusjon av tebentafusp, skal det overvåkes for tegn eller symptomer på CRS i minst 16 timer etter de tre første infusjonene av tebentafusp på sykehus med umiddelbar tilgang til legemidler og gjenopplivningsutstyr for å håndtere CRS.

Det henvises til preparatomtalen for Kimmtrak for ytterligere beskrivelse av tebentafusp (18).

### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer, sist oppdatert i mai 2020 (4). Ifølge norske medisinske fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med er handlingsprogrammet under revisjon.

I henhold til handlingsprogrammet, behandles metastaser fra okulært malignt melanom ofte kirurgisk dersom det er snakk om én eller få enkeltmetastaser. I tilfelle multiple levermetastaser, kan forskjellige typer lokale behandlinger som isolert leverperfusjon med melphalan og hypertermi, eller kjemo- eller radioembolisering forsøkes (4).

Ifølge medisinske fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med, er kombinasjonsterapi med ipilimumab og nivolumab (ipi+nivo) ansett som standardbehandling for ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom i Norge, og de fleste pasientene mottar i dag denne behandlingen. Kjemoterapi brukes ikke, fordi det ikke er vist å ha effekt. Immunterapi med ipilimumab eller PD-1 hemmere som monoterapi

har vært forsøkt med vesentlig dårligere responsrater enn for metastatisk kutant melanom, og brukes derfor lite.

De medisinske fagekspertene som Immunocore har konsultert mener også at kombinasjonsterapi med ipi+nivo er standardbehandling.

### **1.4.3 Komparator**

#### **Plassering av tebentafusp i behandlingsalgoritmen**

Denne metodevurderingen gjelder tebentafusp som monoterapi for behandling av HLA-A\*02:01-positive voksne pasienter som har ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom. I norsk klinisk praksis i dag, blir de fleste pasientene behandlet med ipilimumab og nivolumab (ipi+nivo). En eventuell innføring av tebentafusp vil derfor i hovedsak forventes å fortrenge ipi+nivo. Dette støttes av tilbakemeldinger Legemiddelverket har fått fra norske medisinske fagekspertene.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsterapi med ipilimumab og nivolumab (ipi+nivo).

### **1.4.4 Behandling med ipilimumab og nivolumab (ipi+nivo)**

- Indikasjon

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.

Andre godkjente indikasjoner for ipilimumab og nivolumab inkluderer blant annet nyrecellekarsinom og ikke-småcellet lungekreft.

- Virkningsmekanisme

Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) er en hovedregulator av T-celleaktivitet. Ipilimumab er en «immune checkpoint inhibitor» av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød. (19)

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1

og PD-L2-ligander. I syngene musemodeller medførte blokkering av PD-1-aktivitet redusert tumorvekst. (20)

Kombinert nivolumab- (anti-PD-1) og ipilimumab- (anti-CTLA-4)-mediert hemming resulterer i forbedret antitumorrespons ved metastatisk melanom (20).

#### ▪ Dosering

Anbefalt dose er 3 mg/kg ipilimumab i kombinasjon med 1 mg/kg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 240 mg annenhver uke eller som 480 mg hver 4. uke. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 240 mg annenhver uke, eller
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 480 mg hver 4. uke.

Maksimal behandlingsvarighet er to år, ifølge norsk handlingsprogram for melanomer (4). Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse, kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig.

#### ▪ Bivirkninger

I det kombinerte datasettet for ipilimumab 3 mg/kg i kombinasjon med nivolumab 1 mg/kg ved melanom (n = 448) med oppfølging fra minimum 6 til 28 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) utslett (52 %), fatigue (46 %), diaré (43 %), kløe (36 %), kvalme (26 %), pyreksi (feber) (19 %), nedsatt appetitt (16 %), hypotyroidisme (16 %), kolitt (15 %), oppkast (14 %), artralgi (13 %) abdominalsmerter (13 %), hodepine (11 %) og dyspné (10 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Pasienter med okulært/uvealt melanom ble ekskludert fra studien som dokumenterte effekt av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved avansert melanom. Det henvises til preparatomtalene for Yervoy og Opdivo for ytterligere beskrivelse av ipilimumab og nivolumab (19, 20).

## 1.5 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak (1, 2). Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Disse er som følger:

#### • Særskilt liten pasientgruppe:

- Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel (prevalens på verdensbasis).
- Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel (steady state prevalens i Norge).

- *Svært alvorlig tilstand*: alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap (APT) tilsvarer minimum ca. 30 tapte gode leveår.
- *Stor forventet nytte av legemiddel*: forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Legemiddelverket vurderer at behandlingen med tebentafusp ikke oppfyller alle de tre veiledende kriteriene. Beregnet APT er langt under 30 QALYs og beregnet nytte av tebentafusp sammenlignet med standard behandling er under to vunnet QALYs.

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Tebentafusp fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge 1. april 2022. Søknaden om MT var basert på resultatene fra den pivotale studien IMCgp100-202. Dette er en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenligner effekt og sikkerhet av tebentafusp med utprøvers valg av behandling, bestående av monoterapi med enten pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin. Primærendepunktet er totaloverlevelse (OS). Viktige sekundære endepunkter er progresjonsfri overlevelse (PFS), totalrespons (OR), responsvarighet (DoR) og sykdomskontroll-rate (DCR). Legemiddelverket har vurdert at den relevante komparatoren for den helseøkonomiske analysen er kombinasjonsbehandling med ipi+nivo. Immunocore har lagt dette til grunn i sin base caseanalyse.

For å identifisere relevante studier har Immunocore gjennomført systematiske litteratursøk i egnede databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble ikke funnet andre relevante studier enn IMCgp100-202 for å dokumentere effekt av tebentafusp. Av studiene som ble funnet for å dokumentere effekt av ipi+nivo, identifiserte Immunocore studien GEM1402 som den mest relevante. GEM1402 var en enarmet studie av ipi+nivo hos pasienter med behandlingsnaiv metastatisk uvealt melanom. Primærendepunktet i denne studien var OS ved 12 måneder. Sekundære endepunkter var utprøvervurdert objektiv responsrate (ORR) og sikkerhet.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

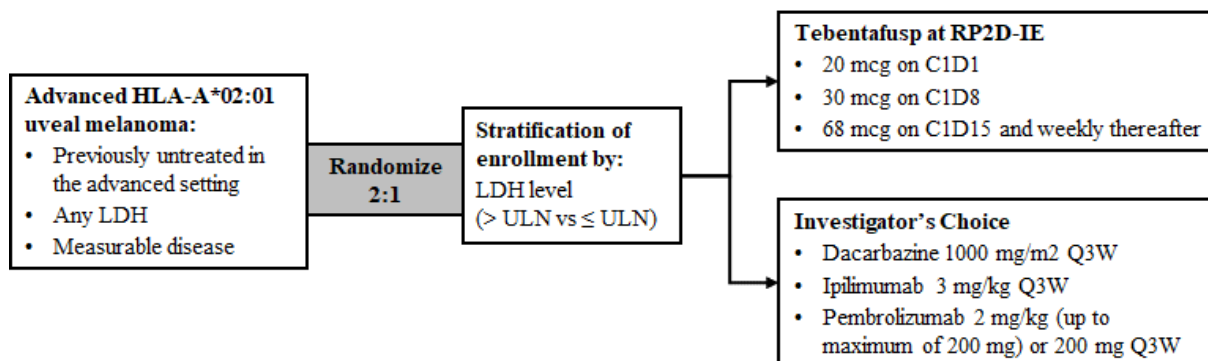
Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie	
<b>IMCgp100-202 (NCT03070392) (21)</b>	
<b>Design</b>	Åpen, randomisert (2:1), kontrollert multisenter fase III-studie.
<b>Populasjon</b>	Pasienter med HLA-A*02:01 positiv avansert eller metastatisk uvealt melanom i første linje. Pasienter måtte ha funksjonsstatus (ECOG) 0 eller 1.  Pasienter ble ekskludert fra studien dersom de tidligere har mottatt systemisk eller leverrettet kjemo-, radio- eller immunterapi. Neo/-adjuvant systemisk behandling var tillatt.  N=378
<b>Intervensjon</b>	Tebentafusp 20 mikrogram (µg) syklus 1 dag 1, 30 µg syklus 1 dag 8 og 68 µg syklus 1 dag 15, så 68 µg ukentlig. Alle administrasjoner via infusjon over 15 minutter. Behandling fortsetter til bekreftet sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
<b>Komparator</b>	Dakarbazin: 1 000 mg/m <sup>2</sup> kroppsoverflate gitt som intravenøs (i.v.) infusjon hver 3. uke til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.  Ipilimumab: 3 mg/kg gitt som i.v. infusjon over 90 minutter hver 3. uke i totalt 4 behandlinger.

	<b>Pembrolizumab:</b> 2 mg/kg til maksimum 200 mg, gitt som i.v. infusjon over 30 minutter hver 3. uke, eller 200 mg fast dose gitt som i.v. infusjon hver 3. uke. Behandling fortsetter til bekreftet sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
<b>Primære utfallsmål</b>	Totaloverlevelse (OS).
<b>Sekundære utfallsmål</b>	Progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DoR), sykdomskontroll-rate (DCR), sikkerhet.
<b>Oppfølgingstid/ datakutt</b>	Median oppfølgingstid: 14,1 måneder. Datakutt 13. oktober 2020 (første interimanalyse).
<b>GEM1402 (<a href="#">NCT02626962</a>) (22)</b>	
<b>Design</b>	Åpen, enarmet, multisenter fase II studie.
<b>Populasjon</b>	Pasienter med behandlingsnaiv metastatisk uvealt melanom. Pasienter måtte ha funksjonsstatus (ECOG) 0 eller 1.  Pasienter ble ekskludert fra studien dersom de tidligere har mottatt systemisk behandling for metastatisk uvealt melanom, inkludert leverembolisering eller perfusjon.  N=52
<b>Intervensjon</b>	Nivolumab 1 mg/kg gitt som i.v. infusjon over 60 minutter, i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg, gitt som i.v. infusjon over 90 minutter hver 3. uke i totalt 4 behandlinger. Deretter nivolumab 3 mg/kg gitt som i.v. infusjon over 60 minutter annenhver uke. Behandling inntil klinisk eller objektiv sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller pasientens eget ønske.
<b>Komparator</b>	Ingen.
<b>Primære utfallsmål</b>	12-måneders totaloverlevelse (OS), definert som andel pasienter i live 12 måneder etter behandlingsstart.
<b>Sekundære utfallsmål</b>	24-måneders OS, progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), sykdomskontroll-rate (DCR), responsvarighet (DoR), sikkerhet.
<b>Oppfølgingstid/ datakutt</b>	Median oppfølgingstid 13,4 måneder. Datakutt 09. juli 2019.



Studiedesignet til IMCgp100-202 er illustrert i figuren under.



Figur 1: Skjematisk fremstilling av studiedesignet for IMCgp100-202. Kilde(7):

### Studier som pågår

Immunocore har informert at det ikke pågår andre relevante studier av tebentafusp for den aktuelle indikasjonen. Det pågår studier av tebentafusp på andre sykdomsområder, blant annet på kutant melanom, hvor tebentafusp prøves ut i kombinasjon med durvalumab og/eller tremelimumab ([NCT02535078](#)). Det ble også nylig startet en studie for å undersøke effekt av pembrolizumab og lenvatinib hos pasienter med metastatisk uvealt melanom som tidligere har vært behandlet med tebentafusp ([NCT05282901](#)).

## 2.2 Studieresultater

### Tebentafusp – resultater fra IMCgp100-202

Effektesultater fra den første interimanalysen, med datakutt 13. oktober 2020 (median oppfølging 14,1 måneder), er vist i Tabell 5. I studien var median overlevelse for pasienter i tebentafusp-armen 21,7 (95 % KI 18,6 – 28,6) måneder. Overlevelsesgevinsten for tebentafusp over utprøvers valg av behandling var på 5,7 måneder, fra 16 måneder i komparatorarmen til 21,7 måneder i intervensjonsarmen (HR 0,51 (95% KI 0,31 – 0,71)). Data fra en oppdatert analyse med median oppfølgingstid 22,4 måneder (datakutt 12. august 2021) er rapportert, og bekrefter fortsatt overlevelsesfordel for tebentafusp over utprøvers valg av behandling (data ikke vist) (7). OS-data fra oktober 2020 er vist som Kaplan-Meier (KM) kurver i Figur 2.

Median PFS i tebentafusp-armen var 3,3 (95% KI 3,0 – 5,0) måneder. Dette er ikke en klinisk signifikant forbedring over utprøvers valg av behandling, med en forlengelse på 0,4 måneder (fra 2,9 måneder til 3,3 måneder). EMA har vurdert at dette er akseptabelt, tatt i betraktning overlevelsesgevinsten med tebentafusp (7). Dette responsmønsteret er også observert ved andre immunterapier. PFS data er vist som Kaplan-Meierkurver i Figur 3.

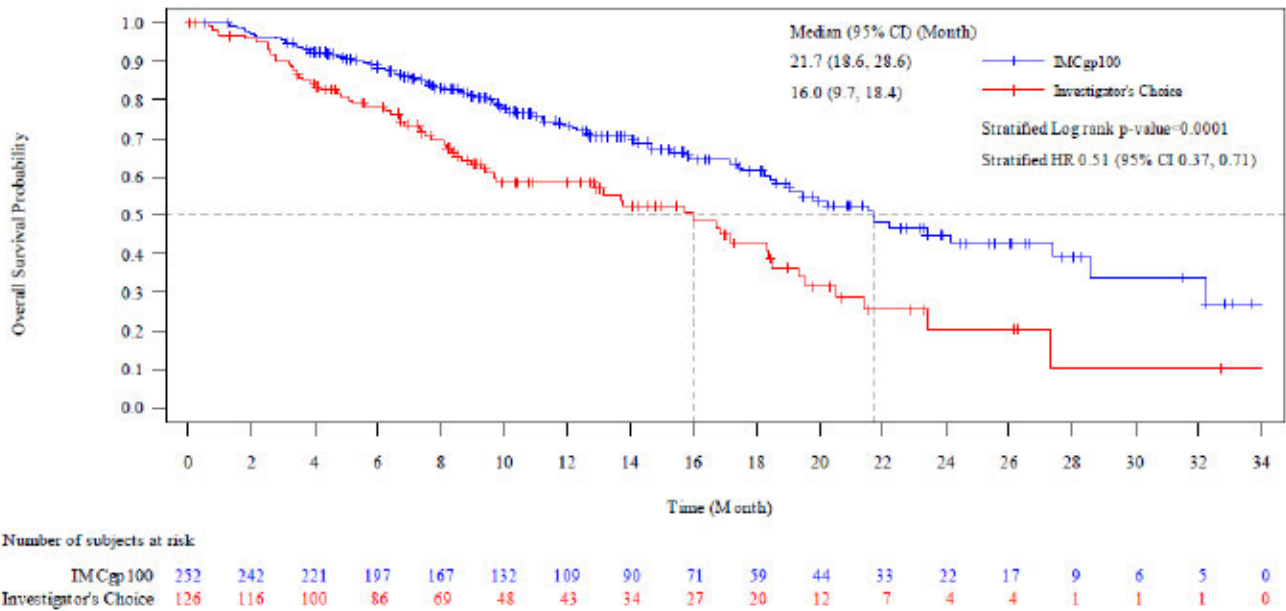
Tabell 3: Resultater fra IMCgp100-202, datakutt 13.10.2020. Kilde: [5].

Parameter	Study 202 (1L)	
	Tebentafusp (N = 252)	Investigator's Choice (N = 126)
<b>Overall survival</b>		
Median (95% CI), months	21.7 (18.6, 28.6)	16.0 (9.7, 18.4)
Hazard ratio (95% CI) – stratified	0.51 (0.37, 0.71)	--
p value	< 0.0001	--
<b>Progression-free survival</b>		
Median (95% CI), months	3.3 (3.0, 5.0)	2.9 (2.8, 3.0)
Hazard ratio (95% CI) – stratified	0.73 (0.58, 0.94)	--
p value	0.0139	--
<b>Best overall response, n (%)</b>		
Complete response	1 (0.4)	0
Partial response	22 (7.9)	6 (4.8)
Stable disease	92 (36.5)	28 (22.2)
Progressive disease	131 (52.0)	78 (61.9)
Not evaluable	6 (2.4)	14 (11.1)
<b>Objective response rate (CR + PR)</b>		
n (%)	23 (9.1)	6 (4.8)
95% CI <sup>a</sup>	5.9, 13.4	1.8, 10.1
<b>Disease control rate (CR + PR + SD) <sup>a</sup></b>		
n (%)	115 (45.6)	34 (27.0)
95% CI <sup>b</sup>	39.4, 52.0	19.5, 35.6
<b>Duration of response</b>		
Median (95% CI), months	9.9 (5.4, --)	9.7 (2.7, --)

-- = missing; 1L = first line; 2L+ = second line and greater; CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = Full Analysis Set; ITT = Intent-to-treat; NA = not applicable; PR = partial response; SD = stable disease.

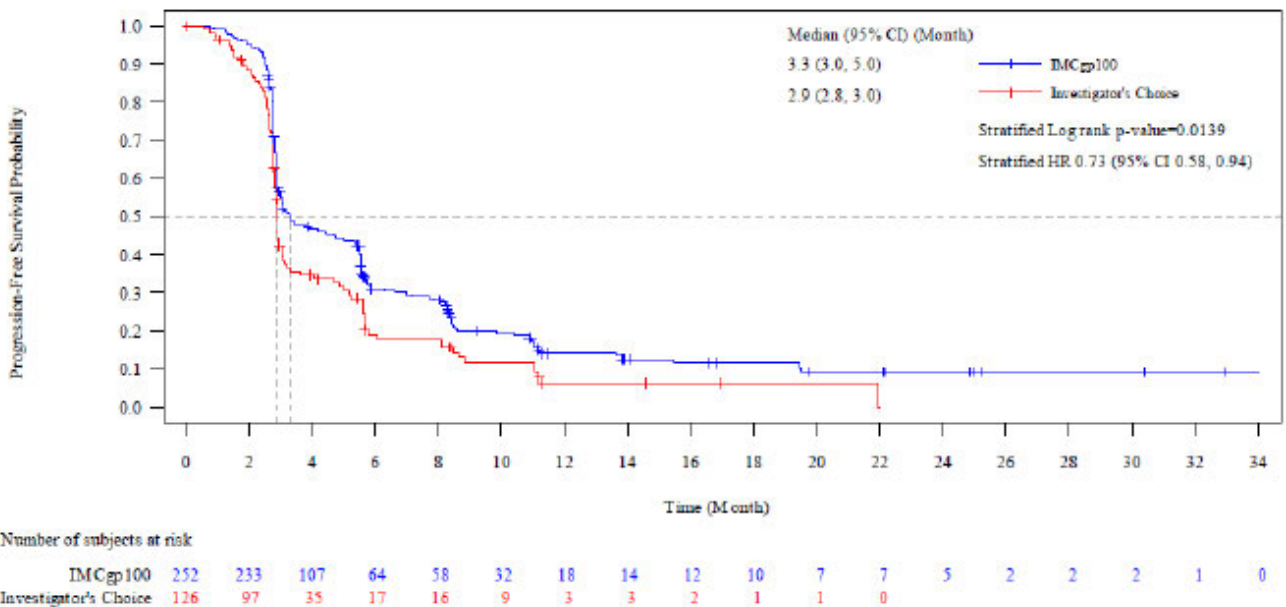
<sup>a</sup> SD  $\geq$  12 weeks for Study 202 and  $\geq$  24 weeks for Study 102.

<sup>b</sup> 95% CIs are calculated for the rate using the exact Clopper-Pearson method.



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat.

Figur 2: Kaplan-Meier estimat for OS i IMCgp100-202, datakutt 13.10.2020. Kilde: (7).



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat.

Figur 3: Kaplan-Meier estimat for PFS i IMCgp100-202, datakutt 13.10.2020. Kilde: (7).

De viktigste bivirkningene observert i studien var cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), utslett, pyreksi (feber), pruritus (kløe), fatigue, kvalme, frysninger, hypo/hyperpigmentering, tørr hud, hodepine og oppkast. Det var flest bivirkninger i de første behandlingssyklusene. På grunn av høy forekomst av CRS (89 %), var det nødvendig med hospitalisering i minst 16 timer etter de første tre infusjonene med tebentafusp. Se preparatomtalen for Kimmtrak for en detaljert beskrivelse (18).

#### Oppdaterte effektresultater fra IMCgp100-202

Kort tid før ferdigstilling av denne rapporten, mottok Legemiddelverket oppdaterte effektresultater fra den pivotale studien IMCgp100-202 med median oppfølgingstid [redacted].

Oppdaterte resultater viser fortsatt overlevelsesgevinst for tebentafusp over utprøvers valg av behandling: [redacted]. Median overlevelse var [redacted]

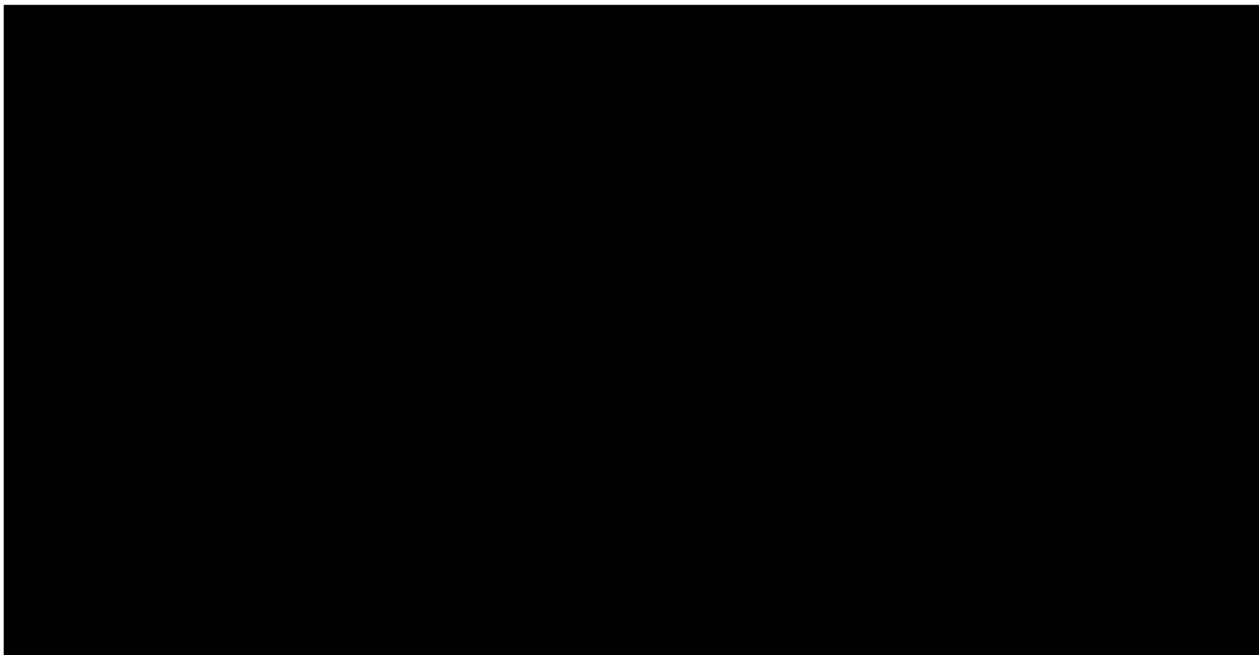
[redacted] i tebentafusp-armen og [redacted] i komparatorarmen.

Det noteres at protokollen ble endret og tillot pasienter i kontrollarmen å krysse over til behandling med tebentafusp etter at dataanalysen i 2020 viste en overlevelsesgevinst for tebentafusp.

Immunocore har også i etterkant sendt inn effektresultater fra nok et [redacted], med median oppfølgingstid [redacted]. HR er estimert til [redacted]. Median overlevelse var [redacted]

[redacted] i tebentafusp-armen og [redacted] i

kontrollarmen. Resultatene bekrefter data fra tidligere datakutt. OS-data fra datakuttet i [redacted] er vist som Kaplan-Meier (KM) kurver i Figur 4.



#### Komparator ipi+nivo – resultater fra GEM1402

Effektdata for komparator, kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab, er basert på publiserte resultater fra studie GEM1402 (22). Median overlevelse i denne studien var 12,7

(95 % KI 7,1 – 18,3) måneder. 12 måneders overlevelse var 51,9 (95 % KI 38,3 – 65,5) %. Overlevelse ved 24 måneder var 26,4 (95 % KI 14,2 – 38,6) %. Median PFS var 3,0 (95 % KI 2,0 – 4,1) måneder. Objektiv responsrate var 11,5 (95 % KI 2,9 – 20,2) %. Sykdomskontroll-rate var 63,5 (95 % KI 50,4 – 76,5) %. Responsvarigheten var 5,5 til 24,5 måneder. Sikkerhetsprofilen til ipi+nivo ble vurdert å være håndterbar og ikke vesentlig annerledes enn ved kutant melanom. De vanligste bivirkningene var hud- og leverrelaterte, samt fatigue (22).

Immunocores nye analyse er basert på individuelle pasientdata for OS fra studie GEM1402.

## 2.3 Indirekte sammenligning

### Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)

Effekten av tebentafusp er studert i den kontrollerte fase III studien IMCgp100-202, som sammenligner effekten av tebentafusp med utprøvers valg av behandling, definert som monoterapi med enten pembolizumab, ipilimumab eller dakarbazin. Immunocore har identifisert studien GEM1402, en enarmet fase II studie, som den mest relevante for å dokumentere effekt av komparator, ipi+nivo. Ifølge firma foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom tebentafusp og ipi+nivo, eller studier av tebentafusp eller ipi+nivo som har brukt samme (felles) komparator.

Immunocore baserer derfor sin økonomiske analyse på en indirekte sammenligning, hvor effekten av tebentafusp i den pivotale studien IMCgp100-202 sammenlignes med effekten av ipi+nivo i studien GEM1402 i form av en ikke-forankret MAIC. En ikke-forankret MAIC muliggjør indirekte behandlingssammenligning (ITCs) når behandlinger ikke er koblet via en felles komparator. Metoden benytter seg av tilgjengelige individuelle pasientnivådata (IPD) for tebentafusp og vekter disse pasientene for å "matche" populasjonen i komparatorbehandlingen basert på pasientegenskaper som er rapportert i GEM1402, og som er behandlingseffektmodifiserende eller viktige kliniske prognostiske faktorer. Den relative effekten av tebentafusp blir deretter estimert ved å bruke en vektet populasjon fra IMCgp100-202 som er antatt sammenlignbar med komparatorens populasjon.

Selv om det ikke er gjort en inngående vurdering av data som ligger til grunn for den økonomiske analysen, ønsker Legemiddelverket å påpeke at det er åpenbare metodologiske svakheter ved å benytte en ikke-forankret MAIC som grunnlag for å estimere relativ effekt. En ikke-forankret MAIC antar at absolutte utfall kan forutses fra kovariatene; det vil si at det forutsettes at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer blir kontrollert for. Denne antagelsen er veldig sterk, og anses i stor grad som umulig å oppfylle (3). I de to studiene som sammenlignes i dette tilfellet, IMCgp100-202 og GEM1402, er det forsøkt å kontrollere for følgende kovariater:

- Alder
- Kjønn
- LDH-nivå ved grunnlinje (andel innenfor normalområde)
- ALP-nivå ved grunnlinje (andel innenfor normalområde)
- Metastaselokasjon (kun hepatisk, kun ekstrahepatisk, hepatisk og ekstrahepatisk)
- ECOG-status

Grunnlinjedata var ikke tilgjengelig for en betydelig andel av pasientene i GEM1402. Måten manglende data ble håndtert på i MAICen, kan introdusere skjevhet i resultatene. Det er også identifisert flere faktorer som er eller potensielt kan være effektmodifiserende/prognostiske, og som det tilsynelatende ikke er kontrollert for i sammenligningen. Eksempler på slike faktorer er:

- Tid siden primærdiagnose
- HLA-A\*02:01 status
- Største levermetastase (andel  $\leq 3$ cm,  $> 3$ cm, ingen levermetastaser)

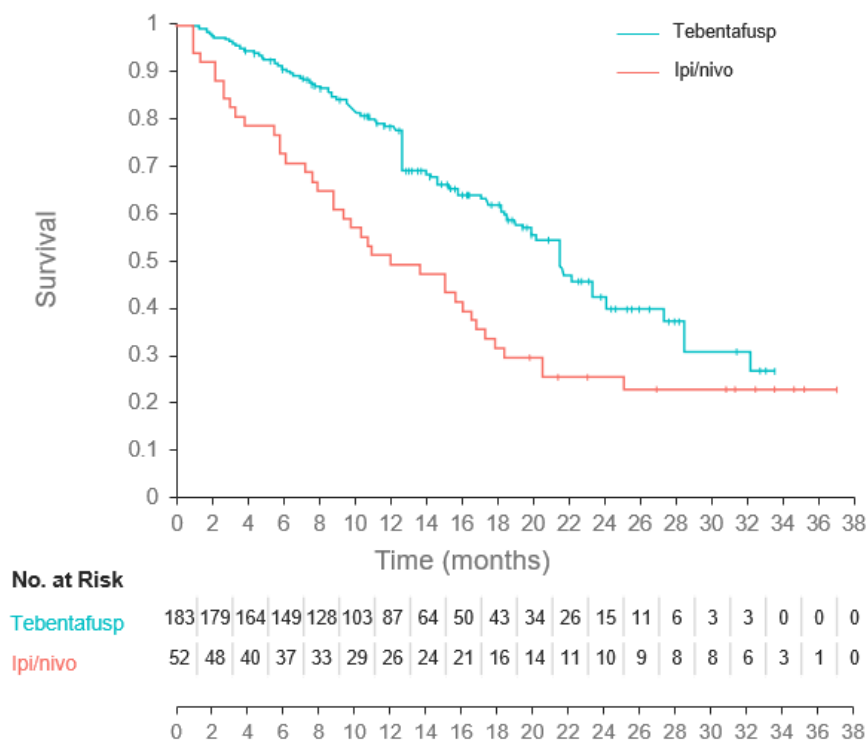
Den helseøkonomiske analysen benytter data for relativ effekt basert på denne ikke-forankrede MAIC-analysen. Analysen har flere svakheter, noen av disse er nevnt ovenfor. Når faktorer som påvirker prognose og effekt ikke er justert for, vil resultatene være beheftet med skjevhet av ukjent størrelse og retning. Dette bidrar til at resultatene fra den økonomiske analysen anses som svært usikre og lite troverdige.

#### **Resultater fra den indirekte sammenligningen (MAIC)**

Endepunktene som ble analysert i den indirekte sammenligningen var OS og PFS. Antall pasienter i den justerte populasjonen (tebentafusp-armen i IMCgp100-202) for beregning av relativ effekt, var 182 (versus 252 i opprinnelig populasjon) og en reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse på om lag 30 %. Datakutt for effektdataene for tebentafusp var oktober 2020. De resulterende justerte data ble brukt i den økonomiske modellen og presenteres nedenfor.

#### Totaloverlevelse (OS)

Justerte overlevelseskurver for tebentafusp og ipi+nivo slik de ble beregnet i den indirekte sammenligningen er vist i Figur 6. Median OS for tebentafusp ble justert fra 21,7 måneder (observert i IMCgp100-202) til 21,6 måneder. 12-måneders overlevelsesrate for tebentafusp ble justert fra 73 % (observert i IMCgp100-202) til 78,6 %. For ipi+nivo ble median OS justert ned fra 12,7 måneder (observert i GEM1402) til 12,1 måneder, og 12 måneders overlevelsesrate ble justert ned fra 51,9 % til 51,2 %. Median OS er derfor beregnet å være 9,5 måneder lengre, og 12 måneders overlevelsesrate 27,4 % bedre for tebentafusp, sammenlignet med ipi+nivo; HR 0,51 (95% KI 0,35; 0,756).



Figur 5: Kaplan-Meierkurve for OS for tebentafusp og ipi+nivo beregnet i MAIC. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Median PFS for tebentafusp ble justert fra 3,3 måneder (observert i IMCgp100-202) til 4,8 måneder. Median PFS for ipi+nivo var uendret på 3,1 måned. Median PFS ble derfor beregnet å være 1,5 måneder lengre for tebentafusp, sammenlignet med ipi+nivo.

#### Ny indirekte sammenligning (propensity score analysis)

Immunocore sendte også inn en ny analyse etter at de fikk utkast til rapport til gjennomlesing. Analysen er basert på en annen metode for indirekte sammenligning av effektresultater mellom tebentafusp og ipi+nivo, samt oppdaterte effektresultater for tebentafusp fra den pivotale studien IMCgp100-202. Metoden er en såkalt *propensity score analysis*, og er basert på individuelle pasientdata for OS fra begge studiene. Datakutt for effektdataene for tebentafusp i denne analysen er april 2022. Resultatene fra denne analysen er ikke vesentlig forskjellige fra resultatene som ble oppnådd i ovennevnte MAIC-analyse; median OS i tebentafusp-armen ble beregnet til 21,6 måneder, mens for ipi+nivo var den 12,6 måneder, HR 0,505 (0,338 – 0,754).

## 2.4 Sikkerhet

Sikkerhetsdataene for tebentafusp og ipi+nivo ble sammenlignet deskriptivt. Bivirkningsfrekvenser for ipi+nivo ble beregnet ved å summere publiserte frekvenser for grad  $\geq 3$  TEAEs og SAEs (22). For tebentafusp er inputdata tilsynelatende ikke beregnet på samme måte (7). Legemiddelverket påpeker at

dette gir kunstig høye bivirkningsfrekvenser for ipi+nivo sammenlignet med tebentafusp. Bivirkningsfrekvenser som ble inkludert i den økonomiske modellen er vist i Tabell 6.

Tabell 4: Sikkerhetsdata brukt i den økonomiske modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Adverse reaction outcome		Tebentafusp	IC	Ipi/nivo
Category	AEs	Used in the model	Used in the model	Used in the model
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	9.4%	0.0%	9.6%
	Rash maculo-papular	8.6%	0.0%	-
	Pruritus	4.5%	0.0%	-
Investigations	AST increased	5.3%	0.9%	-
	Lipase increased	4.1%	5.4%	-
	ALT increased	3.3%	1.8%	-
Vascular disorders	Hypertension	8.6%	2.7%	-
	Hypotension	3.3%	0.0%	-
General disorders and administration site conditions	Fatigue	5.3%	0.9%	9.6%
	Pyrexia	3.7%	0.9%	1.92%
Metabolism and nutrition disorders	Hypophosphataemia	4.1%	0.9%	-
Hepatobiliary disorders	Hyperbilirubinaemia	3.3%	4.5%	-
	Liver toxicity/liver-related events	-	-	26.9%
	Hepatitis	-	-	3.8%
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	1.2%	2.7%	11.5%
Other	Guillain-Barré syndrome	-	-	3.8%
Endocrine disorders	Hypothyroidism	-	11.7%	15.4%
	Thyroiditis	-	-	9.6%
Clinical documentation		IMCgp100-202		GEM1402
Used in model		Yes		Yes

Abbreviations: AE, adverse event; ipi/nivo, ipilimumab in combination with nivolumab



### 3 Økonomisk analyse, legemiddelkostnader og budsjett

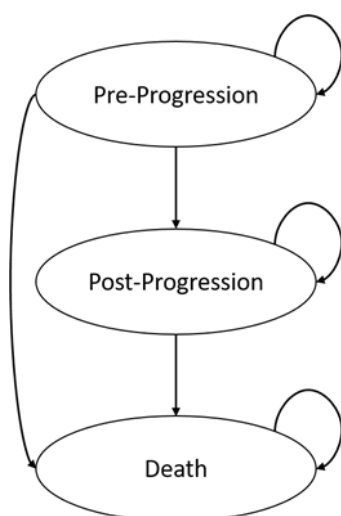
I den innsendte helseøkonomiske analysen sammenlignes tebentafusp med ipilimumab + nivolumab (ipi+nivo). Analysen er en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) og er gjort i et helsetjenesteperspektiv.

Analysen hvor tebentafusp sammenlignes med investigator's choice i IMCgp100-202 (dakarbazin, ipilimumab eller pembrolizumab) beskrives ikke i dette kapitlet.

#### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en modell av typen «partitioned survival model». Modellen (se Figur 7) består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom:

- Pre-progresjon. Alle pasientene starter i dette stadiet ved oppstart av modellen (år 0) og får enten behandling med tebentafusp eller ipi+nivo.
- Post-progresjon. I dette stadiet har pasienten opplevd progresjon i sin sykdom.
- Død. Et absorberende stadium.



Figur 6: Illustrasjon over modellstruktur. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pasientene må oppholde seg i et av de tre stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Sykluslengden er på en uke. Andelen pasienter som til enhver tid er i hvert sykdomsstadium er beregnet med hjelp av PFS- og OS-kurver. Det er benyttet ekstrapolering av disse effektdata for å modellere hele modellens tidshorisont.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 35 år. Nyttevekter er basert på en «tid til død» tilnærming med data fra KEYNOTE-006 (pembrolizumab ved avansert melanom). Hendelser som inntreffer, er modellert til å skje halvveis ut i hver syklus. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

### 3.1.1 Legemiddelkostnader

Forskjellen i totale kostnader mellom behandlingsarmene i modellen er hovedsakelig forårsaket av forskjeller i legemiddelkostnader ved behandling med tebentafusp og ipi+nivo.

Legemiddelverket ser at pakningsprisene i modellen er basert på maksimal AUP inkludert merverdiavgift. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler skal det gjøres analyser med legemidlenes listepriis (maksimal AUP) uten merverdiavgift (23). Legemiddelverket har rettet denne feilen.

Tebentafusp koster 159 806 NOK per hetteglass (maksimal AUP). Ett 0,5 ml hetteglass inneholder 100 mikrogram tebentafusp. Den anbefalte dosen av tebentafusp er 20 mikrogram på dag 1, 30 mikrogram på dag 8, 68 mikrogram på dag 15 og deretter 68 mikrogram én gang i uken. Behandling med tebentafusp bør fortsette så lenge det er klinisk gunstig for pasienten og det er fravær av uakseptable toksisiteter. Gitt det lave antallet pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom i Norge, ble det vurdert av Immunocore at deling av hetteglass mellom pasienter ikke var mulig i norsk klinisk praksis. Dette resulterer i følgende ukentlige legemiddelkostnader per pasient:

Tabell 5: Legemiddelkostnader i NOK per pasient ved behandling med tebentafusp (ukentlig).

Kostnad per hetteglass (maksimal AUP)	Kostnad per hetteglass uten mva.	Legemiddelkostnad uten mva. tebentafusp uke 1	Legemiddelkostnad uten mva. tebentafusp uke 2	Legemiddelkostnad uten mva. tebentafusp uke 3+
159 806	127 845	127 845	127 845	127 845

I preparatomtalen anbefales det sykehusinnleggelse for minimum de tre første infusjonene av tebentafusp.

Tabellen under viser legemiddelkostnader per 3-ukersbehandlingssyklus per pasient ved behandling med ipi+nivo i modellen. For ipilimumab og nivolumab finnes det konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP) som gjør kostnaden for komparator lavere enn angitt her.

Tabell 6: Legemiddelkostnader i NOK per pasient ved behandling med ipi+nivo (per 3-ukersbehandlingssyklus). Basert på maksimal AUP og anbefalt dosering i preparatomtalen.

Legemiddelkostnad ipi+nivo uten mva.	Legemiddelkostnad ipi+nivo uten mva.
Kombinasjonsfase	Monoterapifase med nivolumab
187 044	25 717

De totale legemiddelkostnadene per pasient ved behandling med tebentafusp og ipi+nivo i modellen er ca. 5 800 000 NOK for tebentafusp og ca. 900 000 NOK for ipi+nivo.

## 3.2 Resultater

### 3.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra Immunocores base caseanalyse er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene. Legemiddelverket har endret pakningspriser slik at Immunocores analyse gjøres med legemiddelpriser uten merverdiavgift for alle legemidler i analysen.

Tabell 7: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Tebentafusp	Ipi+nivo	Differanse
Totale kostnader	6 661 782	1 566 813	5 094 969
Totale QALYs	2,33	1,37	0,95
Totale leveår	2,98	1,84	1,14
Merkostnad per vunnet QALY			5 347 305
Merkostnad per vunnet leveår			4 471 041

I Immunocores analyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo:

- 5 300 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 4 500 000 NOK per vunnet leveår.

I enveis sensitivitetsanalyser utført av Legemiddelverket er legemiddelkostnaden for tebentafusp den parameteren som betyr mest for modellresultatet.

#### Ny base caseanalyse Immunocore

Immunocore sendte også inn en ny analyse etter at de fikk utkast til rapport til gjennomlesing. Denne analysen var basert på en annen metode for indirekte sammenligning, en såkalt propensity score analyse. I tillegg inneholder denne analysen oppdaterte effektresultater fra den pivotale studien IMCgp100-202. Fremgangsmåte for ekstrapolering av OS er også endret i den nye analysen.

I Immunocores nye analyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo:

- 2 800 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 2 300 000 NOK per vunnet leveår.

Nyttegevinsten (antall inkrementelle QALYs) for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo ble beregnet til 1,67 QALYs i den nye analysen, sammenlignet med 0,95 QALYs i Immunocores første innsendelse.

#### Legemiddelverkets vurdering

Resultatet av propensity score analysen er ikke vesentlig forskjellig sammenlignet med resultatene fra den ikke-forankrede MAICen. Resultatet fra den nye analysen gir likevel en IKER som er veldig annerledes fra første innsendte analyse. Hovedgrunnen til den store forskjellen i IKER er endringer i framskriving av OS. Det er brukt forskjellige parametriske funksjoner for behandlingsarmene i ny analyse (i opprinnelig analyse var det brukt samme parametriseringsfunksjon i begge behandlingsarmene). Estimert langtidsoverlevelse for ipi+nivo er satt betydelig dårligere enn i første innsendelse, tilsynelatende uten at dette er informert av nye data om langtidsoverlevelse for ipi+nivo siden forrige analyse. En sammenligning av totalt antall QALYs i komparatorarmen ved ulike kurvevalg viser at Immunocore har valgt kurven som gir den nest verste prognosen av alle. I tillegg er det i tebentafusp-armen brukt KM-data for den første delen av studieperioden, og deretter en parametrisert hale som viser framskrivningen utover dette. Tilsvarende bruk av KM data for den første delen av studieperioden er ikke gjort i ipi+nivo armene, hvor forløpsdata ble ekstrapolert med parametriske forløpsdatakurver over modellens tidshorisont. Disse endringene (spesielt sistnevnte) har stor betydning for resultatet, noe som kan illustreres ved at IKER blir omtrent lik som ved forrige analyse dersom ekstrapoleringmetoden tilbakestilles slik den var i opprinnelig innsendt analyse:

- Når framskriving for ipi+nivo tilbakestilles slik den var i opprinnelig analyse endres antall inkrementelle QALYs for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo fra 1,67 til 1,45 QALYs og IKER øker med cirka 390 000 NOK
- Når framskriving for tebentafusp tilbakestilles slik den var i opprinnelig analyse endres antall inkrementelle QALYs for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo fra 1,45 til 0,85 QALYs og IKER øker med cirka 2,2 millioner NOK til 5,4 millioner NOK per vunnet QALY

Legemiddelverket presiserer at framskrivningene ikke er inngående validert i noen av modellene vi har mottatt.

### **3.2.2 NICEs foreløpige base caseanalyse**

Den samme metoden er under vurdering hos National Institute for Clinical Excellence (NICE) i Storbritannia (UK) (24). NICE (ERG: Evidence Review Group) har i sine beregninger lagt til grunn en direkte sammenligning med kontrollarmen i IMCgp100-202 som mest relevante komparator. Nyttegevinsten (antall inkrementelle QALYs) for tebentafusp sammenlignet med komparator i NICE sine foreløpige beregninger er lavere enn begge analysene Immunocore har levert til Legemiddelverket, og ligger mellom [redacted] og [redacted] QALYs, avhengig av hvilke fremskrivningskurver for OS som er lagt til grunn. Totalt antall QALYs for tebentafusp ligger mellom [redacted] og [redacted], avhengig av valgte fremskrivningskurver.

Selv om dette resultatet ikke er direkte sammenlignbart med resultatene som Immunocore har levert til denne foreliggende metodevurderingen (på grunn av at det er brukt en annen komparator), så er det likevel interessant å sammenligne beregningene som NICE har kommet frem til med beregningene i Immunocores egne analyser. Når det velges forskjellige komparatorene i de forskjellige landene i dette tilfellet, er det et uttrykk for at det ikke er internasjonal konsensus om optimal behandlingsstrategi i denne indikasjonen. For eksempel er pembrolizumab sidestilt med ipi+nivo som behandlingsvalg i NCCN

guideline for uvealt melanom fra 2021, med begrunnelse at litteraturen ikke er klar på hvilken av de forskjellige systemiske behandlingsalternativene som gir best resultat (22).

NICE anbefaler ikke innføring av tebentafusp i sin foreløpige vurdering (guidance document) på grunn av at både Immunocores og ERG sin IKER indikerer at tebentafusp ikke er kostnadseffektivt.

### 3.2.3 TLVs base caseanalyse

Den samme metoden har nylig blitt vurdert av Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige (25). TLVs analyse sammenlignes tebentafusp med ipi+nivo, og analysen er basert på den samme indirekte sammenligningen (MAICen) som Legemiddelverket har mottatt. I TLVs base caseanalyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo ca. 5,7 millioner SEK per vunnet QALY. Usikkerheten i resultatene vurderes av TLV som svært høy, og er først og fremst et resultat av store usikkerheter knyttet til overlevelsesgevinsten for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo og livskvalitetsvekter. Resultater fra TLVs base caseanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 8: Resultater fra TLVs base caseanalyse i svenske kroner (SEK). Kilde:(26)

	Kimmtrak	Opdivo och Yervoy	Skillnad
Läkemedelskostnader	5 527 553 kr	1 004 047 kr	4 523 506 kr
Administreringskostnader	336 682 kr	84 818 kr	251 864 kr
Kostnader för efterföljande behandling	395 772 kr	5 981 kr	389 791 kr
Övriga kostnader	164 559 kr	151 446 kr	13 113 kr
<b>Totala kostnader</b>	<b>6 424 565 kr</b>	<b>1 246 292 kr</b>	<b>5 178 274 kr</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,74	0,58	0,16
Levnadsår (odiskonterade)	3,22	1,99	1,23
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,36	1,46	0,90
<b>Kostnad per vunnet levnadsår</b>		<b>4 557 263 kr</b>	
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>		<b>5 740 836 kr</b>	

I TLV sine sensitivitetsanalyser varierer merkostnaden for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo mellom 4,4 og 6,7 millioner SEK per vunnet QALY.

Legemiddelverket mener at resultatene fra TLV sin helseøkonomiske analyse i dette tilfellet kan være relevante for norske forhold. Nyttegevinsten (antall inkrementelle QALYs) for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo i TLV sin base caseanalyse er 0,90 QALYs. Dette estimatet er ikke langt unna estimert nyttegevinst for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo i Immunocores norske base caseanalyse (0,95 QALYs) som vist i Tabell 7.

### 3.2.4 Firmaets scenarioanalyser og probabilistisk sensitivetsanalyse

#### Scenarioanalyser

Immunocore har utført flere scenarioanalyser. Legemiddelverket har etter at maksimalprisen ble fastsatt oppdatert disse scenarioanalysene. Resultatene er vist i tabellene under.

Tabell 9: Scenarioanalyse utført av Immunocore – ulike framskrivingsmodeller for OS. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Scenario	Inkrementell nytte (QALYs)	IKER (NOK/QALY)	%-endring fra base case
<b>Base case</b> Tebentafusp: log-normal Ipi/nivo: log-normal	0,95	5 347 305	-
Tebentafusp: log-normal Ipi/nivo: log-logistic	0,88	5 811 030	+ 8,67 %
Tebentafusp: log-logistic Ipi/nivo: log-normal	0,80	6 346 641	+ 18,69 %
Tebentafusp: log-logistic Ipi/nivo: log-logistic	0,73	7 010 520	+ 31,10 %

Tabell 10: Scenarioanalyse utført av Immunocore – behandling med tebentafusp eller ipi+nivo etter progresjon (base case = ja, scenario = nei). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Scenario	Inkrementell nytte (QALYs)	IKER (NOK/QALY)	%-endring fra base case
<b>Base case</b> Tebentafusp: PFS + videre behandling Ipi/nivo: PFS alene	0,95	5 347 305	-
Tebentafusp: PFS alene Ipi/nivo: PFS alene	0,95	4 479 490	- 16,23 %

Tabell 11: Scenarioanalyse utført av Immunocore – nyttevekter (base case = tid til død (fra litteraturen), scenario = EQ-5D fra IMCgp100-202). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Scenario	Inkrementell nytte (QALYs)	IKER (NOK/QALY)	%-endring fra base case
<b>Base case</b> Tid til død	0,95	5 347 305	-
IMCgp100-202	0,88	5 783 661	+ 8,16 %

### Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Immunocore har også utført en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA). Den probabilistiske IKERen var på [REDACTED] NOK<sup>4</sup> (sammenlignet med 6 577 658 NOK i Immunocores deterministiske base caseanalyse med pakningspriser inkludert mva. og før tebentafusp hadde fått en maksimal AUP). Tebentafusp var ikke kostnadseffektiv sammenlignet med ipi+nivo i noen av de 10 000 kjørte simuleringer når man tar utgangspunkt i norsk betalingsvillhetsgrense tatt i betraktning sykdommens alvorlighet.

### **3.2.5 Legemiddelverkets hovedanalyse**

Legemiddelverket har ikke gjennomført egne analyser.

## **3.3 Budsjettkonsekvenser**

Immunocore opplyser at insidensen av uveale melanom er 5 til 8 per million innbyggere/år ifølge handlingsprogrammet (4). Dette tilsvarer ca. 27 til 43 norske pasienter årlig. Halvparten av disse vil utvikle metastatisk sykdom, og av disse vil 47 % være HLA-A\*02:01 positive (13, 14). Dette gir et estimat på 6 til 10 aktuelle norske pasienter årlig, men Immunocore forventer en markedsandel på 80 % for tebentafusp. Dermed beregner Immunocore at 5-8 pasienter vil behandles med tebentafusp årlig.

Med utgangspunkt i norske insidenstall som ble publisert i 2021 (13) og ovennevnte antakelser om andel som utvikler fjernmetastaser og HLA-A\*02:01-positivitet, samt at ikke alle vil være aktuelle for behandling, mener Legemiddelverket det er sannsynlig at antall pasienter som er aktuelle for metoden vil være omtrent det dobbelte av firmas anslag, det vil si mellom om lag 10-16 pasienter årlig.

Budsjettberegningene under er derfor basert på 13 pasienter årlig, med en markedsandel på 100 % for tebentafusp. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i Immunocores beregninger av legemiddelkostnader for behandling med tebentafusp og ipi+nivo. Kostnadene er udiskonterte og inkluderer merverdiavgift.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for tebentafusp og ipi+nivo (maksimal AUP med mva. og uten diskontering) vises i tabellen under.

---

<sup>4</sup> I Immunocores første innsendelse til Legemiddelverket.

Tabell 12: Legemiddelkostnader (NOK) for tebentafusp og ipi+nivo. Maksimal AUP med mva. på legemiddelpriser og uten diskontering. Avrundet til nærmeste 1 000 000 NOK.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tebentafusp får offentlig finansiering	87 000 000	87 000 000	87 000 000	87 000 000	87 000 000
Tebentafusp får ikke offentlig finansiering	15 000 000	15 000 000	15 000 000	15 000 000	15 000 000
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>72 000 000</b>	<b>72 000 000</b>	<b>72 000 000</b>	<b>72 000 000</b>	<b>72 000 000</b>

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med tebentafusp vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 72 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

For ipilimumab og nivolumab finnes det konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP) som gjør kostnaden for komparator lavere enn angitt her. Derfor vil budsjettkonsekvensene i realiteten være høyere enn estimert her.

Det første året etter en eventuell innføring av tebentafusp forventer Immunocore flere aktuelle pasienter på grunn av antallet eksisterende pasienter uten adekvat behandlingstilbud.

I tillegg er administrasjonskostnadene høyere ved behandling med tebentafusp da det doseres ukentlig.



## 4 Oppsummering og diskusjon

I Bestillerforum RHF 17. januar 2022 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av tebentafusp med en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Aktuell indikasjon gjelder tebentafusp som monoterapi til behandling av humant leukocytantigen (HLA)-A\*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom. Immunocores egen analyse (også den nye analysen som ble mottatt kort tid før publisering av denne rapporten) av kostnadseffektivitet gir et resultat i form av en IKER som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstillende prioriteringskriteriene, gitt prisen som Immunocore har satt på tebentafusp. Legemiddelverket har vurdert at en inngående gjennomgang av effektdata som inngår i den helseøkonomiske modellen, ikke vil kunne føre til endringer som kan resultere i en IKER som faller innenfor et mulig kostnadseffektivt område. Denne rapporten presenterer derfor resultater fra Immunocores base caseanalyse, uten en grundig validering av effekt- og kostnadsinput som ligger til grunn for modellen. Modellen med inputdata kan derfor ikke sees på som validert og refereres til eller benyttes i andre metodevurderinger. Legemiddelverket ønsker likevel å påpeke noen forhold knyttet til effektdata som er brukt i modellen (se avsnittet under).

### Nytte:

Effektdata for tebentafusp er hentet fra den pivotale studien IMCgp100-202. Dette er en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenligner effekt og sikkerhet av tebentafusp med utprøvers valg av behandling, bestående av monoterapi med enten pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin. I IMCgp100-202 var median totaloverlevelse (OS) for pasienter i tebentafusp-armen 21,7 (95 % KI 18,6 – 28,6) måneder. Overlevelsesgevinsten for tebentafusp over utprøvers valg av behandling var på 5,7 måneder, fra 16 måneder til 21,7 måneder (HR 0,51 (95 % KI 0,31 – 0,71)). Kontrollarmen i studien gjenspeiler ikke den mest relevante behandlingen i norsk klinisk praksis, som i dag er ipi+nivo.

Det finnes ikke direkte sammenliknende studier mellom tebentafusp og ipi+nivo og relativ effekt er etablert gjennom indirekte sammenlikninger. Relative effektdata som er brukt i den økonomiske modellen er basert på en ikke-forankret indirekte sammenlikning (MAIC) av tebentafusp og ipi+nivo. Effektdata for tebentafusp og ipi+nivo, hentet fra henholdsvis IMCgp100-202 og GEM1402, ble forsøkt justert basert på en del kjente prognostiske kovariater. Resultatene fra sammenlikningen var en nedjustering av de observerte effektdataene for ipi+nivo fra GEM1402. Det vil si at overlevelsesgevinsten samt progresjonsfri overlevelsesgevinst for tebentafusp over ipi+nivo, ble justert til å være større enn de absolutte studieresultatene skulle tilsi. En sammenlikning av resultater fra MAICen med resultater fra IMCgp100-202 viser at justert median OS for ipi+nivo, er dårligere enn hva som ble oppnådd for komparatorarmen i IMCgp100-202; median OS for ipi+nivo ble justert til 12,1 måneder vs 16,0 måneder for komparatorarmen i IMCgp100-202. Når ipi+nivo er ansett som standardbehandling for metastatisk uvealt melanom, er dette basert på en antakelse om at ipi+nivo gir noe bedre overlevelse enn immunterapi gitt som monoterapi (22, 27-29). Det er derfor lite sannsynlig at behandling med ipi+nivo skulle gi lavere median overlevelse enn komparatorarmen i IMCgp100-202, slik Immunocore har lagt til grunn i sin analyse. I tillegg er faktorer som påvirker prognose og effekt ikke justert for, og resultatene kan være beheftet med skjevhet av ukjent størrelse og retning. Dette bidrar til at Legemiddelverket ikke anser resultatene fra den økonomiske analysen som troverdige. Nyttegevinsten for tebentafusp sammenliknet med komparator er dermed trolig lavere enn i firmaets base caseanalyse der den ble beregnet til 0,95 QALYs.

#### Ressursbruk:

I Immunocores base caseanalyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.) 5 347 305 NOK per vunnet QALY. Basert på at nyttegevinsten trolig er lavere enn det Immunocore har beregnet, er IKER sannsynligvis også enda høyere enn i Immunocores base caseanalyse.

#### Alvorlighet:

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men vurderer at ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom er en alvorlig sykdom med svært dårlig prognose. Immunocore har i sine beregninger av absolutt prognosetap (APT) lagt til grunn en alder på 65 år. Immunocore har beregnet et APT på 14,7 QALYs, men Legemiddelverket har ikke validert den helseøkonomiske analysen og dens input.

#### Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Legemiddelverket vurderer at behandlingen med tebentafusp ikke oppfyller alle de tre veiledende kriteriene.

#### Budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med tebentafusp vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 72 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

#### NICEs vurdering av kostnadseffektivitet:

Den samme metoden er under vurdering hos NICE (24). NICE har i sine beregninger lagt til grunn direkte sammenligning med kontrollarmen i hovedstudien IMCgp100-202 som relevant komparator. Nyttegevinsten (antall inkrementelle QALYs) for tebentafusp sammenlignet med komparator i NICE sine foreløpige beregninger er lavere enn begge analysene Immunocore har levert til Legemiddelverket, og ligger mellom [redacted] og [redacted] QALYs, avhengig av hvilke fremskrivingskurver for OS som er lagt til grunn. Totalt antall QALYs for tebentafusp ligger mellom [redacted] og [redacted], avhengig av valgte fremskrivingskurver.

Selv om dette resultatet ikke er direkte sammenlignbart med resultatene som Immunocore har levert til denne foreliggende metodevurderingen (bl.a. på grunn av at det er brukt en annen komparator), så er det likevel interessant å sammenligne beregningene som NICE har kommet frem til med beregningene i Immunocores egne analyser. I UK er pembrolizumab vurdert å være den mest brukte behandlingen. 82 % av pasientene i kontrollarmen fra IMCgp100-202 fikk pembrolizumab, og NICE har vurdert at det er denne subgruppen som driver resultatene i kontrollarmen i IMCgp100-202. Det er ikke trolig at pembrolizumab skulle gi vesentlig dårligere behandlingsresultat enn ipi+nivo, som er førstevalg i Norge. Når det foretrekkes forskjellige behandlinger i de forskjellige landene i dette tilfellet, er det et uttrykk for at det ikke er internasjonal konsensus om optimal behandlingsstrategi i denne indikasjonen. For eksempel er pembrolizumab sidestilt med ipi+nivo som behandlingsvalg i NCCN guideline for uvealt melanom fra 2021, med begrunnelse at litteraturen ikke er klar på hvilken av de forskjellige systemiske behandlingalternativene som gir best resultat (22). Legemiddelverket mener derfor at NICE sine beregninger, som gir en betydelig lavere nyttegevinst for tebentafusp, er en indikasjon på at Immunocore har overestimert nyttegevinsten av tebentafusp i sine beregninger.

NICE anbefaler ikke innføring av tebentafusp i sin foreløpige vurdering på grunn av at både Immunocores og ERG sin IKER indikerer at tebentafusp ikke er kostnadseffektivt (30).

#### TLVs vurdering av kostnadseffektivitet:

I TLVs analyse sammenlignes tebentafusp med ipi+nivo, og analysen er basert på den samme indirekte sammenligningen (MAICen) som Legemiddelverket har mottatt. I TLVs base caseanalyse er merkostnad for behandling med tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo ca. 5,7 millioner SEK per vunnet QALY. Usikkerheten i resultatene vurderes av TLV som svært høy. Legemiddelverket mener at resultatene fra TLVs helseøkonomiske analyse i dette tilfellet kan være relevante for norske forhold. Nyttegevinsten (antall inkrementelle QALYs) for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo i TLVs base caseanalyse er 0,90 QALYs. Dette estimatet er ikke langt unna estimert nyttegevinst for tebentafusp sammenlignet med ipi+nivo i Immunocores norske base caseanalyse (0,95 QALYs) som vist i Tabell 7.

#### Konklusjon:

Immunocores egne beregninger av kostnadseffektivitet gjør det åpenbart at tebentafusp til behandling av metastatisk uvealt melanom ikke oppfyller prioriteringskriteriene. Selv om Legemiddelverket ikke har gjort en grundig vurdering av modellene, ønsker vi å trekke frem følgende:

- Modellene baserer seg på usikre indirekte sammenligninger for relativ effekt av tebentafusp mot ipi+nivo. Immunocore har beregnet lavere median overlevelse av ipi+nivo enn komparatorarmen i IMCgp100-202 i MAICen.
- Framskrivninger av overlevelse har stor betydning for IKER, og anses som svært usikre, da det ikke finnes gode data for langtidsoverlevelse.
- NICE har beregnet en nyttegevinst av tebentafusp over utprøvers valg av behandling som er vesentlig lavere enn Immunocores beregninger mot ipi+nivo.
- TLV har beregnet en IKER på ca 5,7 millioner SEK per vunnet QALY. TLV trekker frem at usikkerheten i resultatene vurderes som svært høy.

Ovennevnte forhold gjør at Legemiddelverket anser Immunocores modeller som svært usikre.

Statens legemiddelverk, 27-02-2023

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Maria Almlöf  
Kristie van Lieshout

## Referanser

1. Statens legemiddelverk. Notat 13.12.2017. Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. 2018.
2. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste - melding om prioritering 2016. 2016.
3. Phillippo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton N. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE 2016 [Available from: [https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population\\_adjustment\\_TSD\\_FINAL.pdf](https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf).
4. Helsedirektoratet. Maligne melanomer –handlingsprogram 2020 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/maligne%20melanomer%E2%80%93handlingsprogram>.
5. Khoja L, Atenafu E, Suciu S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1370-80.
6. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma research*. 2019;29(6):561.
7. European Medicines Agency. Assessment report, Kimmtrak 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. De Petris L, Bergfeldt K, Hising C, Lundqvist A, Tholander B, Pisa P, et al. Correlation between HLA-A2 gene frequency, latitude, ovarian and prostate cancer mortality rates. *Medical Oncology*. 2004;21(1):49-52.
9. Mezquita L, Charrier M, Faivre L, Dupraz L, Lueza B, Remon J, et al. Prognostic value of HLA-A2 status in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2017;112:10-5.
10. Gamzatova Z, Villabona L, Dahlgren L, Dalianis T, Nillson B, Bergfeldt K, et al. Human leucocyte antigen (HLA) A2 as a negative clinical prognostic factor in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;103(1):145-50.
11. Jensen OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952. A clinical, histopathological, and prognostic study. *Acta ophthalmologica*. 1963;43:1-220.
12. Raivio I. Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta ophthalmologica*. 1977(133):1-64.
13. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Journal of clinical ophthalmology*. 2017;11:279.
14. Allele Frequency Net Database (AFND). Allele Frequency Net Database 2021 [Available from: <http://www.allelefrequencies.net/>.
15. Krefregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Krefregisteret; 2022.
16. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma, [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03070392?term=NCT03070392&draw=2&rank=1&view=results>.

17. Bol KF, Ellebaek E, Hoejberg L, Bagger MM, Larsen MS, Klausen TW, et al. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers*. 2019;11(10):1489.
18. European Medicines Agency. Preparatomtale Kimmtrak 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_no.pdf)].
19. European Medicines Agency. Preparatomtale Yervoy [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf)].
20. European Medicines Agency. Preparatomtale Opdivo [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)].
21. 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*. 2021;385(13):1196-206.
22. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrion 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). *Journal of clinical oncology*. 2021;39(6):586-98.
23. Statens legemiddelverk. Retningslinjer fordokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>].
24. Single Technology Appraisal - Tebentafusp for treating advanced(unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441] 2022.
25. TLV Tandvårds- og läkemedelförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Kimmtrak vid spritt ögonmelanom. 2023.
26. TLV Tandvårds- och läkemedelförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Kimmtrak (tebentafusp). 2023.
27. Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *Journal of clinical oncology*. 2021;39(6):599.
28. Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, Heinzerling L, Hassel JC, Meissner M, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *Journal for immunotherapy of cancer* 2019;7(1):1-9.
29. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, Bhatia R, Tsai K, Abbate K, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020;8(1).
30. National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document - Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. June 2022.

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Immunocore ønsket ikke å levere et eget vedlegg.