

Hälsoekonomisk bedömning av Kimmtrak (tebentafusp)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Kimmtrak är avsett som monoterapi för behandling av humant leukocytantigen (HLA)-A*02:01-positiva vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserat uvealt melanom.

Datum för beslut av underlag: 2023-02-15

Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Emma Norrefalk (medicinsk utredare), Nima Salari (senior medicinsk utredare), Sonja Tähti (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Klinisk expert: Ana Carneiro, Överläkare och docent vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Immunocore

Diarienummer: 460/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, våning 7, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Uvealt melanom (UM) är en sällsynt, mycket malign och livshotande form av ögoncancer som uppträder i ögats druvhinna. Merparten av patienterna är runt 50 - 55 år vid diagnos, men tillståndet kan i ovanliga fall även drabba yngre individer. Cirka 50 procent av patienter med UM utvecklar metastaser inom en femårsperiod från diagnos.
- Kimmtrak med det verksamma ämnet tebentafusp är indicerat som monoterapi vid behandling av humant leukocytantigen (HLA)-A*02:01-positiva vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserat uvealt melanom (mUM).
- Tebentafusp är ett bi-specifikt fusionsprotein, bestående av en T-cellsreceptor fusionerad till ett antikroppsfragment riktat mot CD3. Tebentafusps verkningsmekanism är begränsad till igenkänning av gp100-HLA-A*02:01-komplex. När tebentafusp kopplas till detta HLA-komplex resulterar det i en aktivering och rekrytering av T-lymfocyter som leder till död av uveala melanomtumörceller.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Kimmtrak (tebentafusp) utgörs av kombinationsbehandling med Opdivo (nivolumab) och Yervoy (ipilimumab). För de patienter som av något skäl avstår från behandling med ipilimumab plus nivolumab bedömer TLV att bästa understödjande behandling/palliativ vård utgör relevant jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet av tebentafusp har utvärderats i fas III-studien IMCgp100-202. Studiedata visar att behandling med tebentafusp resulterar i en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förlängning av total överlevnad (OS) jämfört med provarens val (monoterapi med antingen pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin). Resultaten visar även på en statistiskt signifikant effektfördel för tebentafusp avseende progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med provarens val.
- Företaget redovisar en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) mellan tebentafusp och kombinationsterapi med nivolumab och ipilimumab. Utifrån den indirekta jämförelsen bedömer TLV att behandling med tebentafusp resulterar i en överlevnads-vinst jämfört med kombinationsbehandling med ipilimumab plus nivolumab. I avsaknad av direkt jämförande studier är en bedömning av den exakta storleken på denna effektfördel dock behäftad med osäkerheter. Resultat från företagets MAIC visar inte på någon tydlig effektfördel för tebentafusp jämfört med ipilimumab plus nivolumab avseende PFS.
- Läkemedelskostnaden per patient för Kimmtrak är i denna utvärderingsrapport 512 400 kronor per cykel vid rekommenderad dos.
- I TLV:s grundscenari är kostnaden per vunnet QALY vid den angivna läkemedelskostnaden för Kimmtrak 5,7 miljoner kronor jämfört med kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy.
- Osäkerheten i kostnadseffektivitetsanalysen är mycket hög och rör främst modellering av långtidsöverlevnad och nyttovikter.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Kimmtrak	1
1.1	Uvealt melanom (UM)	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	17
2.1	Effektmått	17
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
3	Resultat	25
3.1	Företagets grundscenario.....	25
3.2	TLV:s grundscenario	26
3.3	Budgetpåverkan.....	28
3.4	Samlad bedömning av resultaten	28
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	30
5	Referenser	31

1 Medicinskt underlag Kimmtrak

1.1 Uvealt melanom (UM)

Uvealt melanom (UM) är en sällsynt, mycket malign och livshotande form av ögoncancer som uppträder i ögats druvhinna (mer än 90 % av fallen utgår från åderhinnan) [1].

Det är oklart vad som orsakar ögonmelanom. Ärftligt ögonmelanom har beskrivits i enstaka fall, men oftast uppträder sjukdomen sporadiskt utan någon känd ärftlighet. En del ögonmelanom tros utgå från födelsemärken i ögonbotten [2].

Ögonmelanom kan ge symtom som ljusblixtar eller en minskning av synfältet. Sjukdomen är dock ofta asymtomatisk där tumören upptäcks vid rutinundersökning hos ögonläkare [2].

UM skiljer sig från kutana melanom när det kommer till molekylärbiologi, patogenes och metastasmönster. De vanligaste drivande mutationerna vid UM kodar för G-proteinerna GNAQ och GNA11 och nästan inga patienter uppvisar tumörer med BRAF-aktiverande mutation som är vanligt förekommande vid hudmelanom [3].

Siffror från cancerregistret visar på cirka 110 fall av UM i Sverige per år [4]. Merparten av patienterna är runt 50 - 55 år vid diagnos, men tillståndet kan i ovanliga fall även drabba yngre individer [2]. Behandling av primärtumören (kirurgi/strålning) är i allmänhet effektiv. Trots detta utvecklar cirka hälften av patienterna metastaser inom en femårsperiod från diagnos, det vill säga cirka 50 fall av metastaserat uvealt melanom (mUM) per år [5]. Utav dessa är mellan 30–50 procent HLA-A-02 01-positiva [6]. Mikrometastaser sprids sannolikt tidigt och kan sedan vara vilande under många år. Framför allt sprids metastaser hematogent och i mer än 90 procent av fallen är det levern som drabbas [1].

Prognosen för patienter med mUM har inte förbättrats på nästan 40 år. Medianöverlevnad är mellan 6 och 12 månader från det att en fjärrmetastas har upptäckts. Den femåriga överlevnaden är under 15 procent och överlevnad i mer än fem år är cirka 1 procent [7-9].

1.2 Läkemedlet

Kimmtrak är klassat som ett sär läkemedel¹ och innehåller den aktiva substansen tebentafusp. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 1 april 2022 [10].

1.2.1 Indikation

Kimmtrak är avsett som monoterapi för behandling av humant leukocytantigen (HLA)-A*02:01-positiva vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserat uvealt melanom (mUM) [11].

1.2.2 Verkningsmekanism

Tebentafusp är en ny klass av reagenser som kallas för 'ImmTACs' vilket står för immunobiliserande monoklonaala T-cellsreceptorer mot cancer. Tebentafusp är ett bi-specifikt fusionsprotein där den ena sidan är en löslig affinitetsförstärkt T-cellsreceptor målinriktad på gp100-proteinet och den andra är en anti-CD3-effektor (aktiverande antitumoralt T-cellssvar). Gp100 uttrycks av melanomceller och affiniteten för T-cellsreceptordelen av tebentafusp är begränsad till igenkänning av gp100-HLA-A*02:01-komplex. När tebentafusp kopplas till dess HLA-komplex resulterar det i en aktivering och rekrytering av T-lymfocyter som leder till död av uveala melanomtumörceller [11].

¹ För att klassas som sär läkemedel inom EU ska det innebära en helt ny behandling för en livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdom eller vara till stor nytta för de som lider av sjukdomen. Sjukdomen får högst förekomma hos 5 av 10 000 personer.

1.2.3 Dosering/administrering

Kimmtrak ska administreras under ledning och överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel och som är förberedd på att hantera cytokinfrisättningsyndrom (CRS) i en miljö där komplett återupplivningsutrustning finns omedelbart tillgänglig. Sjukhusinläggning rekommenderas för åtminstone de tre första infusionerna med Kimmtrak.

Rekommenderad dos av Kimmtrak är 20 mikrogram dag 1, 30 mikrogram dag 8, 68 mikrogram dag 15 och därefter 68 mikrogram en gång i veckan. Behandling med Kimmtrak ska fortgå så länge som patienten har klinisk nytta av behandlingen och inga oacceptabla biverkningar förekommer. Inga dossänkningar av Kimmtrak rekommenderas. Vid biverkningar ska behandlingen med Kimmtrak pausas eller sättas ut.

Patienter som behandlas med Kimmtrak måste ha genotypen HLA-A*02:01 fastställd med en validerad HLA-genotypningsanalys [11].

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Primärtumör behandlas med lokal strålbehandling (brachyterapi) och/eller laserbehandling eller kirurgisk behandling. Idag finns det inga effektiva systemiska behandlingar specifikt för mUM tillgängliga och det saknas internationell konsensus angående hur mUM bör behandlas.

I nationellt vårdprogram för melanom anges att en förlängd överlevnad har observerats efter behandling med intraarteriell leverperfusion hos patienter med UM och generaliserad sjukdom enbart till levern. Dessa patienter rekommenderas därmed inklusion i fas III-studien SCANDIUM (genomförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg) som utvärderar prognostiska faktorer för överlevnad vid behandling med isolerad hyperterm leverperfusion hos patienter med mUM [1].

Vårdprogrammet anger även att kombinationsbehandling med ipilimumab plus nivolumab (härefter IPINIVO) kan övervägas vid generaliserat ögonmelanom [12]. En pågående fas Ib-studie, SCANDIUM-2, utvärderar för närvarande kombinerad behandling med leverperfusion och IPINIVO [13].

Försök till behandling av mUM kan även ske med intraarteriell kemoterapi, cytostatika (exempelvis dakarbazin eller temozolomid), metastaskirurgi (partiell leverresektion) eller en kombination av dessa [1].

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ utgörs av kombinationsbehandling med Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab). Valet baseras enligt företaget på rekommendationer från nationellt vårdprogram för melanom där kombinationen IPINIVO anges som ett möjligt behandlingsalternativ för vuxna patienter med mUM för vilka kirurgisk behandling eller delta-gående i klinisk studie inte är aktuellt.

TLV:s diskussion

Idag finns ingen standardbehandling för patienter med mUM och patienter rekommenderas i första hand inkludering i en klinisk studie såvida en lämplig sådan finns tillgänglig.

Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom men inte specifikt för metastaserat uvealt melanom [14]. Kombinationsbehandling med IPINIVO är dock, enligt TLV:s expert, det föredragna valet vid systemisk behandling av mUM i svensk klinisk praxis. IPINIVO är även den form av immunterapi som omnämns i vårdprogrammet som en möjlig

behandlingsmetod vid mUM. TLV:s kliniska expert anger att behandling med IPINIVO i första hand övervägs för patienter med gott allmäntillstånd (ECOG 0–1) utan svåra symtom eller snabb sjukdomsdynamik. Hänsyn tas även till biverkningsprofil och effekt vid val av behandling. Experten skattar att högst mellan 50–65 procent av patienter med mUM är aktuella för behandling med IPINIVO.

NT-rådets rekommendation för behandling med IPINIVO avser inte mUM och kombinationsterapi är heller inte utvärderad av TLV för denna indikation. TLV har dock, på beställning från NT-rådet, utvärderat Opdivo i kombination med Yervoy vid behandling av avancerat malignt melanom. Kombinationsterapi har, för denna indikation, bedömts av NT-rådet som kostnadseffektiv för patienter med dålig prognos. Både Opdivo och Yervoy omfattas av sekretessbelagda upphandlingsavtal och behandlingsskostnaderna för respektive läkemedel är därmed lägre än produkternas angivna priser. Sammantaget finner TLV inga starka skäl till att ifrågasätta ett antagande om kostnadseffektivitet för kombinationsterapi, även vid behandling av mUM.

Biverkningsprofilen för IPINIVO är omfattande och en andel av patienter med mUM (ca 35–50 %) kommer rimligtvis inte att tolerera kombinationsbehandling med checkpoint-hämmare. Dessa patienter erhåller, enligt TLV:s kliniska expert, bästa understödjande behandling, palliativ vård eller, i sällsynta fall, temozolomid. Effekten av temozolomid är dock, enligt experten, mycket begränsad och förväntas inte påverka total överlevnad.

Det är, enligt TLV:s kliniska expert, inte troligt att patienter som, idag inte är aktuella för behandling med IPINIVO, skulle vara aktuella för behandling med tebentafusp. Detta på grund av dåligt allmäntillstånd, samsjuklighet eller sjukdom med snabb progress. En subgrupp som däremot skulle kunna ses som aktuell är den som, på grund av till exempel befarad biverkningsprofil eller osäkerheter kring effekt, idag tackar nej till behandling med IPINIVO. För merparten av dessa patienter tillämpas i dagsläget bästa understödjande behandling eller palliativ vård. Det är svårt att skatta hur stor andel av patienterna som utgör denna subgrupp. Enligt TLV:s kliniska expert skulle det kunna röra sig om cirka 10–20 procent av patienter med mUM.

På grund av brist på data ser företaget ingen möjlighet att komma in med något underlag i jämförelse mot bästa understödjande behandling. Företaget anför även att tebentafusp respektive bästa understödjande behandling förväntas erbjudas till olika patientgrupper och att bästa understödjande behandling, därmed, inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ.

Nationellt vårdprogram anger att det idag inte finns tillräckligt mycket stöd för att behandla patienter med mUM i Sverige med PD-1-hämmare i monoterapi (så som till exempel pembrolizumab). Sammanställningar har visat att effekten av dessa vid mUM är mycket liten med en tumörrespons på mindre än 5 procent. Behandlingen övervägs trots detta i länder som till exempel Danmark, Storbritannien, USA och Kanada, då behandling med IPINIVO inte är lämplig.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på vårdprogrammet för melanom och med stöd av klinisk expert, att kombinationsbehandling med Opdivo plus Yervoy utgör relevant jämförelsealternativ till Kimmtrak för patienter med mUM. För de patienter som, av något skäl tackar nej till behandling med Opdivo plus Yervoy (t.ex. på grund av befarad biverkningsprofil eller osäkerheter kring effekt), bedömer TLV att bästa understödjande behandling/palliativ vård utgör relevant jämförelsealternativ. Företaget har dock valt att inte komma in med något underlag i jämförelse mot bästa understödjande behandling varpå TLV inte kan utvärdera Kimmtrak i förhållande till dessa patienter.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Marknadsgodkännande för Kimmtrak bygger i huvudsak på en pågående randomiserad, öppen multicenter fas-III studie, IMCgp100-202 (studie 202) med stöd från en pågående icke-randomiserad öppen multicenter fas I/II-studie, IMCgp100-102 (studie 102).

1.4.1 Kliniska studier

IMCgp100-202 (Studie 202) [15]

Metod

Fas III-studien IMCgp100-202 inkluderar 378 patienter från 58 centra i 14 länder (Australien, Belgien, Frankrike, Italien, Kanada, Nederländerna, Polen, Ryssland, Schweiz, Spanien, Storbritannien, Tyskland, Ukraina och USA) med HLA-A*02:01-positiv mUM som inte tidigare erhållit systemisk behandling eller leverriktad kemo-, radio- eller immunoterapi. Patienter som tidigare genomgått kirurgisk resektion av levermetastaser och adjuvant systemisk terapi accepterades för inkludering i studien.

Exklusionskriterier innefattar bland annat patienter som tidigare uppvisat en kraftig överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) vid användning av andra biologiska eller monoklonala antikroppar, haft en akut hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris mindre än 6 månader innan screening, symtomatiska eller obehandlade metastaser i centrala nervsystemet (CNS), en pågående infektion med antibiotikabehandling, en aktiv hepatit B eller C virusinfektion, en känd historia av infektion med humant immunbristvirus (HIV) eller en historik av interstitiell lungsjukdom.

Studiedeltagare randomiserades med stratifiering enligt laktatdehydrogenas (LDH)-värde överstigande övre normalgräns (ULN; Upper Limit of Normal) eller normala värden ($LDH \leq$ eller $> ULN$ 250 U/L vid baslinjen).

Interventionsarmen utgjordes av 252 patienter som erhöll behandling med tebentafusp som administrerades via infusion enligt följande dosering: 20 mikrogram dag 1, 30 mikrogram dag 8, 68 mikrogram dag 15 följt av 68 mikrogram per vecka. Behandling fortsatte fram till sjukdomsprogression eller till dess oacceptabel toxicitet bekräftats.

Kontrollarmen utgjordes av 126 patienter som erhöll någon utav följande behandlingar enligt provarens val:

- dakarbazin (7/126): 1 000 mg/m² administrerades via infusion var tredje vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
- ipilimumab (16/126): 3 mg/kg administrerades via infusion under 90 minuter var tredje vecka under totalt fyra behandlingar.
- pembrolizumab (103/126): 2 mg/kg upp till maximalt 200 mg/kg under 30 minuter administrerades intravenöst var tredje vecka eller 200 mg som en fast dos var tredje vecka beroende på lokala riktlinjer. Behandling pågick fram till bekräftad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Studiens **primära effektmått** var total överlevnad (OS) definierat som tid från randomisering fram till död oavsett orsak. Tre analyser för total överlevnad (OS) planerades, två formella interimanalyser och en slutgiltig analys. Uppföljning av OS skedde kontinuerligt vid administrering av respektive läkemedel och var tredje månad under uppföljningsfasen.

Studiens **sekundära effektmått** inkluderar:

- progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid från randomisering fram till progression enligt RECIST v 1.1 (baserat på blindad oberoende central granskning; BICR) eller död oavsett orsak.
- objektiv responsfrekvens (ORR) definierat som andel patienter som uppnådde ett bästa övergripande behandlingssvar (BoR; best overall response) i form av ett fullständigt (CR) eller partiellt behandlingssvar (PR) enligt RECIST. BoR definieras som bästa behandlingssvar fram till progression av sjukdom (PD) eller sista evaluerbara bedömningen i frånvaro av PD.
- sjukdomskontrollfrekvens (DCR) definierat som andelen patienter som antingen uppnått ORR eller stabil sjukdom (SD).
- responsduration (DOR) definierat som tidpunkt från första dokumenterade ORR fram till dokumenterad PD eller död oavsett orsak.

Cross-over mellan behandlingsarmarna var inte tillåtet enligt den ursprungliga utformningen av studien. Baserat på den överlevnadsvinst som observerades vid den första interimanalysen med brytpunkt oktober 2020 tilläts dock patienter i kontrollarmen att därefter byta till behandling med tebentafusp.

Resultat

Utav de totalt 378 patienter som randomiserats för inkludering i studien (Intent to treat (ITT)-population²) hade 36 procent LDH > ULN och 5 procent av patienterna hade enbart extrahepatisk mUM. Tid sedan primär diagnos fastställdes var 2,8 år i median.

Databrytpunkt för den primära analysen den 13 oktober 2020 motsvarade en medianuppföljningstid på 14,1 månader (intervall: 12,7 - 15,6 månader) för samtliga patienter. Totalt 109 patienter (43,3 %) i tebentafusp-armen respektive 18 patienter (14,3 %) i kontrollarmen behandlades efter progression enligt RECIST.

En sammanställning av demografi och baslinjekarakteristika för patienter i studie 202 (ITT-population), respektive studie 102 (FAS: full analysis set) som beskrivs nedan, redovisas i tabell 1.

² Intent-to-treat (ITT)-population: patienten tillhör den patientgrupp de ursprungligen randomiserats till.

Tabell 1 Demografi och baslinjekarakteristika hos patienter i studie IMCgp100-202 (ITT population) respektive IMCcp100-102 (FAS) [16]

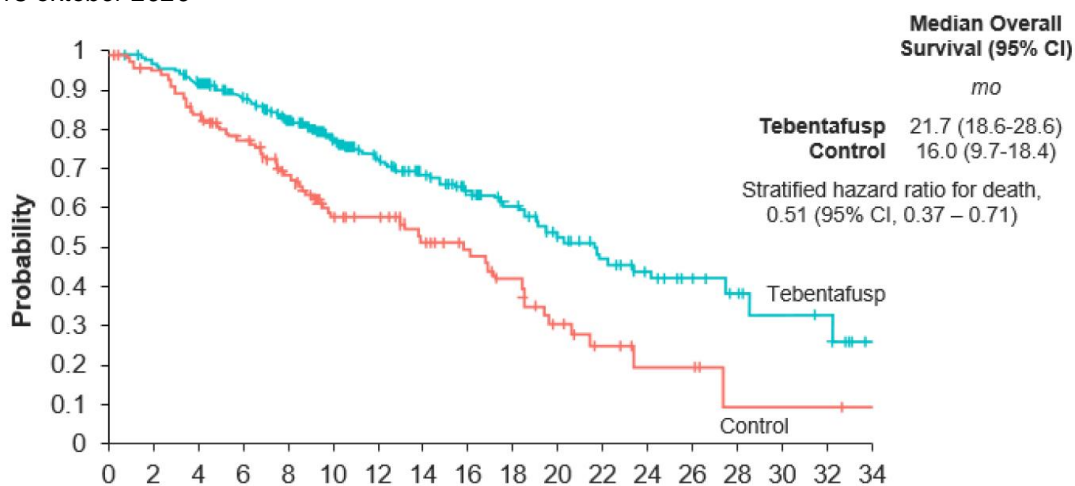
Characteristic	Study 202 (1L)		Study 102 (2L+)
	Tebentafusp (N = 252)	Investigator's Choice (N = 126)	Tebentafusp (N = 127)
Age, years			
n	252	126	127
Mean (Std)	61.3 (11.9)	63.6 (10.7)	61.0 (10.9)
Median (Min, Max)	63.5 (23, 92)	65.5 (25, 88)	61.0 (25, 88)
Gender, n (%)			
Female	124 (49.2)	64 (50.8)	64 (50.4)
Male	128 (50.8)	62 (49.2)	63 (49.6)
Race, n (%)			
American Indian/Alaska Native	0	1 (0.8)	0
White	222 (88.1)	107 (84.9)	126 (99.2)
Not reported	23 (9.1)	14 (11.1)	0
Not allowed as per local regulatory	5 (2.0)	3 (2.4)	0
Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	0
Other	1 (0.4)	0	1 (0.8)
Stage at initial diagnosis, n (%)			
I	48 (19.0)	14 (11.1)	11 (8.7)
II	89 (35.3)	40 (31.7)	41 (32.3)
III	56 (22.2)	34 (27.0)	28 (22.0)
IV	23 (9.1)	7 (5.6)	21 (1.5)
Missing	36 (14.3)	31 (24.6)	26 (20.5)
ECOG performance status, n (%)			
0	192 (76.2)	85 (67.5)	89 (70.1)
1	49 (19.4)	31 (24.6)	38 (29.9)
2	0	1 (0.8)	0
Missing	11 (4.4)	9 (7.1)	0
Baseline LDH status, n (%)^a			
≤ ULN	162 (64.3)	80 (63.5)	53 (41.7)
> ULN	90 (35.7)	46 (36.5)	74 (58.3)
Number of prior anti-cancer therapy regimens in the metastatic setting, n (%)			
0	252 (100.0%)	126 (100.0%)	0
1	0	0	84 (66.1)
2	0	0	36 (28.3)
3	0	0	2 (1.6)
4	0	0	4 (3.1)
5	0	0	1 (0.8)
n	NA	NA	127
Mean (Std)	NA	NA	1.4 (0.8)
Median (Min, Max)	NA	NA	1.0 (1, 5)

Primärt effektmått

Total överlevnad (OS)

Behandling med tebentafusp resulterade i en median OS på 21,7 månader (intervall: 18,6 – 28,6) jämfört med 16 månader (intervall: 9,7 – 18,4) för kontrollarmen. Hasardkvoten (HR) var 0,51 [95 % KI: 0,37 – 0,71] till fördel för tebentafusp ($p < 0,0001$). Se figur 1 för Kaplan Meier-estimat för ITT-populationen respektive tabell 2 för utförda subgruppsanalyser för OS.

Figur 1 Kaplan-Meier estimat för OS (ITT population) – tebentafusp jämfört med prövarens val* - DCO 13 oktober 2020



No. at Risk

Months

Tebentafusp	252	242	221	197	167	132	109	90	71	59	44	33	22	17	9	6	5	0
Control	126	116	100	86	69	48	43	34	27	20	12	7	4	4	1	1	1	0

*pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin

Tabell 2 Sammanställning av resultat från subgruppsanalyser för OS - DCO 13 oktober 2020

Subgroup	No. of Patients	No. (%) of Death	No. of Patients	No. (%) of Death	Hazard Ratio (95% CI)
Region					
North America	86	28 (33)	52	24 (46)	0.52 (0.30-0.91)
Non-North America	166	59 (36)	74	39 (53)	0.49 (0.33-0.74)
Investigator's Choice					
Pembrolizumab	199	65 (33)	103	49 (48)	0.51 (0.35-0.75)
Ipilimumab	40	16 (40)	16	7 (44)	0.89 (0.38-2.31)
Dacarbazine	13	6 (46)	7	7 (100)	0.29 (0.09-0.86)
Gender					
Male	128	48 (38)	62	35 (57)	0.48 (0.31-0.75)
Female	124	39 (32)	64	28 (44)	0.57 (0.35-0.94)
Age					
<85 yr	130	41 (32)	61	29 (48)	0.48 (0.30-0.79)
≥85 yr	122	46 (38)	65	34 (52)	0.58 (0.38-0.92)
EGOS status					
0	192	59 (31)	85	42 (49)	0.48 (0.33-0.72)
1	49	24 (49)	31	18 (58)	0.72 (0.39-1.36)
Baseline alkaline phosphatase					
≤ULN	198	49 (25)	102	43 (42)	0.44 (0.29-0.66)
>ULN	53	37 (70)	24	20 (83)	0.60 (0.35-1.05)
Lactate dehydrogenase					
≤ULN	162	28 (17)	80	29 (38)	0.35 (0.21-0.60)
>ULN	90	59 (66)	46	34 (74)	0.70 (0.46-1.09)
Largest metastatic lesion					
M1a (≤3.0 cm)	139	29 (21)	70	28 (40)	0.36 (0.21-0.61)
M1b (3.1-8.0 cm)	92	43 (47)	46	26 (57)	0.71 (0.44-1.17)
M1c (≥8.1 cm)	21	15 (71)	10	9 (90)	0.76 (0.34-1.82)
ITT population	252	87 (35)	126	63 (50)	0.51 (0.37-0.71)

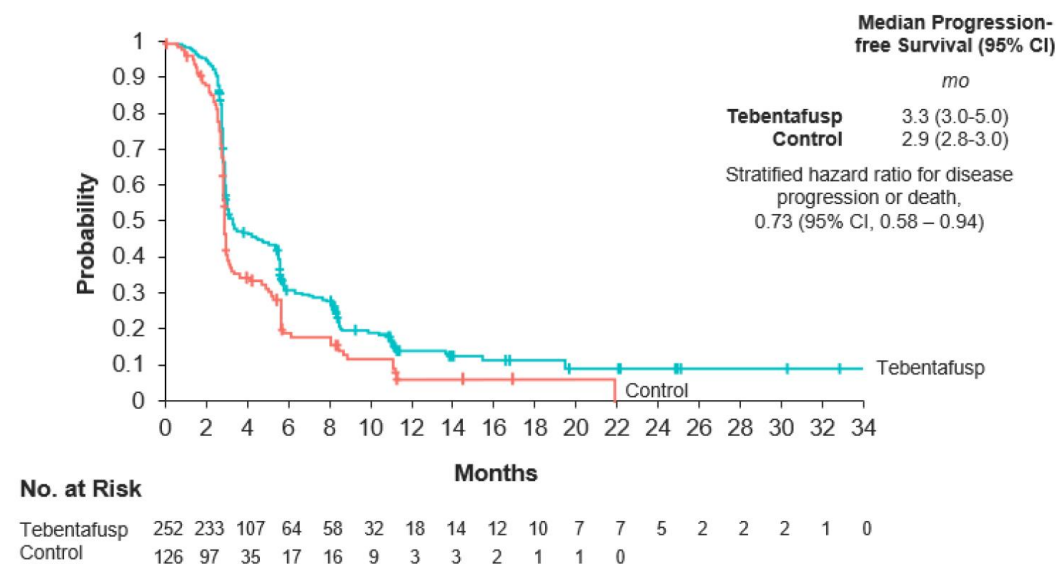
0.1 1 10
Favors Tebentafusp Favors Investigator's choice

Sekundära effektmått

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Studiedata visar att behandling med tebentafusp resulterade i en median PFS på 3,3 månader jämfört med 2,9 månader för kontrollarmen, HR 0,73 [95 % KI: 0,58 – 0,94] p = 0,0139.

Figur 2 Kaplan-Meier estimat för PFS (ITT population) – tebentafusp jämfört med provarens val* - DCO 13 oktober 2020



*pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin

Övriga viktiga sekundära effektmått - DCO 13 oktober 2020

Effektdata för ORR respektive DCR var 9 procent [95 % KI: 6 – 13] respektive 46 procent [96 % KI: 39 – 52] i tebentafusp-armen och 5 procent [95 % KI: 2 – 10] respektive 27 procent [95 % KI: 20 – 36] i kontrollarmen.

För en övergripande sammanställning av resultat för primära och sekundära effektmått från studie 202, se tabell 3.

Uppdaterade resultat för OS från IMCgp100-202 (Studie 202) – DCO augusti 2021

Mer mogna OS-data vid den senare brytpunkten med en medianuppföljningstid på 22,4 månader (intervall: 20,7 – 24,0 månader), visar på 50,4 procent respektive 62,7 procent observerade händelser i interventions- respektive kontroll-armen. Median OS var 21,7 månader (intervall: 19,1 – 26,0 månader) i tebentafusp-armen jämfört med 16,7 månader (intervall: 11,8 – 19,3 månader) i gruppen som erhöll behandling enligt provarens val (HR 0,58 [95 % KI: 0,44 – 0,77]).

Data från denna uppdaterade analys inträffade dock efter det att patienter i kontrollarmen tilläts byta behandling till tebentafusp. Cross-over tilläts efter den primära analysen (DCO 13 oktober 2020) framför allt på grund av etiska överväganden då resultaten indikerade en förlängd överlevnad för patienter som behandlades med tebentafusp.

Uppdaterade resultat för OS från IMCgp100-202 (Studie 202) – DCO 12 november 2022

Under utredningen har företaget presenterat OS-data från den allra senaste uppföljningen i november 2022. Median uppföljningstiden i denna analys var [--] månader. Totalt hade [--] procent av patienterna i tebentafusp-armen avlidit vid tidpunkten för denna analys jämfört med [--] i kontrollarmen. Median OS var [--] månader i tebentafusp-armen och [--] månader i kontrollgruppen (HR [-----]). Figur 3 visar Kaplan-Meier estimat för OS i den senaste dataanalysen. Resultatet på OS vid denna analys påverkas av att cross-over tilläts i studien efter den första dataanalysen i oktober 2020.

Figuren belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

IMCgp100-102 (Studie 102) [16, 17]

Metod

Studie 102 är en pågående icke-randomiserad öppen multicenter fas I/II-studie.

Fas I är en doseskalering del av studien som är avsedd för att optimera dosering av tebentafusp för behandling av HLA-A*02:01-positiva patienter med tidigare obehandlad mUM och för att uppnå en exponering som ligger närmare de doser där ett partiellt behandlingssvar (PR) observerats vid behandling av UM i first-in-human-studien (studie 01). Den rekommenderade dosen som identifierades i fas I (20 mikrogram dag 1, 30 mikrogram dag 8, 68 mikrogram dag 15 och sedan fortsättning med 68 mikrogram en gång i veckan) användes sedan genomgående i fas II av studie 102, i studie 202 och är även i enlighet med nu fastställd rekommenderad dosering.

Fas II är en dos-expansions-studie som utvärderar effekt av tebentafusp som andra linjens behandling eller senare hos 127 patienter med mUM (brytpunkt 20 mars 2020).

Resultat

Majoriteten av studiedeltagarna var kaukasiska (99,3 %) och ungefär hälften var män (49,6 %) med en medelålder på 61 år (intervall 25 till 88 år). Mer än hälften av patienterna (58,3 %) hade LDH som översteg ULN. Samtliga patienter hade erhållit tidigare behandling (intervall 1 till 5) för sin metastaserande cancer och cirka en tredjedel hade genomgått två eller fler tidigare behandlingslinjer. En sammanställning av baslinjekarakteristika presenteras i tabell 1.

Studiedata för OS respektive PFS visade på 16,8 respektive 2,8 månader i median.

Sammanfattning av effektdata som redovisas i de kliniska studierna

Effektresultaten från de två kliniska studierna, IMCgp100-102 och IMCgp100-202 sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3 Sammanfattning av resultat i studie IMCgp100-202 (ITT) respektive IMCgp100-102 fas II (FAS) [16]

Effektmått	Studie 202 (1L)		Studie 102 (2L+)
	Tebentafusp (N = 252)	Prövarens val (N = 126)	Tebentafusp (n = 127)
Total överlevnad; OS			
Median (95 % KI), månader	21,7 (18,6 – 28,6)	16,0 (9,7 – 18,4)	16,8 (12,9 – 21,3)
Hasardkvot (95 % KI) - stratifierad	0.51 (0,37 – 0,71)	--	NA
P värde	<0,0001	--	NA
Progressionsfri överlevnad; PFS			
Median (95 % KI), månader	3,3 (3,0 – 5,0)	2,9 (2,8 – 3,0)	2,8 (2,0 – 3,7)
Hasardkvot (95 % KI) - stratifierad	0,73 (0,58 – 0,94)	--	NA
P värde	0,0139	--	NA
Bästa uppnådda behandlingssvar; BoR, n (%)			
Komplett behandlingssvar (CR)	1 (0,4)	0	0
Partiellt behandlingssvar (PR)	22 (7,9)	6 (4,8)	6 (4,7)
Stabil sjukdom (SD)	92 (36,5)	28 (22,2)	57 (44,9)
Progressiv sjukdom (PD)	131 (52,0)	78 (61,9)	60 (47,2)
Inte utvärderad (NE)	6 (2,4)	14 (11,1)	4 (3,1)
Objektiv tumörrespons; ORR (CR + PR)			
n (%)	23 (9,1)	6 (4,8)	6 (4,7)
95 % KI ^a	5,9 - 13,4	1,8 - 10,1	1,8 - 10,0
Sjukdomskontrollfrekvens; DCR (CR + PR + SD) ^a			
n (%)	115 (45,6)	34 (27,0)	29 (22,8)
95 % KI ^b	39,4 - 52,0	19,5 - 35,6	15,9 - 31,1
Responsduration; DOR			
Median (95 % KI), månader	9,9 (5,4 - NR)	9,7 (2,7 - NR)	8,7 (5,6 – 24,5)

-- = data saknas; 1L = första linjens behandling; 2L+ = andra eller senare behandlingslinjer; CR = komplett behandlingssvar; FAS = Full Analysis Set; ITT = Intention-to-treat; KI = konfidensintervall; NA = ej tilläpplig; PR = partiellt behandlingssvar; SD = stabil sjukdom

^a SD ≥ 12 veckor för studie 202 och ≥ 24 veckor för studie 102.

^b 95% KI beräkning för frekvens vid användning av den exakta Clopper-Pearson metoden

Oönskade händelser i de kliniska studierna [11]

De vanligaste biverkningarna som rapporterades av 378 patienter som behandlades med tebentafusp i studierna IMCgp100-102 och IMCgp100-202 var CRS (88 %), hudutslag (85 %), pyrexia (79 %), klåda (72 %), trötthet (66 %), illamående (56 %), frossa (55 %), buksmärta (49 %), ödem (49 %), hypo-/hyperpigmentering (48 %), hypotoni (43 %), torr hud (35 %), kräkning (34 %) och huvudvärk (32 %).

Biverkningar som ledde till permanent utsättning av tebentafusp förekom hos fyra procent av patienterna där den vanligaste orsaken var CRS. Biverkningar som resulterade i minst ett dosavbrott förekom hos 26 procent av patienterna vilket ledde till en överhoppad dos i median. Biverkningar som resulterade i minst en dosreduktion förekom hos 4,2 procent av patienterna och orsakades framför allt av CRS och hypotoni.

De vanligaste allvarliga biverkningarna vid behandling med tebentafusp var CRS och akuta hudreaktioner.

Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

I studie IMCgp100-202 drabbades 89 procent av patienterna som erhöll tebentafusp av CRS (12 % grad 1-händelser, 76 % grad 2-händelser och 0,8 % grad 3-händelser). De symtom som oftast sågs vid CRS var frossa, illamående, kräkning, trötthet, hypotoni och huvudvärk. Grad 3-händelser som observerades i samband med CRS inkluderade takykardi, hypoxi, angina

pectoris, förmaksfladder och vänsterkammardysfunktion. Flertalet (84 %) av CRS-händelserna uppstod på infusionsdagen. Samtliga CRS-symtom var reversibla och försvann (efter behandling med framför allt intravenösa vätskor, antipyretika eller en enkeldos kortikosteroider) efter två dagar i median. Endast i enstaka fall (1,2 %) resulterade CRS till att behandlingen sattes ut.

Akuta hudreaktioner

I studie IMCgp100-202 uppstod hudreaktioner hos 91 procent av patienterna som behandlades med tebentafusp. De flesta hudreaktioner var av grad 1 (28 %) eller 2 (44 %). 21 procent drabbades av händelser av grad 3. Akuta hudreaktioner uppstod framför allt vid de tre första infusionerna där frekvensen av \geq grad 3-reaktioner minskade för varje administreringstillfälle (dos 1: 17 %, dos 2: 10 %, dos 3: 8 %, dos 4: 3 %). Mediantiden till debut av akuta hudreaktioner var 1 dag och mediantiden till förbättring till \leq grad 1 var 6 dagar.

Synpunkter från EMA [16]

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) konstaterar att det i dagsläget inte finns någon standardbehandling tillgänglig för patienter med mUM, varken i tidiga eller senare behandlingslinjer. Myndigheten anger att den OS som redovisas för tebentafusp i den pivotala respektive stödjande studien (21,7 respektive 16,8 månader i median) är markant bättre än vad som historiskt sett har visats för behandling med kemoterapi eller PD-1-hämmare i monoterapi med en median OS på 6–9 månader. Även om inga kliniskt relevanta effektfördelar kunde observeras för tebentafusp avseende PFS och ORR framhåller EMA att resultaten för OS är robusta och att en OS-fördel inte nödvändigtvis behöver stödjas av en PFS-fördel vid immunterapi. OS-vinsten stöds även av den uppdaterade analysen vars resultat ligger i linje med de från den första interimanalysen.

Avseende säkerhet anser EMA att tebentafusp har en relativt omfattande grad av toxicitet. Fler behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades än för patienter som erhöll behandling med provarens val (immunkontrollpunktshämmare och kemoterapi). Biverkningarna med tebentafusp minskade dock med fortsatt behandling. Efter de första tre behandlingscyklerna var förekomsten av biverkningar av grad 4 låg och inga biverkningar av grad 5 förekom. Frekvensen för behandlingsavbrott och dosreduktion var låg och inga behandlingsrelaterade dödsfall förekom.

EMA drar slutsatsen att det föreligger ett stort medicinskt behov av nya behandlingsalternativ vid mUM och att tebentafusp har visat en högst klinisk relevant och statistiskt signifikant överlevnadsvinst vid behandling av dessa patienter. Myndigheten anger att, även om biverkningsprofilen får ses som omfattande, så ter sig de toxiska effekterna hanterbara och fördelarna med behandlingen överväger riskerna.

TLV:s diskussion

Data för mUM inom svensk sjukvård är begränsad avseende statistik men baslinjekarakteristika för patienter i IMCgp100-202-studien motsvarar i stort den för PEMDAC, en svensk nationell multicenterstudie, och får anses som representativ för patienter i svensk sjukvård [18]. Sjukdomsbördan avseende storlek på metastaserande lesioner var vida spridd mellan patienterna men väl balanserad mellan de båda behandlingsarmarna. Medelåldern i tebentafusp-armen är något lägre än i kontrollarmen (61,3 år versus 63,6 år) och patienterna är inte helt jämnt fördelade avseende ECOG performance status (PS) vilket är en känd och viktig prognostisk faktor. Fler respektive färre patienter hade ECOG PS 0 respektive ECOG PS 1 än i jämförelsearmen, vilket var till fördel för interventionsarmen.

Studiedata tyder på att LDH-nivån vid tidpunkten för diagnos har en betydande inverkan på prognosen vid mUM och att ett LDH som överstiger ULN är associerat med förkortad överlevnad [19, 20]. Patienterna i respektive behandlingsarm i studie 202 var dock väl balanserade avseende stratifiering enligt LDH \leq eller $>$ ULN 250 U/L.

IMCgp100-202 är den första interventionstudien i fas III som visar på en förlängd överlevnad vid mUM och Kaplan-Meier-kurvorna för OS visar på en tydlig separering efter 3 månader på behandling. Överlevnadsvinsten observerades även hos patienter som inte uppnått något behandlings svar för ORR (bedömt enligt RECIST v 1.1).

En skillnad avseende visad effektfördel för tebentafusp kan observeras för OS, PFS och ORR där effektfördelen avseende PFS och ORR är mer begränsad. En ökning av tumörstorlek trots effektiv behandling, så kallad pseudoprogredion, har rapporterats vid immunterapi för flera cancerformer. Förekomst av pseudoprogredion bekräftas (genom biopsi) hos en del patienter i studie IMCgp100-202 och kan därmed utgöra en möjlig förklaring till den diskrepans som noteras. TLV:s kliniska expert anger att det har rapporterats (via muntliga presentationer och diskussioner) att en andel patienter kan ha en sen respons, efter 6–9 månader på behandling, vilket tyder på en icke konventionell respons hos patienter behandlade med tebentafusp.

En abstract som presenterades på American Society of Clinical Oncology (ASCO) visar att patienter med progressiv sjukdom (PD) som erhöLL behandling med tebentafusp, hade en bättre OS än patienter som erhöLL behandling enligt prövarens val (dakarbazin, ipilimumab eller pembrolizumab) [21]. Orsakerna till en fortsatt effektfördel för tebentafusp efter sjukdomsprogression (bedömt enligt RECIST) är oklara men en möjlig förklaring kan vara förändringar i tumörmikromiljön som orsakas av tebentafusp. TLV:s kliniska expert uppger att man bör överväga om RECIST är den bästa utvärderingsmetoden och om PFS är ett relevant effektmått vid denna typ av behandling eftersom tebentafusp verkar modifiera sjukdomsförloppet på ett sätt som våra klassiska utvärderingstekniker inte har kunnat förklara. Experten konstaterar att tillgängliga data talar för att nya metoder för att utvärdera behandlingseffekt och för att prediktera behandlingsnytta kan behövs samt att data behöver mogna och längre uppföljning behövs.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med EMA, att studiedata från fas III-studien IMCgp100-202 visar att behandling med tebentafusp resulterar i en kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlevnadsvinst jämfört med prövarens val bestående av monoterapi med antingen pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin. Studiedata visar även på en statistiskt signifikant effektfördel för tebentafusp avseende progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med prövarens val.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier mellan tebentafusp och kombinationsbehandling med IPINIVO. Företaget har därför genomfört en systematisk litteraturgranskning (SLR) och en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC).

Systematisk litteraturgranskning (SLR)

En SLR utfördes av företaget för att identifiera studier som undersöker effekt och säkerhet av IPINIVO för behandling i första linjen av patienter med mUM. Två potentiella studier, GEM1402 och Pelster et al, identifierades [22, 23]. Båda av dessa är enarmade studier som utvärderar behandling med IPINIVO vid mUM. GEM1402 bedömdes, av företaget, som mer lämplig att inkludera i MAIC-analysen än Pelster et al på grund av följande:

- GEM1402 inkluderar enbart en tidigare obehandlad patientpopulation i likhet med IMCgp100-202 medan endast 57 procent av patientpopulationen i Pelster et al utgjordes av tidigare obehandlade deltagare.
- GEM1402 inkluderar fler studiedeltagare än Pelster et al, n=52 versus n=33.
- GEM1402 baseras på multi-institutionella data medan Pelster et al endast baseras på data från en institution.
- GEM1402 anger fler viktiga kovariater som används vid matchning av patientpopulationerna.

GEM1402 är en enarmad, öppen icke-randomiserad fas II-studie som inkluderar patienter med mUM som inte tidigare har erhållit någon systemisk behandling. Patienterna fick ipilimumab var tredje vecka i totalt fyra doser (cykel 1 och cykel 2) och nivolumab var tredje vecka i totalt fyra doser (cykel 1 och cykel 2) följt av nivolumab varannan vecka fram till progression, oacceptabel toxicitet eller utsättning [22]. Primärt effektmått i studien var OS. Sekundära effektmått inkluderade OS-frekvens vid 24 månader, PFS, ORR, DOR och DCR.

Matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC)

Då IMCgp100-202 och GEM1402 inte har någon gemensam komparator som länkar tebentafusp och IPINIVO utfördes en oförankrad MAIC. Företagets MAIC baseras på brytpunkt från oktober 2020 från IMCgp100-202.

Matchning för kovariater presenteras nedan i tabell 4. Utav möjliga effektmodifierare och prognostiska variabler exkluderades tid sedan primär diagnos från matchningen, eftersom det inte rapporteras i GEM1402. Effektmåtten som undersöks i analysen är OS, PFS och säkerhet.

Tabell 4 Variabler för vilka matchning genomfördes

Tabellen belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

Resultat från MAIC-analys

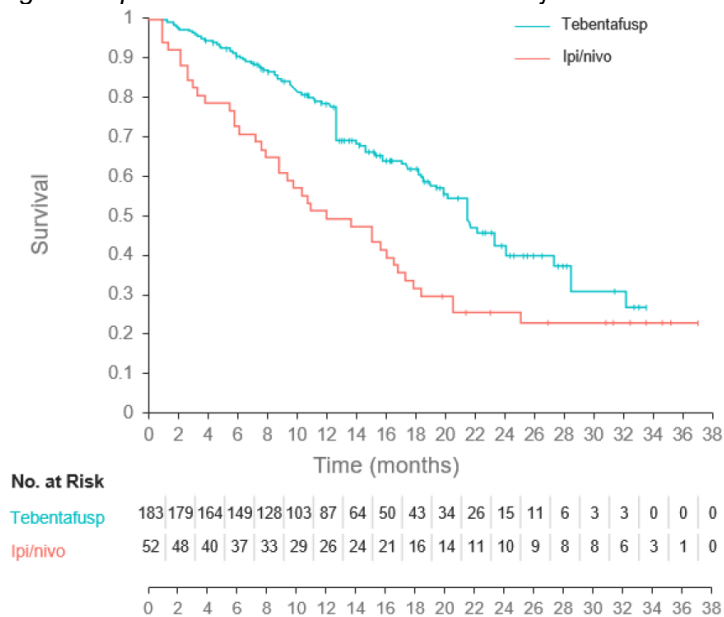
Total överlevnad (OS)

Företagets MAIC visar en förbättring avseende median-OS på 9,5 månader och avseende 12-månaders OS-frekvens på 27,4 procent till tebentafusps fördel (efter justering). Se tabell 5 och figur 4 för en sammanställning av OS-data och Kaplan Meier-estimat.

Tabell 5 Resultat från MAIC-analys för OS

Tabellen belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag

Figur 4 Kaplan-Meier estimat för OS - indirekt jämförelse mellan tebentafusp och IPINIVO



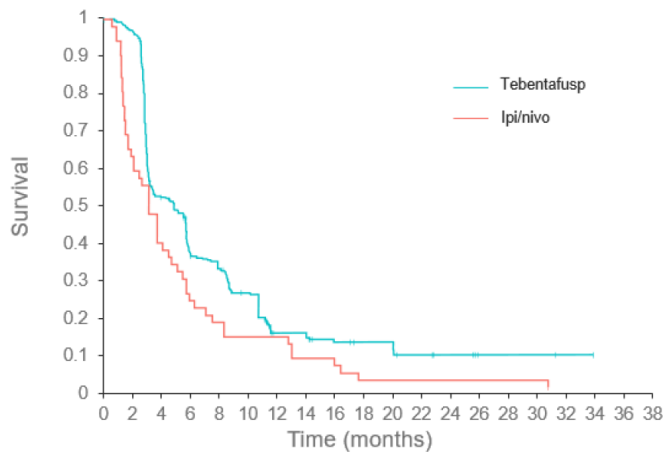
Progressionsfri överlevnad (PFS)

Den indirekta jämförelsen visar en skillnad i median PFS på 0,7 månader (efter justering) till fördel för tebentafusp. Se tabell 6 och figur 5 för en sammanställning av PFS data och Kaplan Meier estimat från företagets analys.

Tabell 6 Resultat från MAIC-analys för PFS

Tabellen belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslag
--

Figur 5 Kaplan-Meier estimat för PFS – indirekt jämförelse mellan tebentafusp och IPINIVO



No. at Risk																				
Tebentafusp	183	175	91	57	51	31	12	9	8	6	4	4	3	1	1	1	1	0	0	0
Ipi/nivo	52	33	20	13	10	8	8	5	3	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0

För en sammanställning av indirekt jämförelse mellan tebentafusp och IPINIVO avseende biverkningsprofil, se tabell 7.

Tabell 7 Säkerhet vid indirekt jämförelse av tebentafusp och IPINIVO

	Tebentafusp (N=245)	IPINIVO (N=52)
TRAE, alla grader, n (%)	243 (99,2 %)	49 (94,2 %)
Grad \geq 3 TRAE, n (%)	109 (44 %)	30 (57,7 %)
TR-SAE, n (%)	[--] [--]	30 (57,7 %)
Avbrott orsakat av TRAEs, n (%)	5 (2,0 %)	12 (23,1 %) *
TRAE-orsakade dödsfall, n (%)	0	2 (3,8 %)

IPINIVO: ipilimumab plus nivolumab; N: antal, TRAE: behandlingsrelaterade biverkningar, TR-SAE: allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar.

* icke specificerat om biverkningen är behandlingsrelaterad/uppkom pga behandling, GEM1402 använder terminologin "klinisk oacceptabel toxicitet"

TLV:s diskussion

Patienter med UM svarar generellt sämre på behandling med checkpoint-hämmare jämfört med patienter med kutant melanom. Ett sämre behandlingssvar kan förklaras av att UM har en annan tumörmikromiljö med låga nivåer CD8 T-lymfocyter och PD-L1-uttryck av tumör-celler [3]. Immunterapi används ändå som behandling och antitumoral aktivitet har visats hos patienter med UM [22, 23].

Behandling med IPINIVO har, för patienter med mUM, visat på en median OS mellan 12,7 och 19,1 månader i två enkelarmade kliniska studier hos totalt 85 inkluderade patienter [22-23] samt i några retrospektiva kohortstudier [24-25]. Detta bedöms i regel vara något bättre än den OS i median som har rapporterats för övriga, i dagsläget tillgängliga, behandlingsalternativ [20]. Det får dock noteras att flera retrospektiva studier har visat en bimodal fördelning av överlevnaden hos patienter med mUM. Resultat från dessa studier tyder på att det finns en population med sämre prognos (median OS < 1 år) och en population med bättre prognos (median OS > 2 år). Kliniska faktorer som kan kopplas till en sämre prognos är, enligt TLV:s kliniska expert, en kort period från primärtumör till metastasering, flera organengagemang, leverengagemang, tumörbörda och symtomgivande sjukdom. Även faktorer så som ålder, LDH-nivåer och stegrande leverprover kan spela in. TLV:s kliniska expert anger att enskilda patienter kan ha betydande nytta av en given behandling som till exempel IPINIVO eller leverriktade behandlingar men lyfter samtidigt att det inte finns någon, av idag tillgängliga behandlingar, som tillförlitligt har påvisat en förbättring av OS hos patienter med mUM.

Median OS i GEM1402 hör till det lägre spannet av vad som visats i studier för IPINIVO medan median OS i Pelster et al hör till det högre. Cirka 20 procent av studiepopulationen i Pelster et al hade dock enbart extrahepatisk mUM, vilket är betydligt fler än vad som vanligtvis ses i ITT-populationen vid mUM där motsvarande siffra ligger på mellan 5–10 procent. Enbart extrahepatisk sjukdom är en känd prognostisk variabel och utgör en trolig anledning till en något mer gynnsam prognos för patienter som inkluderades i Pelster et al än för de i GEM1402 [26].

En justering för samtliga observerade baslinjekarakteristika och prognostiska och effektmodifierande faktorer har inte kunnat genomföras i företagets MAIC-analys då en del data saknades. Likaså påverkas den analyserande populationens storlek och statistiska styrka då man justerar för fler variabler. Sammantaget bidrar detta till osäkerheter vid tolkningen av resultaten.

TLV noterar en diskrepans avseende skillnad i median OS mellan tebentafusp och IPINIVO i företagets MAIC (skillnad på 9,5 månader i median) och tebentafusp och kontrollarmen i den pivotala studien (skillnad på 5,7 månader i median). Med tanke på den limiterade effekt som visats vid behandling av PD-1-hämmare vid mUM skulle omfattningen av denna differens kunna ifrågasättas. Differensen tyder sannolikt på prognostiska skillnader mellan studien GEM1402 och studie 202 som företagets MAIC inte har kunnat justera för. TLV anser därmed att magnituden av den visade överlevnadsvinsten tebentafusp är osäker och även bör ställas i relation till de icke helt tillförlitliga effektdata som visats för övriga behandlingsalternativ vid mUM, inklusive IPINIVO.

Biverkningsprofilen för tebentafusp, såväl som för IPINIVO, är omfattande. Studier har dock visat att de biverkningar som associeras med tebentafusp framför allt uppträder någon gång under de tre första administreringarna och sedan avtar successivt, både i allvarlighetsgrad och frekvens, i takt med att patienten erhåller fler behandlingar. TLV:s kliniska expert anger att de biverkningar som associeras med tebentafusp (så som CRS och hudutslag) är mer förutsägbara och, även om de kan vara allvarliga och behöva hanteras akut på sjukhus, ofta är relativt kortvariga. Biverkningsprofilen för IPINIVO är bredare och kräver ofta kortisonbehandling under en längre period vilket medför att tidsfönstret för behandling av biverkningar är större än vid behandling med tebentafusp.

Tebentafusp kan inte ses som en botande behandling men kan, enligt TLV:s kliniska expert, ha en relevant roll i den tidiga fasen av palliativ vård då syftet med behandling är att förlänga livet. Experten framhåller även att biverkningsprofilen för tebentafusp, efter de initiala behandlingsveckorna, får ses som mycket mild, och därmed kan bidra till en ökad livskvalitet för dessa patienter vilket är av stor betydelse.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på indirekt jämförelse, att behandling med tebentafusp resulterar i en överlevnadsvinst jämfört med kombinationsbehandling med ipilimumab plus nivolumab. I avsaknad av direkt jämförande studier anser dock TLV att magnituden av denna effektfördel är behäftad med osäkerheter. Ingen tydlig effektfördel avseende progressionsfri överlevnad kan observeras för tebentafusp i jämförelse med ipilimumab och nivolumab i kombination.

2 Hälsoekonomi

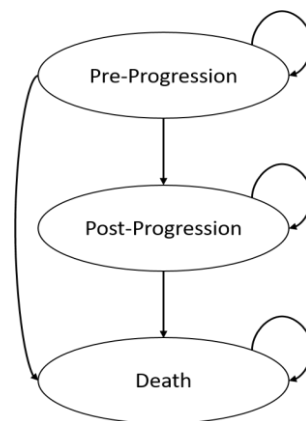
Företaget har genomfört en hälsoekonomisk analys där jämförelsealternativet till Kimmtrak är en kombinationsbehandling av Opdivo och Yervoy.

Modellen är en partitioned survival-modell som består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 6. Modellen är byggd utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv. Både det progressionsfria- och progredierade hälsotillståndet är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter.

Alla patienter startar på behandling i det progressionsfria hälsotillståndet. Progressionsfri- och total överlevnad är modellerade efter Kaplan Meier (KM)-estimat från IMCgp100-202 och GEM1402.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 65 år i enlighet med medelåldern vid påbörjad behandling i studien IMCgp100-202. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och modellens tidshorisont är 35 år. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka.

Figur 6 Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets hälsoekonomiska modell som lämplig. Dock bedömer TLV att tidshorisonten bör justeras till 15 år i stället för 35 år med anledning av utlåtande av TLV:s kliniska expert samt att data för den totala överlevnaden inte stödjer företagets valda tidshorisont. Justeringen av tidshorisonten har liten påverkan på resultatet.

2.1 Effektmått

Kliniska data från IMCgp100-202 och GEM1402 som används i den hälsoekonomiska modellen är baserat på datauttag med brytdatum oktober 2020 respektive juli 2019, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om cirka 30 månader respektive 13 månader. Företaget skattar den relativa effekten av Kimmtrak med den indirekta jämförelsen som beskrivs i föregående kapitel.

Under utredningens gång har företaget inkommit med uppdaterade opublicerade resultat från IMCgp100-202 studien (databrytpunkt november 2022), med en medianuppföljningstid om [--] månader (se avsnitt 1.4.1). Vid tidpunkten för framställning av denna utvärdering hade företaget däremot inte hunnit uppdatera sin modell med dessa data.

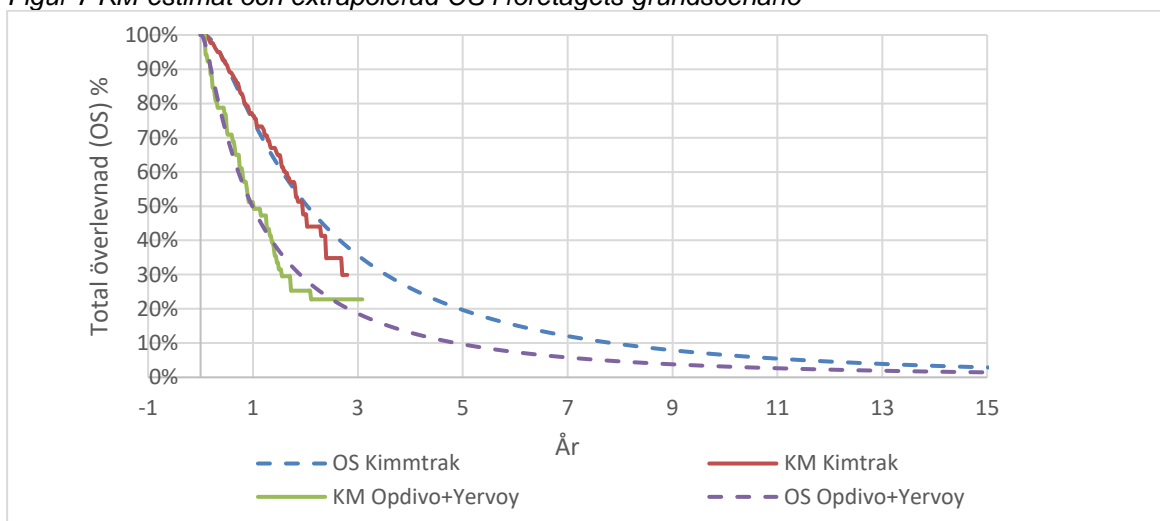
2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåten i företagets hälsoekonomiska modell är total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS). Eftersom modellens tidshorisont (35 år) överskrider uppföljningstiden från de studier som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat studiedata. Företaget tillämpar en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används redan från inledande modellcykel.

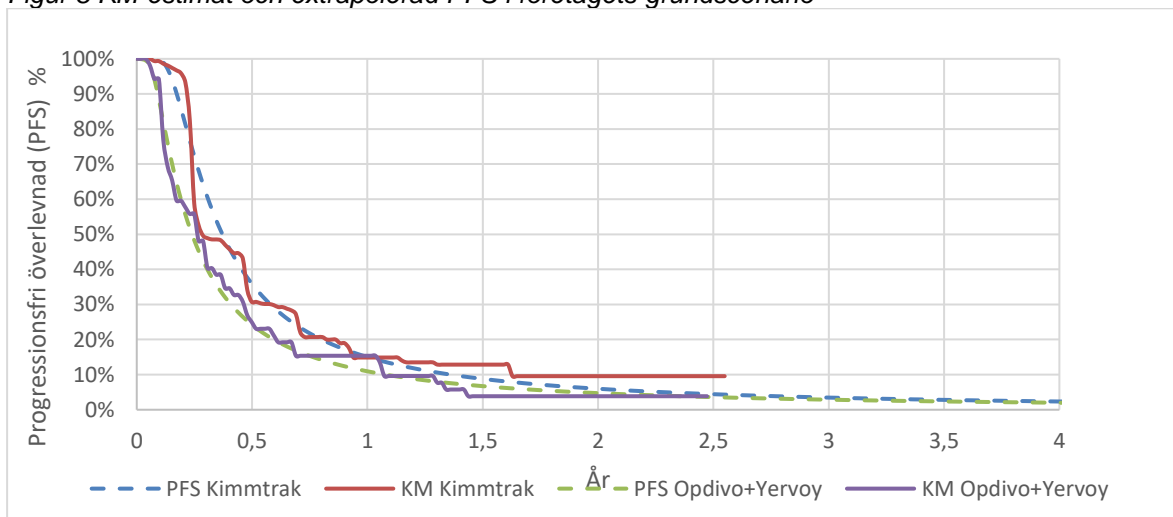
Val av extrapoleringsfördelning för OS och PFS baseras på statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, visuell inspektion samt utlåtande från företagets kliniska expert. Företaget har gjort ett antagande om proportionella hasarder i sin analys.

Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera OS och PFS med hjälp av en Log-normal respektive Generaliserad gammafördelning i båda behandlingsarmarna, se figur 7 och 8.

Figur 7 KM-estimat och extrapolerad OS i företagets grundscenario



Figur 8 KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets grundscenario



TLV:s diskussion:

Extrapolering av OS

Företaget extrapolerar OS för båda behandlingsarmarna med Log-normalfördelning. TLV konstaterar dock att Gammafördelningen uppvisar den bästa statistiska passformen i Kimmtrak-armen. Med Log-normalfördelningen antas 20 procent av patienterna i Kimmtrak-armen vara vid liv efter fem år. Motsvarande andel i kontrollarmen är cirka 10 procent. Gammafördelning resulterar i att det endast är cirka 8 procent av patienterna vid liv efter fem år i Kimmtrak-armen och cirka 4 procent i kontrollarmen. Valet av extrapoleringsfördelning för OS har stor inverkan på skattad överlevnad och kostnad per vunnet QALY.

Efter att ha rådfrågat TLV:s kliniska expert bedömer TLV att Gammafördelningen är för konservativ. Experten anser att en femårsöverlevnad på 4 procent vid 5 år i Opdivo och Yervoy-armen ter sig alltför konservativt och sanningen ligger antagligen någonstans mellan 4 och 10 procent. Gamma underskattar överlevnaden även i Kimmtrak-armen. Vid 4 år är cirka [--] procent av patienterna behandlade med Kimmtrak vara vid liv, enligt senaste uppföljningsdata från studien. Att överlevnaden i denna arm ska plötsligt sjunka till 8 procent vid 5 år (som Gammafördelningen indikerar) anser TLV vara orimligt.

TLV bedömer med hänsyn till ovan nämnda punkter att det är lämpligt att använda den Log-normala extrapoleringsfördelningen i sitt grundscenario även om den riskerar att överskatta överlevnaden något i båda behandlingsarmarna. Gammafördelningen undersöks däremot i TLV:s känslighetsanalys, som dock får anses vara för konservativ.

Extrapolering av PFS

I företagets grundscenario extrapoleras båda behandlingsarmarna med Generaliserad gammafördelning. Baserat på AIC och BIC har Generaliserad gamma statistisk bäst passform i båda behandlingsarmarna. Företagets modellering av PFS visar ingen tydlig effektfördel för behandling av Kimmtrak. TLV antar samma extrapoleringsfördelning för PFS som företaget eftersom Generaliserad gammafördelningen har bäst statistisk passform. Företagets modellering av PFS resulterar i att näst intill samtliga patienter i båda behandlingsarmarna har progredierat efter tre år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets val att extrapolera OS med Log-normalfördelning och PFS med Generaliserad gammafördelning rimligt. TLV presenterar alternativa extrapoleringsfunktioner i känslighetsanalys för både OS och PFS.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har använt två olika tillvägagångssätt för att modellera patienters livskvalitet. Det ena sättet är att skatta livskvalitet med hjälp av de nyttovärden som tillämpats i NICE:s utredning av pembrolizumab (Keytruda) för avancerat melanom hos vuxna [28]. Dessa omvandlas till nyttovikter som reflekterar tid till död. Med tid till död-metoden estimeras patienters hälsorelaterade livskvalitet vid olika tidsavstånd till död, se tabell 8. Företaget har valt att tillämpa dessa nyttovikter i sitt grundscenario och motiverar sitt val med att dessa har använts i flera HTA-utvärderingar av hudmelanom hos vuxna.

Tabell 8 Nyttovikter baserade på tid till död-metoden

Tid till död	Nyttovikter från litteratur
≥360 dagar	0,82
270–360 dagar	0,71
180–270 dagar	0,66
90–180 dagar	0,66
30–90 dagar	0,57
<30 dagar	0,33

Det andra sättet att modellera patienternas livskvalitet baseras på den pivotala studien IMCgp100-202. Information om patienters livskvalitet samlades in med hjälp av EQ-5D-5L som sedan omvandlades till tillståndsspecifika nyttovikter med hänvisning till tid till behandlingsavbrott, se tabell 9. Patienterna är antingen på behandling eller har avslutat behandlingen.

Tabell 9 Tillståndsspecifika nyttovikter härledda från studien

Tillstånd	Nyttovikt
På behandling	0,92
Avslutat behandling	0,88

I modellen antogs att de tillståndsspecifika nyttovikterna skulle fånga upp livskvalitetsförluster gällande behandlingen med Kimmtrak. Därutöver modellerar företaget livskvalitetsförluster till följd av biverkningar för behandling med Opdivo och Yervoy. Dessa har hämtats från två tidigare utvärderingar av Opdivo för behandling av avancerad (icke-opererbar eller metastatisk) melanom [28] och Opdivo i kombination med Yervoy för behandling av avancerat melanom [28]. Vid inträffandet av biverkningar under behandling i det progressionsfria tillståndet görs ett avdrag från livskvalitetsvikterna. Dessa avdrag påverkar dock resultatet i mycket liten utsträckning.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att företagets nyttovikter som baseras på tid till död-metoden är förknippade med osäkerheter. Detta då metoden resulterar i att patienter som behandlas med Kimmtrak mår bättre redan vid behandlingsstart jämfört med patienter som behandlas med Opdivo och Yervoy.

TLV väljer i stället att använda de tillståndsspecifika nyttovikterna härledda från den pivotala studien då dessa bättre speglar patienternas mående vid utvärderad indikation. De tillståndsspecifika nyttovikterna är dock betydligt högre än vad TLV antagit i tidigare utredningar av Opdivo och Yervoy (dnr 2406/2016). TLV har bett företaget inkomma med ett förslag till en eventuell nedjustering av de tillståndsspecifika nyttovikterna men företaget har valt att inte inkomma med detta.

I TLV:s grundscenario justeras de tillståndsspecifika nyttovikterna ner med 10 procent och uppgår således till 0,83 för patienter som är på behandling respektive 0,79 för patienter som har avslutat behandlingen. Justeringen innebär att nyttovikterna är något högre än vad TLV antagit i utredningen av Opdivo och Yervoy (dnr 2406/2016). Detta bedöms dock vara rimligt då TLV:s kliniska expert uppskattar att patienter med mUM har samma livskvalitet som normalbefolkningen fram till de börjar få symptom av sin sjukdom.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario tillämpas tillståndsspecifika nyttovikter som justeras ner med 10 procent.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 10 nedan redovisas de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets hälsoekonomiska analys.

Tabell 10 Kostnader per injektionsflaska

Läkemedel	Storlek på injektionsflaska	AUP, per enhet (SEK)
Kimmtrak	100 mcg/0,5 ml vial (200 mcg per 1 ml)	128,101.01
Opdivo	100mg/10 ml vial (10 mg per 1 ml)	13,067.50
	40mg/4 ml vial (10 mg per 1 ml)	5,261.50
Yervoy	200 mg/40 ml vial (5 mg per 1 ml)	158,115.50
	50mg/10ml vial (5 mg per 1 ml)	39,654.00

Kimmtrak ges som en infusion vid ett tillfälle varje vecka i 21 dagars cykler. Rekommenderad dos av Kimmtrak är 20 mikrogram dag 1, 30 mikrogram dag 8, 68 mikrogram dag 15 och därefter 68 mikrogram en gång i veckan. Behandling med Kimmtrak ska fortgå så länge som patienten har klinisk nytta av behandlingen och inga oacceptabla biverkningar förekommer. En injektionsflaska med Kimmtrak används per administrering enligt produktresumén. Ingen vialdelning antas i modellen och därför avrundas läkemedelsmängderna uppåt till närmaste storlek på en injektionsflaska. Kostnaden för en cykel (21 dagar) uppgår till 512 404 kr.

Opdivo och Yervoy ges i kombination var tredje vecka de fyra första cyklerna. Rekommenderad dos under dessa cykler är 79 mg för Opdivo och 237 mg för Yervoy. Kostnaden för en cykel (21 dagar) uppgår till cirka 208 000 kr. Efter fyra cykler avslutas behandlingen med Yervoy men behandlingen med Opdivo fortlöper som monoterapi varannan vecka. Doseringen för Opdivo är 237 mg per tillfälle och kostnaden per cykel (21 dagar) uppgår till cirka 31 000 kr.

TLV:s diskussion

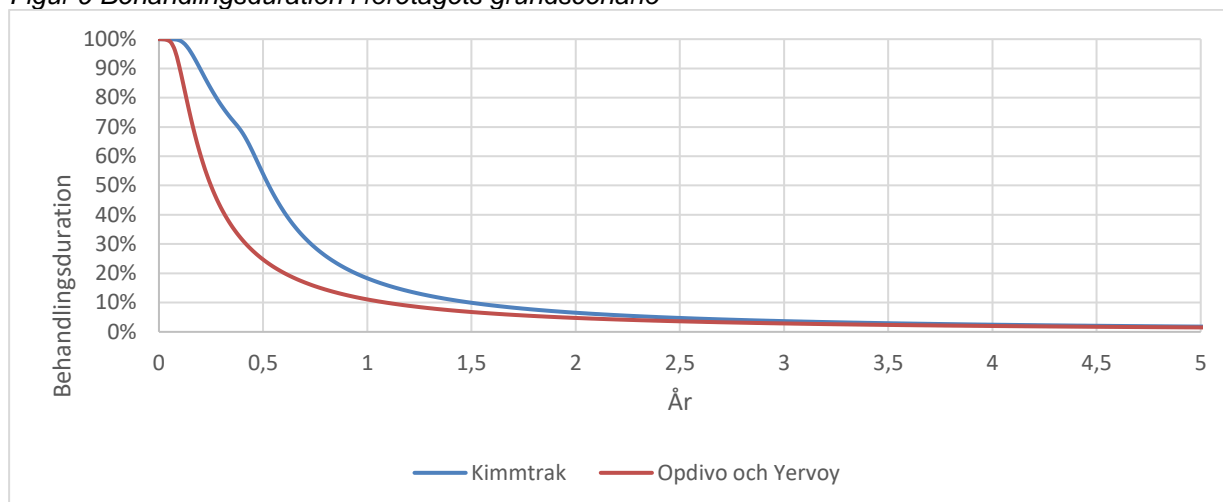
Både Opdivo och Yervoy har nationella konfidentiella avtal, vilket innebär att de reella priserna är lägre till följd av olika återbäringsnivåer. Därmed går det inte att för dessa bedöma i vilken utsträckning kostnaderna motsvarar de reella kostnaderna. Med anledning av detta presenterar TLV kostnader per QALY vid olika prisnivåer på läkemedlen i tabell 18 (se avsnitt 3.2.4)

Behandlingsduration

I IMCgp-100-202 erhöll cirka 43 procent av patienterna fortsatt behandling med Kimmtrak efter progression. Företaget tar hänsyn till detta i sin modellering av behandlingens längd och antar att andelen patienter som står på behandling i respektive cykel motsvarar andelen progressionsfria patienter plus andelen patienter som har progredierat inom 15,23 veckor. 15,23 veckor motsvarar den genomsnittliga behandlingens längd efter progression i IMCgp-100-202.

Företaget antar att patienter i kontrollarmen behandlas fram till progression. Detta baserar företaget på ett utlåtande från företagets kliniska expert. Företagets modellering av behandlingens duration visas i figur 9.

Figur 9 Behandlingsduration i företagens grundscenari



TLV:s diskussion

Då behandling efter progression kan påverka skattningen av den totala överlevnaden i Kimmtrak-armen anser TLV att behandlingstiden på behandling efter progression bör inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. TLV redovisar en känslighetsanalys där behandling med Kimmtrak endast antas pågå fram till progression.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagens valda sätt att modellera behandlingsduration som rimligt.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagens modell inkluderas kostnader för rutinvård och sjukvård samt kostnader för efterföljande behandling och biverkningar.

Administreringskostnader

Patienterna är berättigade till Kimmtrak endast om de är HLA-A (humant leukocytantigen klass I) *02:01-positiva. Följaktligen kommer HLA-A*02:01-test att administreras till patienter. Kostnaden för testet baserades på Södra sjukvårdsregionens prislister för laboratorietester från 2022. Kostnaden är summan av två tester, ett för HLA-A-genen och ett för den specifika HLA:n. -A*02:01 allel. Kostnaden tillämpas som en engångskostnad vid behandlingsstart i Kimmtrak-armen och kostnaden för negativa tester ingår även i analysen.

Kimmtrak administreras i slutenvården under de första tre doserna och i öppenvård därefter. Av denna anledning inkluderas en kostnad för inläggning på sjukhus i administreringskostnader. Administreringskostnad per dos uppgår till 6 037 kronor. Baserat på produktresumén kräver beredningen av Kimmtrak användning av 0,13 ml humant albumin i 20 procent koncentration för blandning. I modellen ansågs det att delning av flaskor inte var möjlig, och hela kostnaden för en flaska ingick i administrationskostnaderna. Administreringskostnaderna för Kimmtrak finns i tabell 11.

Tabell 11: Administreringskostnader för Kimmtrak

Dosering per vecka	Dos 1	Dos 2–3	Dos 4 +
HLA-A*02:01 test	11 238 kr	N/A	N/A
Administrering av läkemedel	6 037 kr	6 037 kr	6 037 kr
Inläggning på sjukhus	5 620 kr	5 620 kr	N/A
Humant albumin	678 kr	678 kr	678 kr
Totala administreringskostnader	23 573 kr	12 335 kr	6 715 kr

Baserat på produktresumén administreras Opdivo och Yervoy intravenöst under 90 respektive 60 minuter. Vid baslinjen och före varje dos av Opdivo bör leverfunktionstester och sköldkörtelfunktionstester utvärderas, varför kostnaden för dessa tester läggs till administrationskostnader. En administreringskostnad på 6 225 kronor tillämpas för dos 1–4 och 6 037 kronor för dos 5.

Kostnader för efterföljande behandling

Företagets modell inkluderar kostnader för efterföljande behandling. I modellen antas det att 43 procent av patienterna i Kimmtrak-armen respektive 46 procent i Opdivo och Yervoy-armen får efterföljande behandling. Patienter ges antingen immunterapi (Opdivo och Yervoy) eller kemoterapi (temozolomid). Företaget antar att 2/3 av patienterna kommer att vara lämpliga för behandling med Opdivo och Yervoy medan resterande patienter anses vara sköra eller med allvarliga komorbiditeter och därmed behandlas med temozolomid, Kostnaden för efterföljande behandling tillämpas i modellen som en engångskostnad vid behandlingsavbrott med Kimmtrak, tabell 12.

Tabell 12 Kostnader för efterföljande behandling

	Kimmtrak	Opdivo och Yervoy
Alternativ för efterföljande behandling		
% eventuell efterföljande behandling för respektive behandlingsarm	43%	46%
% efterföljande behandling med Opdivo/Yervoy	66,7%	0%
% efterföljande behandling med temozolomid	33,3%	100%
Kostnad per behandling		
Opdivo +Yervoy		1 119 300 kr
Temozolomid		13 274 kr
Kostnader för efterföljande behandling		
Viktad genomsnittlig kostnad	321 066 kr	6 099 kr

TLV:s diskussion

I IMCgp100-202 studien fick 43 procent av patienter efterföljande behandling. Denna andel anses vara underskattad jämfört med verkligheten enligt RWE-data rapporterade i en studie utförd i Danmark som tyder på att en högre andel patienter erhåller efterföljande behandling (54 procent) [29]. TLV väljer att justera andel patienter som fortsätter med efterföljande behandling i Kimmtrak- armen till 54 procent. En justering av andelen har dock en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

TLV:s bedömning: TLV justerar andel patienter som fortsätter med efterföljande behandling i Kimmtrak-armen till 54 procent.

Enligt TLV:s kliniska expert är företagets antagande om antalet patienter som kommer att få efterföljande behandling av temozolomid rimligt.

Kostnader för biverkningar

I företagets grundscenario inkluderas grad ≥ 3 biverkningar och kolit och endokrina sjukdomar av valfri grad med en prevalens >3 procent. Enligt företagets kliniska expert upplever patienter som behandlats med Opdivo + Yervoy i klinisk praxis ofta andra biverkningar, t.ex. pneumonit, som inte rapporterats i GEM1402-studien. I företagets grundscenario ingår dock endast biverkningar som rapporterats i GEM1402-studien. Företaget har beräknat den viktade kostnaden för biverkningar i båda behandlingsarmarna, se tabell 13.

Tabell 13 Kostnader för biverkningar

Biverkning	Kimtrak	Opdivo och Yervoy
Endokrina sjukdomar	0 kr	1 012 kr
Andra biverkningar	1 622 kr	11 263 kr

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario tillämpas en administreringskostnad om 6 448 kronor samt en kostnad för inläggning på sjukhus om 6 002 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista för 2023.

Övriga kostnader

Företaget inkluderar en kostnad om 79 237 kronor för vård i livets slutskede. Kostnaden appliceras som en engångskostnad på de nya dödsfallen vid varje cykel.

Indirekta kostnader

Patientrelaterade kostnader

Företaget tillämpar patientrelaterade kostnader i modellen för att redovisa den tiden som går åt på sjukhus med 3,04 kr per minut. Dessa kostnader inkluderar exempelvis transportkostnader till och från sjukhuset för slutenvård och öppenvård.

TLV:s bedömning:

I enlighet med TLV:s praxis bedöms patientrelaterade kostnader som indirekta kostnader och kommer att exkluderas i TLV:s grundscenario. Patientrelaterade kostnader har endast liten påverkan på resultatet.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorizonten är 35 år.
- För hälsorelaterad livskvalitet används hälsomått från litteratur med tid till död-metoden.
- PFS extrapoleras med en generaliserad-gammafördelning i båda behandlingsarmarna.
- OS extrapoleras med en log-normal fördelning i båda behandlingsarmarna.
- Indirekta kostnader inkluderas i form av patientrelaterade kostnader.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 4,9 miljoner kronor för Kimmtrak jämfört med kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy. Behandling med Kimmtrak genererar cirka 5,2 miljoner kronor mer i behandlingkostnader än kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy och 1,07 fler kvalitetsjusterade levnadsår, se tabell 14 nedan.

Tabell 14: Resultat i företagets grundscenario

	Kimmtrak	Optivo och Yervoy	Skillnad
Läkemedelskostnader	5 675 871 kr	1 022 027 kr	4 653 844 kr
Administreringskostnader	325 577 kr	82 922 kr	242 655 kr
Kostnader för efterföljande behandling	312 686 kr	5 989 kr	306 696 kr
Övriga kostnader	167 835 kr	154 211 kr	13 624 kr
Indirekta kostnader (patientrelaterade kostnader)	54 493 kr	37 931 kr	16 562 kr
Totala kostnader	6 536 461 kr	1 303 080 kr	5 233 381 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,73	0,57	0,16
Levnadsår (odiskonterade)	3,49	2,11	1,38
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,61	1,54	1,07
Kostnad per vunnet levnadsår		4 393 362 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		4 874 657 kr	

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört ett antal känslighetsanalyser som presenteras i tabell 15 nedan. Den parameter som påverkar kostnaden per vunnet QALY mest är valet av extrapoleringsfördelning för OS.

Tabell 15 Företagets känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			4 874 657 kr
Extrapolering av OS	Kimmtrak: Log-normal	Kimmtrak: Log-normal	5 355 481 kr
		Opdivo och Yervoy: Log-logistisk	5 783 612 kr
	Opdivo och Yervoy: Log-normal	Kimmtrak: Log-logistisk	
	Opdivo och Yervoy: Log-logistisk	6 473 102 kr	
Behandling efter progression	Kimmtrak: PFS + vidare behandling	Kimmtrak: Endast PFS	4 078 807 kr
	Opdivo och Yervoy: Endast PFS	Opdivo och Yervoy: Endast PFS	
Källa för nyttodata	Tid till död	IMCgp100-202	5 002 686 kr
Modellering av kostnader för biverkningar	Kimmtrak: biverkningar + öppenvård	Kimmtrak: biverkningar slutenvård + öppenvård	4 876 275 kr
		Opdivo och Yervoy: biverkningar slutenvård + öppenvård	4 763 222 kr
	Opdivo och Yervoy: biverkningar + slutenvård	Kimmtrak: biverkningar öppenvård	
Kostnader för efterföljandebehandling	Kimmtrak: efterföljande behandling	Kimmtrak: utan efterföljande behandling	4 586 490 kr
	Opdivo och Yervoy: efterföljande behandling	Opdivo och Yervoy: utan efterföljande behandling	
Diskontering	3% kostnader 3 % hälsoeffekter	0 % för kostnader	4 530 896 kr
		0 % för hälsoeffekter	5 101 181 kr
		5% för kostnader	
		5% för hälsoeffekter	
		3% för kostnader	4 227 439 kr
		5% för hälsoeffekter	

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Tidshorizonten är 15 år.
- TLV tillämpar samma extrapoleringsfunktioner för OS och PFS som företaget.
- Tillståndsspecifika nyttovikter från den pivotala studien IMCgp100-202.
- Nedjustering av tillståndsspecifika nyttovikter med 10 procent.
- Administreringskostnader och kostnader för inläggning på sjukhus uppdateras enligt prislistan för 2023.
- Andel patienter (54 procent) som får efterföljande behandling.
- Indirekta kostnader (patientrelaterade kostnader) exkluderas.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 16 Resultat i TLV:s grundscenario

	Kimtrak	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
Totala kostnader	6 424 565 kr	1 246 292 kr	5 178 274 kr
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
Kostnad per vunnet levnadsår		4 557 263 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		5 740 836 kr	

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerheter, för mer detaljer se tabell 17. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är extrapoleringsfördelning för OS samt nyttovikter.

Tabell 17 TLV: s känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad/QALY
Grundscenario			5 740 836
Diskonteringsränta	3% för kostnader och 3% för hälsoeffekter	0% för kostnader och 0% för hälsoeffekter	5 339 863
		5% för kostnader och 5% för hälsoeffekter	6 004 365
Extrapolering av OS (båda armarna)	Log-normal	Gamma	8 683 678
		Log-Logistisk	7 277 794
Extrapolering av PFS (båda armarna)	Generaliserat gamma	Log-logistisk	4 437 368
		Log-normal	4 633 193
Tidshorisont	15 år	10 år	6 018 283
		20 år	5 662 713
Nyttovikter	Tillståndsspecifika nyttovikter med 10 % nedjustering	IMCgp100-202 -5%	5 438 687
		IMCgp100-202 -15%	6 078 532
Behandling efter progression	Kimtrak: PFS + vidare behandling Opdivo och Yervoy: Endast PFS	Kimtrak: Endast PFS Opdivo och Yervoy: Endast PFS	4 794 222
Efterföljande behandling	Kimtrak 54%	43%	5 651 457
		64%	5 822 090

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I tabell 18 presenteras kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår från TLV:s scenarionalyser vid olika prisnivåer av Kimmtrak och jämförelsealternativen Opdivo och Yervoy. Även om Kimmtrak och jämförelsealternativen skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår cirka 70 000 kronor per vunnen QALY. Det beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlen i sig inte kostar något.

Tabell 18 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor)

Procent av kostnad för kombinationsbehandling med Opdivo och Yervoy	Procent av företagets pris Kimmtrak											
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%	
100%	5,74	5,13	4,52	3,9	3,29	2,68	2,06	1,45	0,84	0,23	D	
90%	5,79	5,17	4,56	3,95	3,33	2,72	2,11	1,5	0,88	0,27	D	
80%	5,83	5,22	4,61	3,99	3,38	2,77	2,15	1,54	0,93	0,32	D	
70%	5,88	5,26	4,65	4,04	3,43	2,81	2,2	1,59	0,97	0,36	D	
60%	5,92	5,31	4,7	4,08	3,47	2,86	2,25	1,63	1,02	0,41	D	
50%	5,97	5,35	4,74	4,13	3,52	2,9	2,29	1,68	1,07	0,45	D	
40%	6,01	5,4	4,79	4,17	3,56	2,95	2,34	1,72	1,11	0,5	D	
30%	6,06	5,45	4,83	4,22	3,61	2,99	2,38	1,77	1,16	0,54	D	
20%	6,1	5,49	4,88	4,27	3,65	3,04	2,43	1,81	1,2	0,59	D	
10%	6,15	5,54	4,92	4,31	3,7	3,09	2,47	1,86	1,25	0,63	0,02	
0%	6,19	5,58	4,97	4,36	3,74	3,13	2,52	1,9	1,29	0,68	0,07	

*D = Kimmtrak är dominant

3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som hög. Detta beror främst på osäkerheter gällande den relativa effekten mellan Kimmtrak och kombinationsbehandlingen Opdivo och Yervoy som är baserad på en indirekt jämförelse.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget antar att cirka [-----] patienter per år kan komma att vara aktuella för behandling med Kimmtrak vid fullskalig försäljning. Förväntad försäljning uppgår då till cirka [--] miljoner kronor.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att företagets skattning av antalet patienter som årligen kan bli aktuella för behandling med Kimmtrak är rimlig. Enligt TLV:s kliniska expert kan denna siffra vara något högre och ligga mellan 15–20 patienter per år.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Kimmtrak som monoterapi för behandling av humant leukocytantigen (HLA)-A*02:01-positiva vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserat uvealt melanom (mUM).

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Kimmtrak (tebentafusp) utgörs av kombinationsbehandling med Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab). För patienter som av något skäl tackar nej till behandling med ipilimumab i kombination med nivolumab (IPINIVO) bedömer TLV att bästa understödjande behandling/palliativ vård utgör relevant jämförelsealternativ.

Företaget redovisar en matchad justerad indirekt jämförelse (MAIC) mellan tebentafusp och kombinationsterapi med IPINIVO. Denna indirekta jämförelse visar på en överlevnadsvinst vid behandling med tebentafusp jämfört med kombinationsbehandling med IPINIVO. TLV anser dock att magnituden av effekten är osäker och även bör ställas i relation till de icke helt tillförlitliga effektdata som visats för övriga behandlingsalternativ vid mUM, inklusive IPI-NIVO.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 5,7 miljoner kronor. Störst inverkan på resultatet har justering av den totala överlevnaden (OS) och nyttovikterna.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England har beslutat att inte rekommendera Kimmtrak för behandling av HLA-A*02:01-positiva vuxna patienter med avancerat uvealt melanom³. NICE framhåller att behovet av nya effektiva terapier för denna patientgrupp är stort. I dagsläget finns ingen tillgänglig standardbehandling och NICE konstaterar att patienter med mUM vanligtvis erbjuds immunoterapier godkända för behandling av hudmelanom (såsom pembrolizumab eller kemoterapi). Dessa behandlingar syftar, till skillnad från tebentafusp, inte till att behandla de specifika egenskaper som föreligger vid HLA-A*02:01-positivt mUM. NICE anger att resultat från kliniska prövningar tyder på att Kimmtrak kan öka livslängd och tid till progression för dessa patienter jämfört med i dagsläget tillgängliga behandlingarna. NICE konstaterar dock att det finns kliniska osäkerheter som även gör kostnadseffektivitetsuppskattningarna osäkra. Sammanfattningsvis bedöms kostnaderna för Kimmtrak vara högre än vad NICE anser vara rimligt för behandlingar i livets slutskede.

Den finska HTA-myndigheten, FIMEA, har utrett Kimmtrak och anser att det råder osäkerheter kring sannolikheten av företagets modellerade totala överlevnad. I FIMEA:s utredning uppgår ICER till 541 000 euro vilken motsvarar cirka 5,7 miljoner svenska kronor och är nästan samma som den TLV har räknat fram i sin hälsoekonomiska analys⁴.

Utvärdering av Kimmtrak pågår för närvarande i bland annat Kanada⁵, Norge⁶ och Danmark⁷.

³ [Recommendations | Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma | Tebentafusp for treating advanced \(unresectable or metastatic\) uveal melanoma \[ID1441\] | Consultations | NICE](#)

⁴ <https://www.julkari.fi/handle/10024/144992>

⁵ <https://www.cadth.ca/tebentafusp>

⁶ <https://nyemetoder.no/metoder/tebentafusp>

⁷ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/tebentafusp-kimmtrak-uvealt-metastatisk-melanom>

5 Referenser

- [1] RCC i samverkan, "Nationellt Vårdprogram Malignt Melanom, Bilaga 5: Ögonmelanom - Uvealt och Konjunktivalt Melanom", jun 2022. .
- [2] S:t Eriks Ögonsjukhus, "Ögoncancer - ögonmelanom", sept 2022. Available: <https://www.sankterik.se/sv-se/patient/sjukdomar-och-besvar/ogoncancer>.
- [3] T. Olivier and V. Prasad, "Tebentafusp in first-line melanoma trials: An outperforming outlier," (in eng), *Transl Oncol*, vol. 20, p. 101408, Jun 2022, doi: 10.1016/j.tranon.2022.101408.
- [4] Cancerregistret, Socialstyrelsen, aug 2021. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/allaregister/cancerregistret/>.
- [5] M. Diener-West *et al.*, "The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report No. 17," (in eng), *Arch Ophthalmol*, vol. 119, no. 7, pp. 951-65, Jul 2001, doi: 10.1001/archophth.119.7.951.
- [6] B. E. Damato, J. Dukes, H. Goodall, and R. D. Carvajal, "Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma," (in eng), *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 7, Jul 11 2019, doi: 10.3390/cancers11070971.
- [7] E. S. Rantala, M. Hernberg, and T. T. Kivelä, "Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis," (in eng), *Melanoma Res*, vol. 29, no. 6, pp. 561-568, Dec 2019, doi: 10.1097/cmr.0000000000000575.
- [8] American Cancer Society. Eye cancer survival rates, 2020. Available: <https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
- [9] American Cancer Society. Eye Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. Am Cancer Soc. 2020;1–24. Available: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8626.00.pdf>.
- [10] European Medicines Agency (EMA), Kimmtrak, Authorisation details. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kimmtrak> .
- [11] European Medicines Agency (EMA), Kimmtrak: EPAR - Product information, apr 2022. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_en.pdf.
- [12] RCC i samverkan, "Nationellt Vårdprogram Malignt Melanom", version 7.1 nov 2022.
- [13] ClinicalTrials.gov. "Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases (SCANDIUM II)", Sahlgrenska University Hospital, NCT04463368, okt 2022. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04463368?term=NCT04463368&draw=2&rank=1>.
- [14] FASS.se, Opdivo (nivolumab), Produktresumé: Kliniska uppgifter - Terapeutiska indikationer, sept 2022. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20141009000029&docType=6&scrollPosition=400#indication>.
- [15] P. Nathan *et al.*, "Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 385, no. 13, pp. 1196-1206, Sep 23 2021, doi: 10.1056/NEJMoA2103485.
- [16] EMA, Kimmtrak, "EPAR: European Public Assessment Report", Domenico Scarlattilaan 6,1083 HS Amsterdam, The Netherlands. EMA/206916/2022. Feb 2022. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [17] ClinicalTrials.gov. IMCgp100-102 "A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma". Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02570308?term=tebentafusp&draw=2&rank=2>."

- [18] L. Ny *et al.*, "The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma," (in eng), *Nat Commun*, vol. 12, no. 1, p. 5155, Aug 27 2021, doi: 10.1038/s41467-021-25332-w.
- [19] M. N. Nicholas *et al.*, "Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: The Princess Margaret Cancer Centre experience," (in eng), *Melanoma Res*, vol. 28, no. 6, pp. 571-577, Dec 2018, doi: 10.1097/cmr.000000000000468.
- [20] L. Khoja *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," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 30, no. 8, pp. 1370-1380, Aug 1 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz176.
- [21] Sullivan J Ryan *et al.*, "Treatment with tebentafusp beyond radiographic progressive disease (PD) in metastatic uveal melanoma (mUM).", Meeting Abstract 2022 ASCO Annual Meeting I, DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9585 *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 9585-9585.."
- [22] J. M. Piulats *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)," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 39, no. 6, pp. 586-598, Feb 20 2021, doi: 10.1200/jco.20.00550.
- [23] M. S. Pelster *et al.*, "Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 39, no. 6, pp. 599-607, Feb 20 2021, doi: 10.1200/jco.20.00605.
- [24] Y. G. Najjar *et al.*, "Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study," (in eng), *J Immunother Cancer*, vol. 8, no. 1, Jun 2020, doi: 10.1136/jitc-2019-000331.
- [25] M. V. Heppt, T. Amaral, K. C. Kähle, L. Heinzerling et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 13;7(1):299.
- [26] P. Rietschel, K. S. Panageas, C. Hanlon, A. Patel, D. H. Abramson, and P. B. Chapman, "Variates of survival in metastatic uveal melanoma," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 23, no. 31, pp. 8076-80, Nov 1 2005, doi: 10.1200/jco.2005.02.6534.
- [27] *Overview: Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma: Guidance (2016) NICE*. National Institute for Health and Care Excellence. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384> (Accessed: February 8, 2023).
- [28] *Overview: Nivolumab in combination with Ipilimumab for treating advanced melanoma: Guidance (2016) NICE National Institute for Health and Care Excellence*. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400> (Accessed: February 8, 2023).
- [29] K.F. Bol, E. Ellebaek, L. Hoejberg, et al., Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma, *Cancers* 11 (10) (2019) 1489, <https://doi.org/10.3390/cancers11101489>