

Medicinrådets vurdering af tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. marts 2026

Ikrafttrædelsesdato 25. marts 2026

Dokumentnummer 241147

Versionsnummer 2.1

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tebentafusp (Kimmtrak)

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

Lægemiddelfirma Immunocore Ltd

ATC-kode L01XX75

Sagsbehandling – version 2.1

Proces 16-ugers proces

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 12. december 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 16. december 2025

Rådets anbefaling 25. marts 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 8 uger og 2 dage (42 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 18. februar til den 25. marts 2026, da Rådet ønskede yderligere analyser af datagrundlaget.

Fagudvalg Fagudvalget vedr. modernmærkekræft og non-melanom hudkræft



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tebentafusp til behandling af patienter med metastatisk uvealt melanom. Tebentafusp har tidligere været behandlet i Medicinrådet (marts 2023), og denne vurdering er en revurdering på baggrund af opdaterede data og ny pris.

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

Uvealt melanom

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

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

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

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

Tebentafusp

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



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

Tebentafusp gives ved intravenøs infusion over 15-20 minutter. De første tre til fire doser bør administreres på hospitalet, hvor patienten overvåges i mindst 16 timer for tegn på *cytokine release syndrome* (se afsnit 2.4). Patienter behandles typisk indtil progression eller uacceptabel toksicitet, men fortsat behandling efter progression ("*treatment beyond progression*") er en mulighed.

Dosis i første cyklus:

Dag 1: 0,02 mg

Dag 8: 0,03 mg

Dag 15: 0,068 mg

Dosis efterfølgende:

Ugentligt: 0,068 mg

Nuværende behandling i Danmark

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

Derudover skal lokal behandling af solitære levermetastaser overvejes ved patienter i god almentilstand og med begrænset sygdom, hvor radikalitet vurderes at være realistisk.

Effekt og sikkerhed

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

Tebentafusp-armen er baseret på IMCgp100-202-studiet, som er et randomiseret, *open-label*, fase-3-studie, hvor patienterne blev randomiseret i en 2:1-ratio til tebentafusp (n=252) eller *investigator's choice*, som var monoterapi med enten pembrolizumab, ipilimumab eller dacarbazin (n=126). Studiet inkluderer behandlingsnaive HLA-A*02:01-positive patienter med metastatisk uvealt melanom i god almen tilstand (PS 0 eller 1).



Det var tilladt for patienterne at have modtaget tidligere kirurgisk resektion af levermetastaser eller adjuverende systemisk behandling.

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

Analysen af OS er baseret på en uforankret indirekte sammenligning baseret på individdata fra tebentafusp armen fra IMCgp100-202 og individdata fra ipilimumab + nivolumab-armen fra GEM-1402 med mediane opfølgningstider i de to studier på hhv. 43,3 mdr. og 35 mdr.

Analysen af PFS er en *matching adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse baseret på et tidligere data-cut med hhv. 14,1 mdr. median opfølgning i IMCgp100-102 og 13,4 mdr. i GEM-1402, hvilket svarer til analysen i Medicinrådets tidligere vurdering af tebentafusp. Resultaterne for sikkerhed og livskvalitet er også de samme som i Medicinrådets tidligere vurdering.

Sammenligningen af tebentafusp med ipilimumab + nivolumab er behæftet med usikkerhed pga. analysedesign (indirekte sammenligning) og det lave patientantal for komparator (se beskrivelse af studier under afsnit 2.2.1). Medicinrådet vurderer dog, at patientkarakteristika i begge studiepopulationer ligner danske patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab (se Tabel 3 med patientkarakteristika for danske patienter baseret på DAMMED (diagnosticeret mellem juli 2017 – november 2021)), hvilket understøtter anvendeligheden af komparatorarmen fra GEM-1402.

På trods af forskelle (antallet af patienter med ekstrahepatiske metastaser, fordelingen af ECOG PS og forhøjet LDH-niveau) mellem de to populationer vurderes populationerne sammenlignelige og begge overordnet set repræsentative for danske patienter. På visse parametre ligner populationen i IMCgp100-202 mest danske patienter (intra- og ekstrahepatiske metastaser, fordelingen af ECOG PS), og på andre parametre ligner populationen i GEM-1402 mest danske patienter (forhøjet LDH og på estimater for overlevelse). Dog har begge patientpopulationer en bedre prognose end patienter, der potentielt ville behandles med tebentafusp i dansk klinisk praksis. Da det ikke er muligt entydigt at sige, hvilken af de to studiepopulationer der ligner danske patienter mest, udføres der for estimering af OS-gevinst to scenarieanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor det i den ene antages, at populationen i IMCgp100-202 ligner danske patienter mest og i den anden, at populationen i GEM-1402 ligner danske patienter mest.

I analysen af PFS er patienterne i tebentafusp-armen tilpasset karakteristika for patienterne i nivolumab + ipilimumab-armen. Anvendelse af komparatorarmen fra GEM-1402 i analysen af PFS er dog forbundet med en vis usikkerhed, idet kontrolgruppen fra IMCgp100-202 havde en numerisk højere median overlevelse sammenlignet med patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab i GEM-1402. Resultaterne for sikkerhed og livskvalitet er også de samme som i Medicinrådets tidligere vurdering.



Median OS og 12-måneders OS-rate for patienter behandlet med tebentafusp var forbedret med henholdsvis 9,1 mdr. og 23 % sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. HR blev estimeret til 0,52 (95 % CI: 0,35; 0,78).

Median PFS og 12-måneders PFS-rate for patienter behandlet med tebentafusp var forbedret med henholdsvis 1,7 mdr. og 1,1 %-point sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. HR blev estimeret til 0,65 (95 % CI: 0,45; 0,94).

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

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

Omkostningseffektivitet

Medicinerådet har udarbejdet to ligeværdige scenarier, med udgangspunkt i cost-utility analyser, baseret på en partitioned survival model som estimerer omkostnings-effektiviteten af tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom. Valget af scenarieanalyser skyldes, at de to studiepopulationer i hhv. IMCgp100-202 og GEM-1402 begge vurderes at kunne repræsentere den relevante danske population til behandling med tebentafusp. Analysen baserer sig på den indirekte sammenligning af effekten af tebentafusp på propensity score weighting, hvor populationen fra enten IMCgp100-202 eller GEM-1402 fungerer som referencegruppe for OS (hhv. ATT eller ATC-vægtning).

Analysens brug af OS-data er baseret på en indirekte sammenligning af individ-data (IPD) fra studierne IMCgp100-202 og GEM-1402. Siden Medicinerådets tidligere vurdering af tebentafusp er der publiceret nye IPD OS-data for både IMCgp100-202 og GEM-1402. For PFS har det ikke været muligt for ansøger at få adgang til IPD for ipilimumab + nivolumab, hvorfor PFS-data fortsat er baseret på MAIC'en fra Medicinerådets tidligere vurdering.

Tid i behandling (ToT) for tebentafusp er en kombination af den gennemsnitlige tid til behandlingsophør, samt andelen af patienter, der er behandlet efter progression. På baggrund af kliniske ekspertvurderinger sættes ToT = PFS for ipilimumab + nivolumab, idet det ikke er klinisk praksis at behandle ud over progression hos patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab.

Ansøger har derudover inkluderet data vedrørende dosisafbrydelser og -reduktioner, hvilket fører til en forventet adhærens på hhv. 92 % og 100 % for tebentafusp-behandlede og ipilimumab + nivolumab-behandlede.



Data vedr. livskvalitet er kun tilgængelig for IMCgp100-202 og er indsamlet ved brug af EORTC QLQ-C30, og EQ-5D-5L værktøjerne. I mangel på sammenlignelige livskvalitetsdata har ansøger anvendt data for livskvalitet indhentet fra litteraturen, specifikt KEYNOTE-006 hvor pembrolizumab sammenlignes med ipilimumab til behandlingen af patienter med avanveret melanom, der ikke tidligere har modtaget behandling med ipilimumab. Ansøger har med afsæt i litteraturen og en klinisk ekspertvurdering vurderet, at tillæg af utility som funktion af tid-til-død er den mest relevante i sammenligningen.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Da ansøger har indsendt en analyse, som følger anvisningerne fra Medicinrådets forrige vurdering af tebentafusp, er der kun tale om behov for ændring af diskonteringsrenten, som sættes til 3,5 % i hele modellens tidshorisont, samt præsensation af to scenarier i stedet for én hovedanalyse.

Scenarie med tebentafusp som referencegruppe for effektestimering af OS

Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse med tebentafusp som referencegruppe for estimering af OS viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tebentafusp og ipilimumab + nivolumab er ca. [REDACTED], mens QALY-gevinsten er ca. 1,1 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A1.

Medicinrådet har vurderet usikkerheder i forhold til OS, PFS og tilgang til estimering af nytteværdier. Hverken alternative fremskrivninger af OS eller ændret tilgang til estimering af nytteværdier ændrede mærkbart på resultaterne, mens antagelsen om, at effekten af tebentafusp er bibeholdt hvis behandling stopper ved progression, sænker ICER til [REDACTED] pr. QALY.

Tabel A1. Resultat af Medicinrådets scenarie med tebentafusp som referencegruppe for effekt-vurdering, diskonterede tal

	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,7	1,4	1,3
Totale QALY	2,2	1,1	1,1

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 2.825.595 kr. Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 3.279.550 kr. Beregnet med SAIP: [REDACTED]



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at ca. 10 patienter vil være kandidater til at modtage behandling med tebentafusp ved en anbefaling om ibrugtagning. Medicinerådet estimerer, at anvendelse af tebentafusp vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel A2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Tabel A2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i scenariet med tebentafusp som referencegruppe, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenarie med ipilimumab + nivolumab som referencegruppe for effektestimering af OS

Resultatet af Medicinerådets scenarieanalyse med ipilimumab + nivolumab som referencegruppe for estimering af OS viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tebentafusp og ipilimumab + nivolumab er ca. [REDACTED], mens QALY-gevinsten er ca. 0,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B1.

Medicinerådet har vurderet usikkerheder i forhold til OS, PFS og tilgang til estimering af nytteværdier. Hverken alternative fremskrivninger af OS eller ændret tilgang til estimering af nytteværdier ændrede mærkbart på resultaterne, mens antagelsen om, at effekten af tebentafusp er bibeholdt, hvis behandling stopper ved progression, sænker ICER til [REDACTED] pr. QALY.

Tabel B1. Resultat af Medicinerådets scenarie med ipilimumab + nivolumab som referencegruppe for effektvurdering, diskonterede tal

	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,8	2,0	0,8
Totale QALY	2,3	1,6	0,7

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)

Beregnet med AIP: 4.712.630 kr.
Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 5.530.613 kr.



Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at ca. 10 patienter vil være kandidater til at modtage behandling med tebentafusp ved en anbefaling om ibrugtagning. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af tebentafusp vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret Tabel B2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Tabel B2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	14
1.1	Om vurderingen	14
1.2	Uvealt melanom	14
1.3	Tebentafusp	15
1.4	Nuværende behandling	16
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning	17
2.2	Kliniske studier	18
2.2.1	IMCgp100-202	20
2.2.2	GEM-1402	20
2.2.3	Data fra <i>Danish Metastatic Melanoma Database (DAMMED)</i>	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	21
2.3.1	Population	22
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	25
2.3.4	Effektmål	26
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	26
2.4.2	Oversigt over effektestimater	27
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	28
2.4.4	Progressionfri overlevelse (PFS)	31
2.4.5	Livskvalitet	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	35
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	38
3.1	Grundantagelser	39
3.2	Model	39
3.2.1	Datagrundlag	39
3.2.2	Modeltype og modelstruktur	40
3.2.3	Modeloutput og scenarier	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	42
3.3.1	Estimering af nytteværdi	42
3.4	Omkostninger	43
3.4.1	Lægemedelomkostninger	43
3.4.2	Administrationsomkostninger	44
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	45
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	46
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	46
3.4.6	Patientomkostninger	47



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6	Resultater.....	48
3.6.1	Resultat af Medicinrådets scenarie med tebentafusp som referencegruppe for effektvurdering.....	48
3.6.2	Resultat af Medicinrådets scenarie med ipilimumab + nivolumab som referencegruppe for effektvurdering.....	49
3.6.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	50
4.	Budgetkonsekvenser.....	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	56
4.2.1	Resultat af budgetkonsekvensanalyse, hvor tebentafusp er referencegruppe for effektestimering	56
4.2.2	Resultat af budgetkonsekvensanalyse, hvor ipilimumab + nivolumab er referencegruppe for effektestimering	56
5.	Referencer.....	57
6.	Sammensætning af fagudvalg	58
7.	Versionslog.....	59
8.	Bilag	60
8.1	Monitoreringsomkostninger for hvert helbredsstadie	60
8.2	Omkostninger til bivirkningshåndtering	61
8.3	Patientomkostninger ifm. lægemiddeladministration samt sygdoms- og bivirkningshåndtering	63



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 58.



Begreber og forkortelser

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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

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

Tebentafusp har tidligere været behandlet i Medicinrådet (marts 2023). Denne vurdering er en revurdering på baggrund af opdaterede data for overlevelse samt en reduktion af prisen på lægemidlet [1].

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

Immunocore Ltd fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 1. april 2022 [2].

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

1.2 Uvealt melanom

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

Der registreres ca. 75 tilfælde af uvealt melanom om året i Danmark. Omtrent lige mange mænd og kvinder rammes, og sygdommen kan ses i alle aldersgrupper, men



opstår hyppigst i 50-70-års alderen [4]. Overlevelsen for patienter med metastatisk uvealt melanom er median 12 måneder, og 5-års overlevelsen er under 10 %.

Uvealt melanom er svært at behandle, når først der er sket spredning. Der er ingen vel-defineret standardbehandling for metastatisk sygdom. Der er ingen targeterede behandlinger, og ingen systemisk behandling har indtil videre vist en overlevelsesgevinst. Patienter tilbydes derfor p.t. behandling i kliniske studier, hvis studier er tilgængelige [5].

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

1.3 Tebentafusp

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

Tebentafusp gives ved intravenøs infusion over 15-20 minutter [2]. De første tre til fire doser bør administreres på hospitalet, hvor patienten overvåges i mindst 16 timer for tegn på *cytokine release syndrome* (se afsnit 2.4). Patienter behandles typisk indtil progression eller uacceptabel toksicitet, men fortsat behandling efter progression ("*treatment beyond progression*¹") er en mulighed [2].

Dosis i første cyklus:

Dag 1: 0,02 mg.

Dag 8: 0,03 mg.

Dag 15: 0,068 mg.

Dosis efterfølgende:

Ugentligt: 0,068 mg.

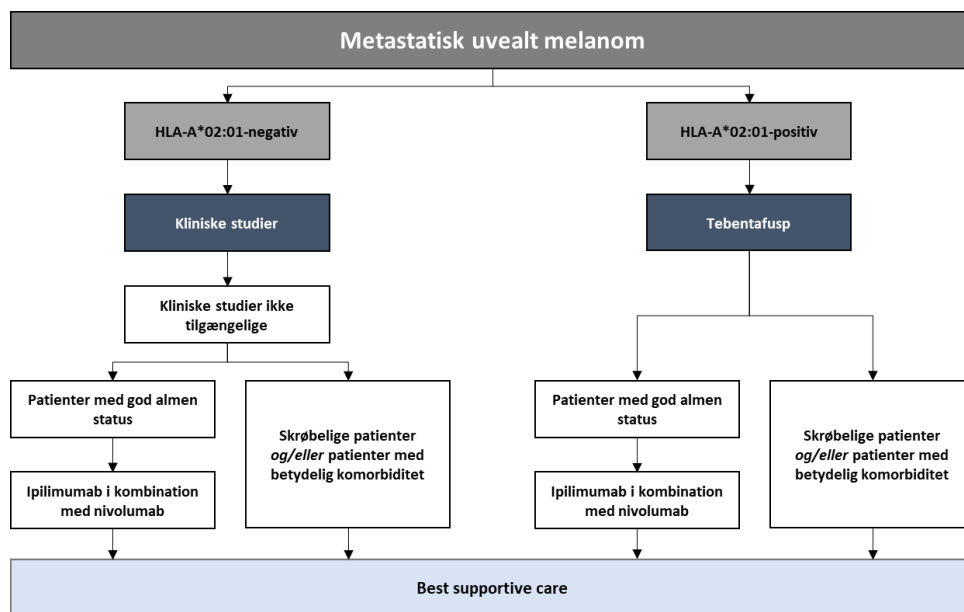
¹ Følgende kriterier skal være overholdt for at fortsætte behandling ved sygdomsprogression målt via RECIST V1.1: *Absence of signs or symptoms indicating clinically significant PD; No decline in ECOG performance status; No impending threat to vital organs/critical anatomical sites requiring urgent alternative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



Tebentafusp fik markedsføringstilladelse 1. april 2022 og har status af et *orphan drug* [2]. Lægemidlet har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Der er p.t. ikke en etableret standardbehandling af patienter med metastatisk uvealt melanom i dansk klinisk praksis. Generelt er der ikke overbevisende data for forlænget overlevelse hos patienter med metastatisk uvealt melanom ved nuværende behandlingsmodaliteter (kemoterapi eller check-point hæmmere) [5]. Første behandlingsvalg vil derfor være indgang i kliniske studier, hvis de er tilgængelige. Ud fra de tilgængelige studier vurderes det, at kombinationsimmunoterapi med CTLA-4- + PD-1-inhibitorer (ipilimumab + nivolumab) bør tilbydes til behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom. Såfremt patienten fremstår skrøbelig, kan monoterapi med PD-1-antistoffer overvejes som alternativ. CTLA4-antistoffer anbefales ikke som monoterapi til patienter med metastatisk uvealt melanom pga. meget begrænset klinisk effekt og samtidig toksicitet. Derudover skal lokal behandling af solitære levermetastaser overvejes hos patienter i god almentilstand og med begrænset sygdom, hvor radikalitet vurderes at være realistisk. Figur 1 viser behandlingsforløbet for danske patienter med metastatisk uvealt melanom og den mulige indplacering af tebentafusp for HLA-A*02:01-positive patienter.



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



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og identificeret tre studier. Ansøger har indsendt data for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab baseret på de nyeste data-cut-offs.

Ansøger har suppleret vurderingen af den kliniske effekt med en publikation af Piulats et al. fra 2023, hvor der er udført en uforankret indirekte sammenligning baseret på individdata fra tebentafusp-armen fra IMCgp100-202 og individdata fra ipilimumab + nivolumabarmen fra GEM-1402 (se afsnit 2.3.1).

De tre anvendte studier ses i nedenstående tabel. Derudover er der, under afsnit 2.1.3, en kort beskrivelse af data fra *Danish Metastatic Melanoma Database* (DAMMED), som er inddraget deskriptivt i rapporten med det primære formål at validere den anvendte komparator.



2.2 Kliniske studier

Tabel 1. Oversigt over de studier der anvendes i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for intervention og komparator

Studienavn [NCT-nummer], artikel	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Kilder + start- og slutdato for studiet + opfølgningstider i studierne	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
IMCgp100-202 (NCT03070392) - Overall survival benefit with Tebentafusp in metastatic uveal melanoma - <i>N Engl J Med</i> 2021; 385:1196-1206 [6]. - Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2023;389:2256-2266 [7].	Behandlingsnaive patienter med HLA-A*02:01-positiv metastatisk uvealt melanom	Tebentafusp	Investigators choice (pembrolizumab, ipilimumab eller dacarbazine)	Primære: Overlevelse (OS) Sekundære: Progressionsfri overlevelse (PFS, response rate (OR), varighed af respons (DoR), disease control rate (DCR), sikkerhed, livskvalitet*	Starttidspunkt: 16. oktober 2017 Forventet sluttidspunkt: juni 2025 - Anvendt data-cut (PFS, livskvalitet, sikkerhed): okt. 2020 (median opfølgningstid 14,1 mdr.) - Anvendt data-cut (OS): juli 2023 (median opfølgningstid 43,3 mdr.)	OS, PFS, dosering, livskvalitet og grad ≥ 3 uønskede hændelser
GEM-1402 (NCT02626962) Nivolumab plus Ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402) - <i>J Clin Oncol</i> 2021; 39:586-598 [8].	Behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom	Ipilimumab + nivolumab	Ingen komparator	Primært: OS ved 12 mdr. Sekundære: Responsrate (OR), sikkerhed, PFS, disease control rate (DCR)	Starttidspunkt: april 2016 Sluttidspunkt: juli 2021 - Anvendt data-cut (PFS, sikkerhed): juli 2019 (median opfølgningstid 13,4 mdr.) - Anvendt data-cut (OS): august 2023 (median opfølgningstid 35 mdr.)	OS, PFS, dosering og grad ≥ 3 uønskede hændelser



Studienavn [NCT-nummer], artikel	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Kilder + start- og slutdato for studiet + opfølgningstider i studierne	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
N/A (baseret på IMCgp100-202 og GEM-1402) <i>Overall Survival From Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Metastatic Uveal Melanoma: A Propensity Score Weighted Analysis. Annals of Oncology 2024;35(3):317-326 [9].</i>	Behandlingsnaive patienter med metastatisk uvealt melanom	Tebentafusp	Ipilimumab + nivolumab	OS	IMCgp100-202: Anvendt data-cut (OS): juli 2023 (median opfølgningstid 43,3 mdr.) GEM-1402: Anvendt data-cut (OS): august 2023 (median opfølgningstid 35 mdr.)	OS

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



2.2.1 IMCgp100-202

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

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

Det primære endemål i IMCgp100-202-studiet er overlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderet i denne rapport er progressionsfri overlevelse (PFS), livskvalitet og sikkerhed. Det anvendte data-cut fra IMCgp100-202 i analysen for overlevelse er fra juli 2023, hvor den mediane opfølgningstid var 43,3 mdr. PFS, livskvalitet og sikkerhed er baseret på det tidligere data-cut med 14,1 mdr. opfølgning.

Der henvises til gennemgang af patientkarakteristika i afsnit 2.2.1.

2.2.2 GEM-1402

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

Blandt eksklusionskriterierne var tidligere systemisk behandling (inklusive *hepatic embolization or perfusion*), samtidig kronisk eller tilbagevendende autoimmun sygdom, aktiv kræftsygdom inden for de seneste tre år, tidligere behandling med checkpoint-hæmmere eller aktive hjernemetastaser.

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



Det anvendte data-cut fra GEM-1402 i analysen for overlevelse er fra august 2023, hvor den mediane opfølgningstid var 35 mdr. PFS, livskvalitet og sikkerhed er baseret på det tidligere data-cut med 13,4 mdr. opfølgning.

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

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

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

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



2.3.1 Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter anvendt i de komparative analyser af effekt og sikkerhed (IMCgp100-202, GEM-1402) samt karakteristika for danske patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab mellem juli 2017 - november 2021

	IMCgp100-202	GEM-1402	Data fra <i>Danish Metastatic Melanoma Database</i> (DAMMED)
	Tebentafusp (N=252)	Ipilimumab + nivolumab (N=52)	Ipilimumab + nivolumab (N=87)
Median alder (interval) – år	64 (23-92)	59 (26-84)	66 (20-80)
Køn – antal (%)			
Mænd	128 (51)	29 (55,8)	48 (55,2)
Kvinder	124 (49)	23 (44,2)	39 (44,8)
Median tid siden primær diagnose, år (interval)	3,0 (0,1 – 25)	N/A	N/A
ECOG-performancestatus score – antal (%)			
0	193 (77)	44 (84,6)	63 (72,4)
1	49 (19)	8 (15,4)	22 (25,3)
2	0	0	2 (2,3)
Data mangler	11 (4)	0	0
Lactat-dehydrogenase			
Lactat-dehydrogenase > ULN interval (105-205 U/L) – antal (%)	90 (36)	27 (51,9)	42 (48,3)
Data mangler	N/A	N/A	12 (13,8)
Leversygdom ved uvealt melanom <i>recurrence</i> – antal (%)			
Leversygdom	N/A	41 (78,8)	N/A
Unilobular	N/A	10 (19,2)	N/A
Multilobular	N/A	2 (5,6)	N/A
Største metastatiske læsion – antal (%)			
≤3,0 cm, stadie M1a	139 (55)	23 (63,9)	N/A
3,1-8,0 cm, stadie M1B	92 (37)	11 (30,6)	N/A
≥8,1 cm, stadie M1c	21 (8)	2 (5,6)	N/A
Lokalisation af metastaser – antal (%)			
Hepatisk alene	131 (52)	22 (42,3)	44 (50,5)



	IMCgp100-202	GEM-1402	Data fra <i>Danish Metastatic Melanoma Database</i> (DAMMED)
Ekstrahepatisk alene	9 (4)	11 (21,2)	5 (5,7)
Hepatisk og ekstra-hepatisk	113 (45)	19 (36,5)	38 (46,3)
Lunger	N/A	22 (42,3)	25 (28,7)
Knogle	N/A	9 (17,3)	29 (33,3)
Nodal	N/A	5 (9,6)	15 (17,2)
Hjerne (ikke aktiv)	N/A	2 (3,8)	4 (4,6)
Andre	N/A	10 (19,2)	N/A
Data mangler	1 (<1)	N/A	0
Tidligere lokalbehandling af uvealt melanom - antal (%)			
Tidligere kirurgisk behandling af metastatisk sygdom	24 (10)	N/A	N/A
Enucleation	N/A	30 (57,7)	N/A
Brachyterapi	N/A	26 (50,0)	N/A
Ekstern strålebehandling	N/A	4 (7,7)	N/A
Konservativ kirurgi	N/A	3 (5,8)	N/A
Tidligere behandlingslinjer af metastatisk uvealt melanom - antal (%)			
0	252 (100)	52 (100)	82 (94,2)
1	0	0	3 (3,4)
2	0	0	1 (1,1)
3	0	0	0
4	0	0	1 (1,1)

N/A=not applicable.

Sammenligning af baselinekarakteristika

Studiepopulationerne i IMCgp100-202 og GEM-1402 er overordnet set sammenlignelige. Der foreligger ikke evidens for, at HLA-A*02:01-positive patienter har en prognose, der adskiller sig fra HLA-A*02:01-negative patienter. De væsentligste forskelle mellem studiepopulationerne er, at antallet af patienter med ekstrahepatiske metastaser og forhøjet LDH-niveau (> ULN) er forskelligt i de to studier. 4 % af patienterne behandlet med tebentafusp i IMCgp100-202 havde ekstrahepatiske metastaser alene, mens det tilsvarende tal for ipilimumab + nivolumab i GEM-1402 var 21,2 %. Det er dog udokumenteret, om det at have metastaser udelukkende uden for leveren har prognostisk betydning, og derfor ikke muligt at vurdere potentiel bias heraf. Andelen af patienter med forhøjet LDH-niveau (> ULN) er større i GEM-1402 end i IMCgp100-102 (51,9 % vs. 36 %). Jo



højere LDH-niveau jo dårligere prognose [10]. Dette kan betyde, at resultaterne for tebentafusp er bedre, end hvad man ville forvente ved højere LDH-niveau.

I forhold til dansk klinisk praksis

Patienternes performancescore i IMCgp100-202 og GEM-1402 er lidt bedre end det forventede i dansk klinisk praksis. Det skyldes de to studiers inklusionskriterier, som inkluderer, at patienterne skal have en ECOG PS mellem 0-1. I de danske data er der en lidt større andel af patienter med en ECOG PS på 1 end i IMCgp100-202 og GEM-1402, og derudover inkluderer de danske data to patienter med en ECOG PS på 2 (N=2/87). Inklusionskriterierne i IMCgp100-202 og GEM-1402 betyder, at resultaterne fra sammenligningen ikke kan overføres til patienter med en ECOG PS > 1. Derudover er der en større andel af patienter med forhøjet LDH-niveau (> ULN) i de danske data end i IMCgp100-102 (48,3 % vs. 36 %). Jo højere LDH-niveau jo dårligere prognose [8]. Andelen med forhøjet LDH i GEM-1402 er på niveau med de danske data (48,3 % vs. 51,9 %). Forskellen til IMCgp100-102 kan medføre, at resultaterne for OS for tebentafusp er bedre, end hvad man ville forvente for danske patienter med forhøjet LDH-niveau. Dette afspejles også i medianoverlevelsen for kontrolgruppen i IMCgp100-202-studiet, som numerisk er langt højere end i danske real-world data (16,9 mdr. vs. 11,1 mdr.) [10]. Samlet set afspejler patientkarakteristika i IMCgp100-202 og GEM-1402, sammenholdt med patientkarakteristika for de danske *real-world data*, at patienter i de kliniske studier er en selekteret patientpopulation med bedre almen tilstand.

Medicinrådets vurdering af population

På visse parametre ligner populationen i IMCgp100-202 mest danske patienter (intra- og ekstrahepatiske metastaser, fordelingen af ECOG PS), og på andre parametre ligner populationen i GEM-1402 mest danske patienter (forhøjet LDH og på estimater for overlevelse).

Patienterne i begge studier er sandsynligvis bedre prognostiske grupper end dem, der potentielt ville behandles med tebentafusp i dansk klinisk praksis. Der er overordnet set selektion ved det at indgå i et fase-3-studie, hvilket også indikeres ved en mindre andel af patienter med forhøjet LDH-niveau i IMCgp100-202 end blandt danske patienter og en lidt større andel af patienter med ECOG PS 1-2 blandt danske patienter end i begge studier. Dette betyder samlet set, at resultaterne af behandling med tebentafusp i IMCgp100-202 sandsynligvis er bedre, end hvad man ville forvente for danske patienter.

På trods af forskelle (antallet af patienter med ekstrahepatiske metastaser, fordelingen af ECOG PS og forhøjet LDH-niveau) mellem de to populationer vurderes populationerne i IMCgp100-202 og GEM-1402 overordnet set sammenlignelige. Begge populationer vurderes også overordnet at kunne repræsentere danske patienter.

2.3.2 Intervention

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



Dosis i første cyklus:

Dag 1: 0,02 mg

Dag 8: 0,03 mg

Dag 15: 0,068 mg

Dosis efterfølgende:

Ugentligt: 0,068 mg

Medicinrådets vurdering af intervention

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

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

2.3.3 Komparator

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

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

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

Ipilimumab: 3 mg/kg

Nivolumab: 1 mg/kg

Dosis efterfølgende (hver 2. uge):

Nivolumab: 3 mg/kg.

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

Medicinrådets vurdering af komparator

Nivolumab + ipilimumab er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet til denne indikation (se yderligere beskrivelse i afsnit 3).



Vedligeholdelsesdosis med nivolumab som monoterapi gives i dansk klinisk praksis vægtbaseret 6 mg/kg hver 4. uge for patienter op til 80 kg. For patienter der vejer over 80 kg. gives en max dosis på 480 mg. Forskellen i dosering mellem studiet og dansk klinisk praksis er dog ikke af klinisk betydning. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes en gennemsnitlig vægt på 78,9 kg. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at komparator afspejler dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS, objektiv responsrate (OR), livskvalitet via EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-5L (kun for interventionen) og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

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

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

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

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

I analyserne af OS er tebentafusp sammenlignet med ipilimumab + nivolumab med en uforankret indirekte sammenligning baseret på individdata fra tebentafusp-armen fra IMCgp100-202 og individdata fra ipilimumab + nivolumabarmen fra GEM-1402. Til justering for forskelle mellem de to patientpopulationer blev der anvendt *inverse probability weighting* (IPW) baseret på propensity scores, hvor propensity scores er estimeret ved logistisk regression med alder, køn, baseline LDH ($\leq$ eller $>$ ULN), baseline alkaline fosfatase (ALP) ($\leq$ eller $>$ ULN), lokalisering af sygdom (hepatisk alene, ekstrahepatisk alene, hepatisk og ekstrahepatisk), ECOG PS ved baseline (0 eller ≥ 1) og tid fra primær diagnose til metastaser som forklarende variable. I analyserne blev patienter i ipilimumab + nivolumabarmen vægtet, så de kom til at ligne patienterne i tebentafusp-armen som alle fik vægten 1 (*average treatment effect among treated* (ATT)). Det betyder, at effektestimaterne fra analyserne er repræsentative for en patientpopulation, der ligner patientpopulationen der er behandlet med tebentafusp. ATT-tilgangen repræsenterer kun det ene af to scenarier. Et andet scenarie, hvor patientpopulationen vægtes til populationen der er behandlet med ipilimumab + nivolumab, er også klinisk plausibelt (ATC-tilgangen). For præsentation af begge scenarier se afsnit 3.2.3.

Analysen af PFS er ikke opdateret siden Medicinrådets tidligere vurdering af tebentafusp. Analysen af PFS er baseret på en uforankret MAIC-analyse, hvor individdata for tebentafusp vægtes så nøgletal for potentielle effektmodifikatorer og prognostiske faktorer



matcher tilsvarende nøgletal for ipilimumab + nivolumab fra GEM-1402-studiet. Der henvises til den tidligere vurdering for en detaljeret beskrivelse af analysemetode for PFS ([Medicinrådets anbefaling vedr. tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom, version 1.0](#)) [11].

Medicinrådets vurdering af analysemetode for OS

Da sammenligningen af effekten af tebentafusp med ipilimumab + nivolumab er uforankret (dvs. ingen fælles komparator i de to studier), skal alle væsentlige prognostiske faktorer og effektmodifikatorer indgå i analysen for at undgå usikkerhed i analysens estimat. Derudover vil alle andre forskelle mellem de to studier påvirke effekttestimatet direkte. Det er svært at vurdere, om alle relevante faktorer er inddraget, men samlet set vurderer Medicinrådet, at patientpopulationerne er matchet på de relevante faktorer.

OS-analysen er foretaget med det vægtede data, hvor det kun er ipilimumab + nivolumab der er vægtet, da patienter i tebentafusp-armen har vægten 1. De to populationer i IMCgp100-202 og GEM-1402 vurderes dog overordnet set sammenlignelige, men også begge med patienter i bedre almen tilstand end blandt danske patienter med uvealt metastatisk melanom (se afsnit 2.2.1).

Da der er forskelle mellem de to populationer (se afsnit 2.3.1), og det ikke er muligt entydigt at sige, hvilken af de to studiepopulationer der ligner danske patienter mest, udføres der for modelleringen af OS to scenarieanalyser, hvor det i den ene antages, at populationen i IMCgp100-202 ligner danske patienter mest og i den anden, at populationen i GEM-1402 ligner danske patienter mest.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Den komparative analyse af OS i denne vurdering er baseret på de nyeste data-cuts for IMCgp100-202 (3. juli 2023; median opfølgning 43,3 måneder) og GEM-1402 (august 2023; median opfølgning 35 måneder). Grundlaget for analyserne er de justerede indirekte analyser baseret på individdata (se afsnit 2.3.1), som er præsenteret i studiet af Piulats et al. (2024). Resultaterne for PFS, sikkerhed og livskvalitet er de samme som i den tidligere vurdering fra Medicinrådet og er baseret på data-cut med hhv. 14,1 mdr. opfølgning i IMCgp100-102 og 13,4 mdr. i GEM-1402 [11].

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Tebentafusp	Ipilimumab/nivolumab	Hazard ratio
Overlevelse (OS)	Median: 21,7 mdr.	Median: 12,6 mdr.	0,52 [95 % CI, 0,35;0,78]*
	Rate ved 12 mdr.: 73 %	OS-rate ved 12 mdr.: 50 %	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median: 4,8 mdr.	Median: 3,1 mdr.	0,65 [95 % CI, 0,45;0,94]**
	Rate ved 12 mdr.: 16,5 %	PFS-rate ved 12 mdr.: 15,4 %	



Effektmål	Tebentafusp	Ipilimumab/nivolumab	Hazard ratio
Sikkerhed Grad ≥ 3 TRAE***	44 %	57,7 %	N/A
Livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	Indgår deskriptivt	Ikke tilgængeligt fra GEM-1402	N/A

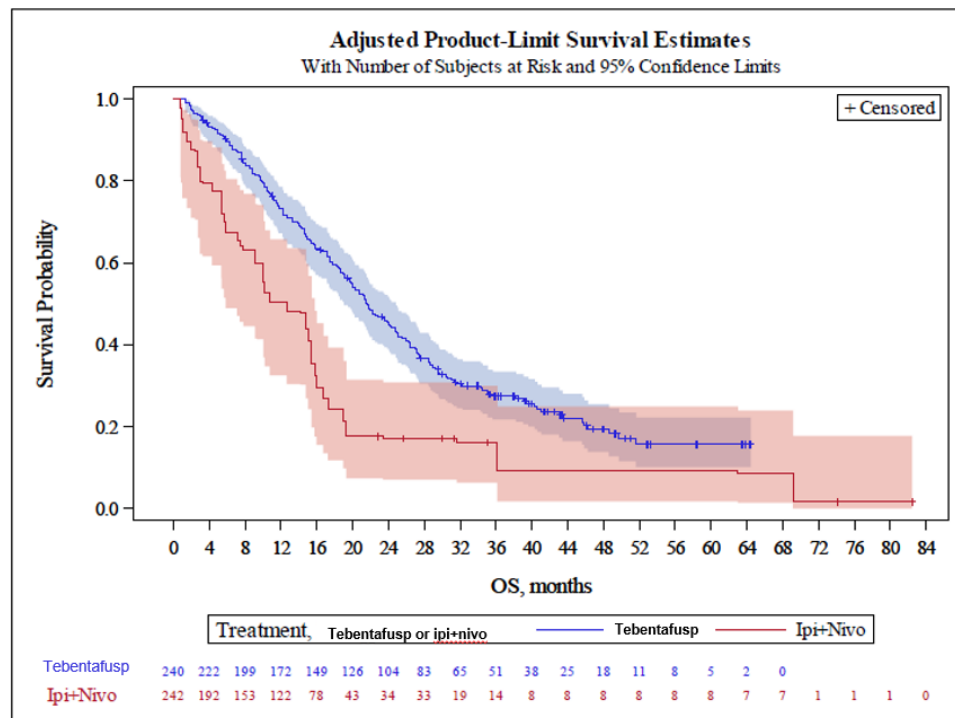
*ATT for OS. ** ATC for PFS.***TRAE=Treatment related adverse events; N/A: not applicable.

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Den komparative indirekte analyse af OS er baseret på de seneste data-cut i IMCgp100-202 og GEM-1402 med mediane opfølgningstider på hhv. 43,3 mdr. og 35 mdr. Analysen inkluderer ikke de patienter, der er overkrydset fra *investigator's choice* til tebentafusp.

Patienterne behandlet med tebentafusp havde en median overlevelse på 21,7 mdr. og en overlevelsesevne ved 12 mdr. på 73 %. De tilsvarende tal for patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab var en median overlevelse på 12,6 mdr. og en overlevelsesevne ved 12 mdr. på 50 %. Det bemærkes, at estimerne for ipilimumab + nivolumab ligger meget tæt op af estimerne for den danske patientpopulation behandlet med ipilimumab + nivolumab, som havde en median OS på 11,1 mdr. og en overlevelsesevne ved 12 mdr. på 47,8 % (36 - 58,6) [10].

Analysen estimerer en forskel i medianoverlevelse på 9,1 mdr. og en forskel i overlevelsesevne ved 12 mdr. på 23 %-point til fordel for tebentafusp. HR blev estimeret til 0,52 (95 % CI: 0,35; 0,78) (Figur 2).



Figur 2. Kaplan-Meier plot af overlevelse for tebentafusp versus ipilimumab + nivolumab inklusiv CI 95% og baseret på vægtet data (ATT-vægte)

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Både medianoverlevelsen og overlevelseshastigheden ved 12 mdr. var forbedret ved behandling med tebentafusp med henholdsvis 9,1 mdr. og 23 %-point. Medicinrådet bemærker, at patienterne i IMCgp100-202 er en selekteret population, og at der derfor ses bedre overlevelse, ift. hvad man ville forvente hos danske patienter, bl.a. pga. flere patienter med forhøjet LDH-niveau i dansk klinisk praksis.

Som beskrevet i afsnit 2.4.1 repræsenterer ATT-tilgangen ét af to mulige scenarier. Det andet scenarie, hvor patientpopulationen vægtes til populationen der er behandlet med ipilimumab + nivolumab (ATC-tilgangen), er beskrevet nærmere i afsnit 3.2.3.

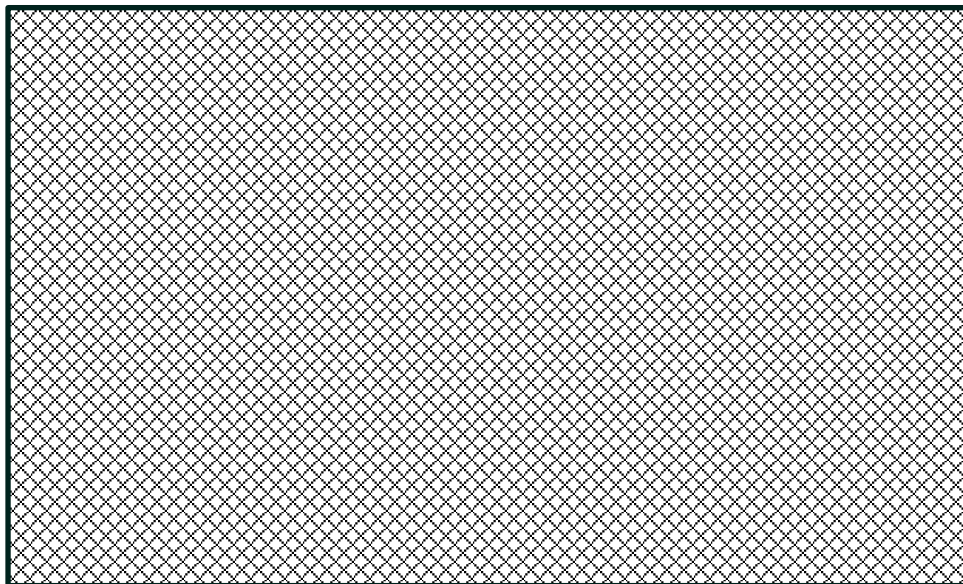
Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Baseret på det nye data-cut-off og tilgængeligheden af individ-data vedrørende OS fra IMCgp100-202 har ansøger opdateret vurderingen af den bedst egnede forløbsfremskrivning af overlevelsen for patienter behandlet med tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

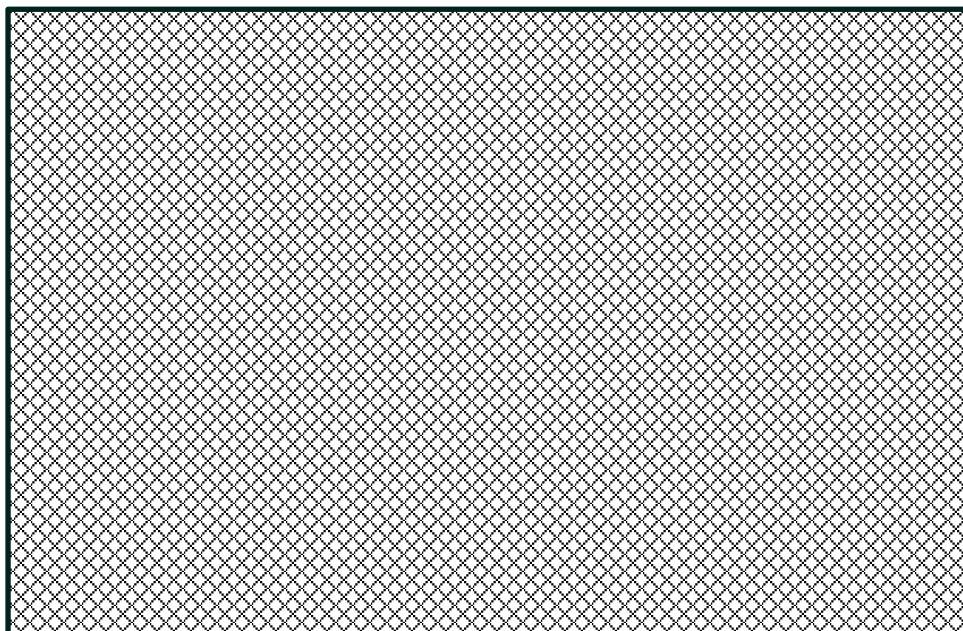
Ansøger har med udgangspunkt i Schoenfeld-residualerne, kumulative hazard plots og statistiske test vurderet, at hazard-raterne for OS for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab ikke kan antages at være proportionale, selvom visuel inspektion af residualer og hazard plots indikerer at afvigelsen er begrænset. Med afsæt i de nye individuelle patientdata fra IMCgp100-202 og GEM1402 estimerer ansøger overlevelsen ved at tilpasse parametriske modeller separat for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.



Ansøger har testet de seks standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS og har med afsæt i statistisk fit valgt at anvende den log-logistiske fordeling til ekstrapolering af tebentafusp og generaliseret gamma til ipilimumab + nivolumab se Figur 3 og Figur 4. I figurerne præsenteres, af hensyn til aflæsning af kurverne, kun ekstrapoleringer af overlevelsen for de første 15 år af ansøgers tidshorisont på 34 år.



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



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

Den opdaterede mediane og gennemsnitlige overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 5 for hhv. tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.



Tabel 5. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke diskonterede tal

Behandling	Median OS fra individuelle studier [år]	Median OS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [år]
Tebentafusp, (IMCgp100-202 95 % CI)	1,81 (1,58;2,02)	■	■
Tebentafusp, (MAIC)	■	■	■
Ipilimumab + nivolumab (GEM1402 95 % CI)	1,40 (1,07;1,62)	■	■
Ipilimumab + nivolumab (MAIC)	■	■	■

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overlevelse

Medicinerådet anvender ansøgers opdaterede tilgang til ekstrapolering af overlevelsesdata, men vurderer samtidigt, at ekstrapolering af OS-data fortsat er behæftet med nogen usikkerhed i forløbsfremskrivningens senere år (halen). Det skyldes blandt andet, at fremskrivningen er baseret på en indirekte sammenligning af tebentafusp-armen fra IMCgp100-202 og ipilimumab + nivolumab-armen fra GEM1402 i en MAIC. Der ses et kraftigt fald i antal patienter under risiko for både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab efter de to første års behandling. Det bevirker, at overlevelsen ud over to år er behæftet med usikkerhed, og i dette tilfælde vurderer Medicinerådet som beskrevet, at der potentielt er tale om en overestimering af overlevelsen. Medicinerådet har testet betydningen af usikkerheden på analysens resultater og konstaterer, at alternative fremskrivninger har minimal betydning for analysens resultat.

Medianoverlevelsen og overlevelseshraten er forbedret ved behandling med tebentafusp i forhold til ipilimumab + nivolumab, hvilket Medicinerådet vurderer, skal ses i sammenhæng med, at patienterne i IMCgp100-202 er en selekteret population. Det betyder, at overlevelsen for tebentafusp fremstår bedre i studiet relativt til forventningen i dansk klinisk praksis. Dette blandt andet på grund af, at danske patienter generelt har forhøjet LDH-niveau (jo højere LDH, jo dårligere prognose) set i forhold til IMCgp100-202.

Som beskrevet i afsnit 2.4.1 repræsenterer ATT-tilgangen et af to mulige scenarier. Det andet scenarie, hvor patientpopulationen vægtes til populationen der er behandlet med ipilimumab + nivolumab (ATC-tilgangen) er beskrevet nærmere i afsnit 3.2.3.

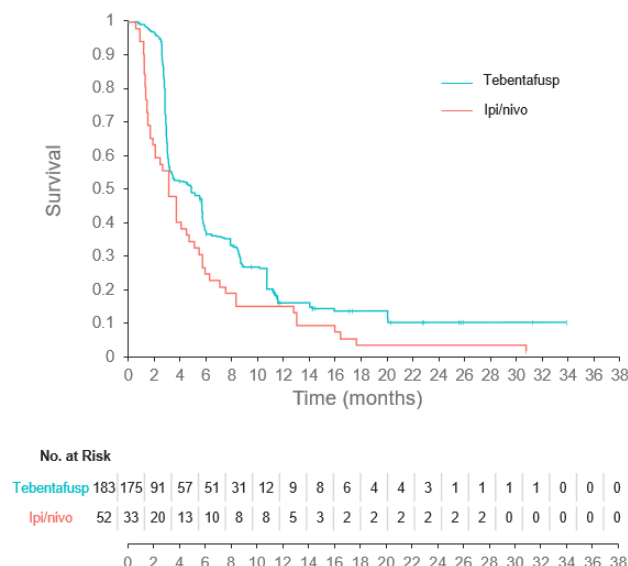
2.4.4 Progressionfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev målt via RECIST-kriterierne, version 1,1 [12]. PFS blev defineret som tiden fra randomisering til dato for progression eller død. Progression blev målt hver 3. måned fra randomisering og indtil sygdomsprogression eller død i op til 36 mdr.

Patienter behandlet med tebentafusp havde en median PFS på 4,8 mdr. og en PFS-rate ved 12 mdr. på 16,5 %, hvor de tilsvarende tal for ipilimumab + nivolumab var henholdsvis 3,1 mdr. og 15,4 % (Figur 3). Det bemærkes, at estimerne for ipilimumab + nivolumab ligger forholdsvis tæt op af estimerne for den danske patientpopulation behandlet med ipilimumab + nivolumab, som havde en median PFS på 2,9 mdr. og en PFS-rate



ved 12 mdr. på 8,0 % (3,3 – 15,4). Median PFS og 12-måneders PFS-rate for patienter behandlet med tebentafusp var forbedret med henholdsvis 1,7 mdr. og 1,1 % sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. Den MAIC-justerede HR blev estimeret til 0,65 (95 % CI: 0,45;0,94).



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

Tabel 6. Progressionsfri overlevelse fra MAIC

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

*Data baseret på justeret MAIC.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Estimaterne for PFS ved behandling med tebentafusp indikerer en forbedring på henholdsvis 1,7 mdr. for median PFS og 1,1 % for PFS-rate ved 12 mdr. sammenlignet med ipilimumab + nivolumab. HR blev estimeret til 0,65 til fordel for tebentafusp. Medicinrådet noterer, at der er en bemærkelsesværdig forskel i gevinsten for henholdsvis OS og PFS. Medicinrådet vurderer det dog plausibelt, at der er fortsat effekt af lægemidlet efter progression, da lægemidlet ser ud til at hæmme sygdomsaktiviteten selv efter progression som målt via RECIST v. 1,1. En stor andel (43 %) af patienterne i IMCgp100-202 blev behandlet efter progression, hvilket også afspejles i EMAs SmPC [2], som tillader behandlingen, så længe der er klinisk effekt uanset progression (se kriterier i afsnit 1.3). Årsagerne herfor er uklare, men hænger muligvis sammen med, at mikromiljøet omkring tumor ændrer sig ved påvirkning af tebentafusp. Medicinrådet bemærker på den

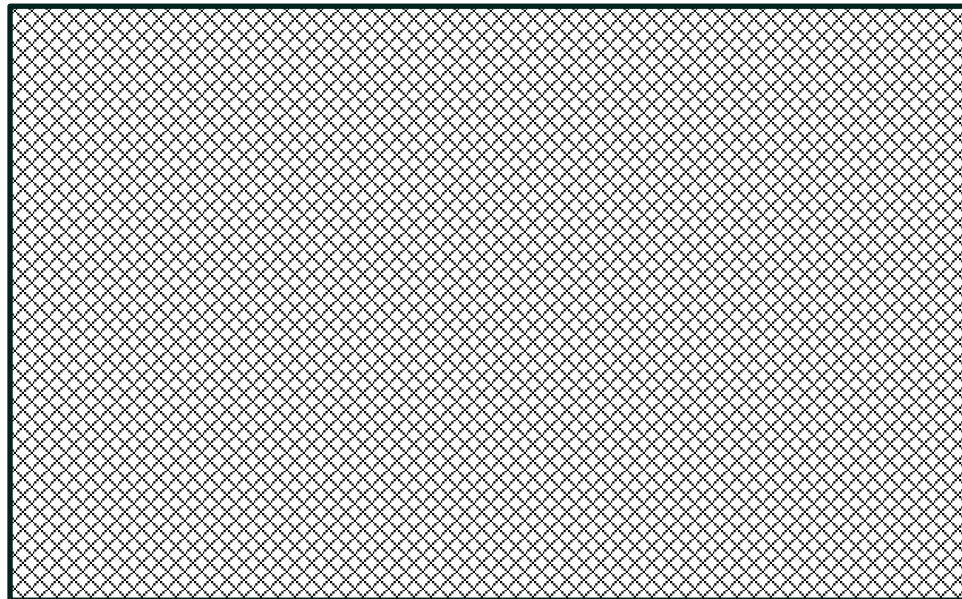


baggrund, at effekten på PFS ikke vurderes at afspejle effekten af lægemidlet for denne sygdom. Det bemærkes dog også, at det lave antal patienter i analysen af PFS gør det svært at konkludere noget endeligt om tebentafusps effekt herpå.

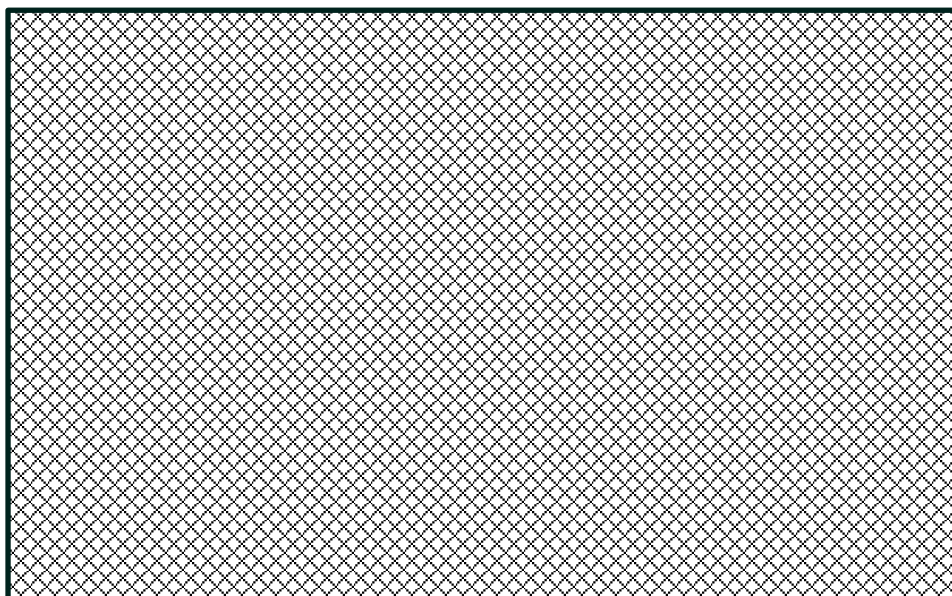
Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Der er ingen ændringer i tilgængelige PFS-data ifm. revurderingen af tebentafusp, hvorfor antagelser og vurdering er uændret fra Medicinrådets oprindelige vurdering. Ansøger har med udgangspunkt i Scheonfeld-residualerne, kumulative hazard plots og p-værdier vurderet, at hazard-raterne for PFS for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab ikke kan antages at være proportionelle (der er en non-monoton udvikling i hazardraten). Med afsæt i individuelle patientdata fra IMCgp100-202 og GEM1402 (baseret på MAIC'en) estimerer ansøger i stedet overlevelsen ved at tilpasse parametriske modeller separat for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

Ansøger har testet de seks standardparametriske modeller til ekstrapolering af PFS og har med afsæt i statistisk fit valgt at anvende den generaliserede gamma-funktion til ekstrapolering af både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab, se Figur 6 og Figur 7. I figurerne præsenteres af hensyn til aflæsningen af graferne kun ekstrapoleringer af overlevelsen for de første 4 år af ansøgers tidshorisont på 34 år. Valget af parametrisk funktion til ekstrapolering af overlevelse for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab sker på baggrund af ansøgers vurdering af bedste statistiske fit (jævnfør AIC/BIC).



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



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

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

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

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet vurderer, at de usikkerheder, som gør sig gældende for ekstrapoleringen af OS-data, i langt overvejende grad også gør sig gældende for ekstrapolering af PFS-data. Som for OS-data ses der også for PFS-data et kraftigt fald i antal patienter under risiko inden for det første år af opfølgningsperioden. Det bevirker, at den progressionsfri periode kan være enten over- eller underestimeret for begge behandlinger. Medicinrådet vælger i den sammenhæng at beholde ansøgers generaliserede gammafunktion til estimering af progressionsfri overlevelse for både tebentafusp og ipilimumab + nivolumab på baggrund af statistisk fit (jævnfør AIC/BIC) og kliniske ekspertvurderinger.

Behandling med tebentafusp tillades dog i studiet ud over progression, så længe der klinisk vurderes at være gavn af tebentafusp. Denne praksis er ikke tilfældet for ipilimumab + nivolumab-behandlede patienter. Af den grund er det relevant at afspejle konsekvenserne for tebentafusp-armen i tilfælde hvor man i klinisk praksis ikke vælger at behandle patienterne ud over progression.



2.4.5 Livskvalitet

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

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

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

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

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

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

2.5 Sammenligning af sikkerhed

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

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

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

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



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

For ipilimumab + nivolumab var de hyppigste uønskede hændelser hudrelaterede reaktioner (61,5 %), fatigue (57,7 %) og levertoksicitet eller leverrelaterede bivirkninger (36,5 %). Leverskader relateret til immun checkpoint-hæmmere redegjorde for 36,5 % af alle lægemiddelrelaterede uønskede hændelser i GEM-1402.

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

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

Tabel 8. Oversigt over lægemiddelrelaterede uønskede hændelser ved tebentafusp og ipilimumab + nivolumab

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

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

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

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er numerisk færre grad ≥ 3 og færre alvorlige uønskede hændelser ved tebentafusp, og bivirkningsprofilen er anderledes end ved ipilimumab + nivolumab, som er en

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



velkendt behandling med en tung bivirkningsprofil hovedsageligt pga. immunrelaterede uønskede hændelser.

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

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

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

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af tebentafusp er foretaget på baggrund af en uforankret indirekte analyse, da komparator i IMCgp100-202 ikke svarer til dansk klinisk praksis. Dette introducerer usikkerhed i resultaterne.

Da sammenligningen af effekten af tebentafusp med ipilimumab + nivolumab er uforankret (dvs. ingen fælles komparator i de to studier), skal alle væsentlige prognostiske faktorer og effektmodifikatorer indgå i analysen for at undgå bias i analysens estimat. Derudover vil alle andre forskelle mellem de to studier påvirke effektestimateret direkte. Analyserne vurderes at være matchet på de relevante tilgængelige variable, men det er svært at vurdere, om alle relevante faktorer er inddraget.

OS-analysen er foretaget med det vægtede data, hvor det kun er ipilimumab + nivolumab populationen der er vægtet således, at den ligner patienter i tebentafusp-armen. De to populationer i IMCgp100-202 og GEM-1402 vurderes dog overordnet set sammenlignelige, men også begge med patienter med en overordnet bedre prognose end blandt danske patienter der potentielt ville behandles med tebentafusp. Effekten af tebentafusp er derfor muligvis ikke direkte overførbart til en dansk patientpopulation.

Ift. baselinekarakteristika i de to studiepopulationer og repræsentativitet for danske patienter egnede til tebentafusp ligner populationen i IMCgp100-202 på visse parametre danske patienter mere (intra- og ekstrahepatiske metastaser, fordelingen af ECOG PS), mens populationen i GEM-1402 på andre parametre ligner danske patienter mere (forhøjet LDH og på estimer for overlevelse). Da det ikke er muligt entydigt at vurdere,



hvilken af de to studiepopulationer, der ligner danske patienter mest, udføres for OS to scenarieanalyser, hvor det i den ene antages, at populationen i IMCgp100-202 ligner danske patienter mest og i den anden, at populationen i GEM-1402 ligner danske patienter mest.

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

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

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

3. Sundhedsøkonomisk analyse

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

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

Medicinrådet vurderer jf. afsnit 2.3.1, at populationerne fra IMCgp100-202 og GEM-1402 begge kan afspejle den danske patientpopulation der ved en anbefaling vil kunne behandles med tebentafusp. Det betyder, at analysens resultat kan baseres på en *propensity score weighting* hvor enten tebentafusp eller ipilimumab + nivolumab er referencepunktet for sammenligningen af effekt. Resultaterne i afsnit 3.6 vil derfor både indeholde to ligeværdige sæt af resultater, følsomhedsanalyser og budgetkonsekvenser.



3.1 Grundantagelser

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger anvender gennemsnitsalderen for diagnosticering af mUM på 66 år, baseret på data fra Dansk metastatisk melanom-database. Dermed er tidshorisonten 34 år. Diskontering sker med 3,5 % de første 0-35 år og herefter med 2,5 %. Modellen har en cykluslængde på 7 dage, og anvender halvcykluskorrektion (*half-cycle correction*).

Medicinrådets vurdering af analysetype og grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser, men retter diskonteringen til 3,5 % i hele modellens tidshorisont efter år 1. Medicinrådet anvender tidshorisonten på 34 år, men bemærker, at tidshorisonten for overlevelsen i praksis sjældent vil overstige 10 år for patienterne. Ganske få patienter vurderes at være i live fem år efter diagnosen, men de der er, forventes også at være i live efter 10 år. Se evt. afsnit 2.3.3 vedrørende forventningerne til overlevelsen.

3.2 Model

3.2.1 Datagrundlag

Analysens brug af OS-data er baseret på en indirekte sammenligning af individ-data (IPD) fra studierne IMCgp100-202 og GEM-1402. Siden Medicinrådets første vurdering af tebentafusp er der publiceret nye IPD OS-data for både IMCgp100-202 og GEM-1402, hvilket muliggør en mere robust analyse.

For PFS har det ikke været muligt for ansøger at få adgang til IPD for ipilimumab + nivolumab, hvorfor PFS-data fortsat er baseret på MAIC'en fra Medicinrådets første vurdering.

Tid i behandling (ToT) er for tebentafusp en kombination af den gennemsnitlige tid til behandlingsophør, samt andelen af patienter, der er behandlet efter progression. På baggrund af kliniske ekspertvurderinger sættes ToT lig med PFS for ipilimumab + nivolumab, idet det ikke er klinisk praksis at behandle ud over progression hos patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab.

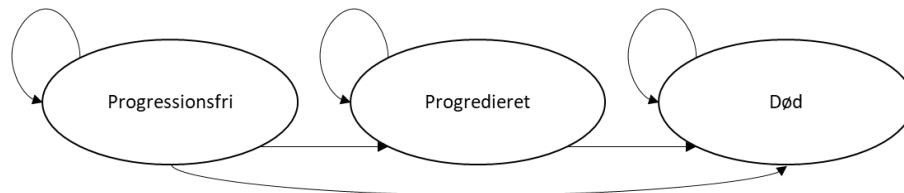
Ansøger har derudover inkluderet data vedrørende dosisafbrydelser og -reduktioner, hvilket fører til en forventet adhærens på hhv. 92 % og 100 % for tebentafusp-behandlede og ipilimumab + nivolumab-behandlede.

Data vedrørende livskvalitet er uændrede fra forrige vurdering, og Medicinrådet henviser derfor til den tidligere vurdering for en detaljeret gennemgang af helbredsrelateret livskvalitet og estimering af nytteværdier ([Medicinrådets anbefaling vedr. tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom, version 1.0](#)).



3.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger anvender en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY. Modellen har tre stadier: Progressionsfri, progredieret og død. Figur 8 afspejler modellen og de forskellige sygdomsstadier, samt hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet 'progressionsfri', og deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata, som beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4.



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

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

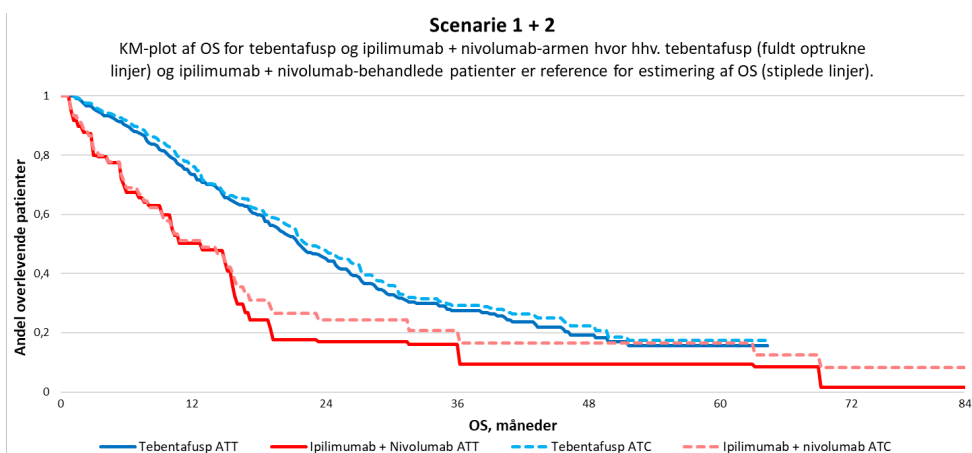
Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet anvender ansøgers model som udgangspunkt for udarbejdelsen af to analyser. Som beskrevet i afsnit 3 vurderer Medicinerådet det rimeligt at præsentere to ligeværdige analyser, baseret på en referencegruppe for effektvurdering der er hhv. tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

- I scenarie 1 er ekstrapoleringer af overlevelsesgevinster baseret på patientpopulationen fra IMCgp100-202 der fik behandling med tebentafusp (ATT propensity score matching).
- I scenarie 2 er ekstrapoleringerne baseret på patientpopulationen fra GEM-1402 der blev behandlet med ipilimumab + nivolumab (ATC propensity score matching).

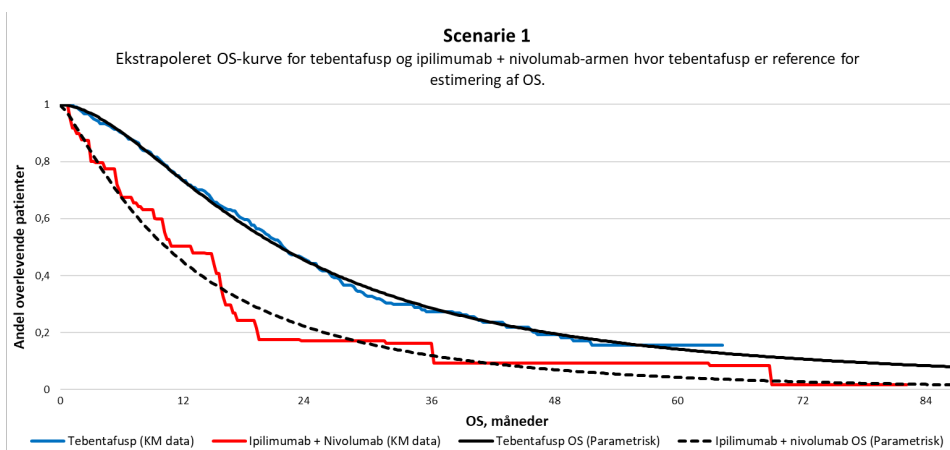
3.2.3 Modeloutput og scenarier

I Figur 9 ses Kaplan-Meier data vedrørende overlevelse for patienter behandlet med hhv. tebentafusp og ipilimumab + nivolumab i Medicinerådets to scenarier. Den primære forskel udgøres af en forskel i halen i OS for patienter behandlet med ipilimumab + nivolumab mellem de to scenarier.

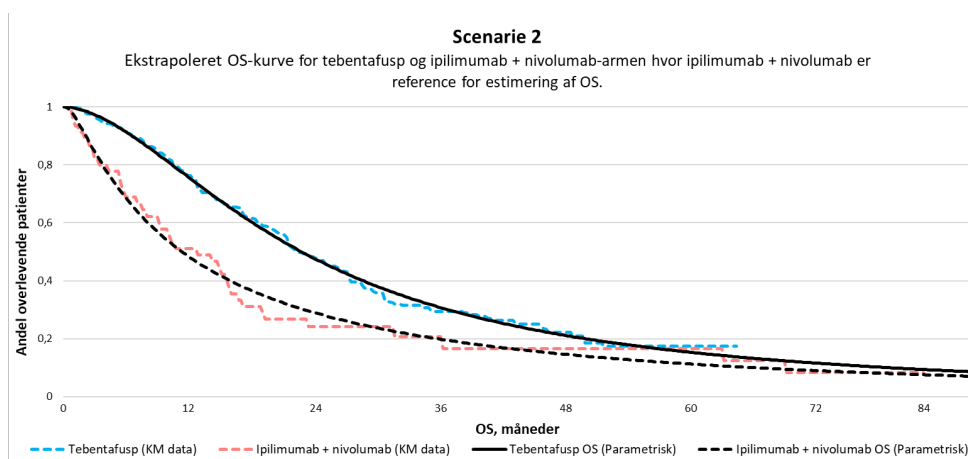


Figur 9. KM-plots af overlevelse for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab-behandlede i Medicinrådets to scenarier. ATT = scenarie 1, ATC = scenarie 2.

Den ekstrapolerede OS, som baseres på KM-data fra Figur 9, er præsenteret i Figur 10 og i Figur 11. I Tabel 11 er de gennemsnitlige værdier for TOT, PFS og OS opstillet for begge scenarier, inklusive den mediane OS til sammenligning.



Figur 10. Ekstrapoleret overlevelse for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab i Medicinrådets scenarie 1 for de første 8 år (ATT, med tebentafusp som reference for ekstrapolering af OS)



Figur 11. Ekstrapoleret overlevelse for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab i Medicinrådets scenarie 2 for de første 8 år (ATC, med ipilimumab + nivolumab som reference for ekstrapolering af OS)

Tabel 9. TOT, PFS og OS-karakteristika i Medicinrådets to scenarieanalyser (angivet i måneder)

		Gns. TOT	Gns. PFS	Gns. OS	Median OS
Scenarie 1	Tebentafusp	10,8	9,4	35,7	21,4
	Ipilimumab + nivolumab	8,4	7,4	17,4	10,2
Scenarie 2	Tebentafusp	10,8	9,4	37,5	22,8
	Ipilimumab + nivolumab	8,9	7,4	27,7	11,3

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke tilkommet nye data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet i revurderingen af tebentafusp, sammenlignet med den tidligere vurdering. Medicinrådet henviser derfor til den tidligere vurdering for en detaljeret gennemgang af helbredsrelateret livskvalitet og estimering af nytteværdier ([Medicinrådets anbefaling vedr. tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom, version 1.0](#))

3.3.1 Estimering af nytteværdi

Nytteværdierne som blev anvendt i Medicinrådets forrige vurdering af tebentafusp, og som går igen i revurderingen, er præsenteret i Tabel 10.



Tabel 10. Udregning af nytteværdier som anvendes i ansøgers analyse

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

3.4 Omkostninger

Ansøger har opdateret omkostningssammenligningen på baggrund af Medicinrådets tidligere vurdering af tebentafusp. Dermed inkluderes lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til bivirkningshåndtering samt efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har ekskluderet terminale omkostninger fra analysen, og anvender DRG-takster fra 2025.

Hvor ansøger har anvendt apotekernes indkøbspris (AIP), erstatter Medicinrådet disse med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) i rapporten.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af AIP. Den anvendte dosering er beskrevet i afsnit 2.2.2 og 2.2.3.

For nivolumab og ipilimumab, der doseres efter kropsvægt, antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 78,9 kg baseret på IMCgp100-202-studiet. Ansøger argumenterer for, at der vil være for få patienter i behandling med tebentafusp til at hætteglassene kan deles. Derfor rundes mængden af tebentafusp og ipilimumab + nivolumab i modellen op til nærmest mulige styrke. Dosis, intensiteter og frekvenser er angivet i Tabel 11.

Tabel 11. Lægemiddeldoser anvendt i analysen

Medicin	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Deling af hætteglas
Tebentafusp	20 µg C1D1; 30 µg C1D8; 68 µg C1D15 og efterfølgende doser	92 % baseret på IMCgp100-202	Hver uge: Dag 1, 8 og 15 i en 21-dages cyklus (15-20 minutters administrationstid)	Nej
Ipi/nivo	Ipilimumab: 3 mg/kg administreret IV.		Ipilimumab: Hver 3. uge i alt 4 doser	Nej



Medicin	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Deling af hætteglas
			(90 minutters administrationstid)	
	Nivolumab: 1 mg/kg administreret IV ved dosis 1-4, og 6 mg/kg ved efterfølgende doser.	100 % baseret på ansøgers antagelse	Nivolumab: Hver 3. uge i alt 4 doser og efterfølgende doser gives hver 4. uge. (60 minutters administrationstid)	Nej

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger. Medicinerådet vurderer, at lægemiddelomkostninger har væsentlig betydning for resultatet. Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12.

Tabel 12. Lægemiddelomkostninger anvendt i ansøgers analyse

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

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har opdateret administrationsomkostningerne således at disse afspejler Medicinerådets vurdering i forbindelse med den oprindelige vurdering af tebentafusp, derfor gennemgås ikke i nærmere detalje de enkelte omkostningsselementer.

For tebentafusp medregnes omkostninger til administration af humant albumin, jf. produktresuméet for tebentafusp samt omkostninger til forudgående HLA-A*02:01-test til afklaring af, hvorvidt patienten er HLA-A*02:01-positiv, se Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers omkostninger til HLA-A*02:01-test ifm. tebentafusp-behandling

Test	Omkostning (DKK)	Kilde
HLA-A*02:01-test	5.645,0	Rigshospitalets labportal NPU26753 [18]
Andel af patienter, som forventes at teste positiv (%)	47 %	Allele Frequency Net Database [19]



Test	Omkostning (DKK)	Kilde
Justeret omkostning til HLA-A*02:01-tests anvendt i modellen	12.010,6	Justeret for andelen af patienter, der tester negativ

Tabel 14 afspejler ansøgers administrationsomkostninger for tebentafusp og ipilimumab + nivolumab.

Tabel 14. Ansøgers valg af administrationsydelser til tebentafusp og ipilimumab + nivolumab

Ydelse	Enhedsomk., DKK	Kilde
Administration af ipilimumab + nivolumab og tebentafusp	1.085,0	DRG 2025: 02MA01, Øvrige indlæggelser eller besøg ved øjenssygdomme [20]
Indlæggelse på sygehus ved tebentafusp	2.404,0	DRG 2025: 02MA01, Øvrige indlæggelser eller besøg ved øjenssygdomme [20]
Human albumin 20 %, 100 ml hætteglas		Amgro

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har opdateret monitoreringsomkostningerne således at disse afspejler Medicinerådets vurdering i forbindelse med den oprindelige vurdering af tebentafusp, derfor gennemgås ikke i nærmere detalje de enkelte omkostningselementer. En præcis opgørelse af de enkelte monitoreringsomkostninger anvendt i analysen kan ses i bilagenes afsnit 9.1.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af monitoreringsomkostninger, og disse er præsenteret i aggregeret format i Tabel 15. Omkostninger til monitorering har minimal betydning for resultatet.

Tabel 15. Vægtet gennemsnitlig hospitalsomkostning per helbredstilstand anvendt i modellen

Helbredstilstand	Omkostninger (DKK)
Progressionsfri (ugentligt omk./cyklus)	1.335,7
Ved progression (engangsomkostning)	1.958,0
Post-progression (engangsomkostning)	10.615,8



3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har opdateret bivirkningsomkostningerne jf. Medicinrådets tidligere vurdering af tebentafusp. Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis tebentafusp og ipilimumab + nivolumab. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra IMCgp100-202 og GEM1402-studiet med incidens >3 % og opgør bivirkningsomkostninger på ambulante samt indlæggelseskrævende besøg, se evt. afsnit 2.4.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. I Tabel 16 ses den vægtede gennemsnitlige omkostning for hhv. endokrine bivirkninger og andre bivirkninger. Den fulde opgørelse af omkostninger og frekvenser fremgår af afsnit 5.2.

Tabel 16. Vægtet gennemsnitlig bivirkningsomkostning pr. hændelse anvendt i analysen.

	Tebentafusp	Ipi/nivo
Endokrine lidelser	0 DKK	447,5 DKK
Andre bivirkninger	1.404,8 DKK	6.668,5 DKK

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger, da disse stemmer overens med Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostningernes relevans ifm. tidligere vurdering af tebentafusp. Bivirkningsomkostningerne har samlet set begrænset betydning for analysens resultat.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har opdateret fordelingen af efterfølgende behandling jf. Medicinrådets tidligere vurdering af tebentafusp, se Tabel 17.

Tabel 17. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Tebentafusp [%]	Ipilimumab + nivolumab	Gennemsnitlig behandlingsvarighed [tidsenhed]	Relativ dosisintensitet
Ipilimumab + nivolumab	67 %	0 %	Ipilimumab: Hver 3. uge i 4 doser. Nivolumab: Hver 3. uge i 4 doser, herefter hver 2. uge i op til 7 doser.	100 %
Best supportive care	33 %	100 %	-	100 %

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af efterfølgende behandling.



3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere, men anvender disse i scenarieanalyserne. En præcis opgørelse over ansøgers omkostninger, frekvenser og kontaktdage kan ses i afsnit 5.3.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger i modellen. De vægtede patientomkostninger anvendt i modellen fremgår af Tabel 18, Tabel 19 og Tabel 20.

Tabel 18. Vægtede gennemsnitlige omkostninger til efterfølgende behandling

	Tebentafusp [DKK]	Ipi/nivo [DKK]
Ipilimumab + nivolumab	5.269,5	0
Vægtet gennemsnitlig omkostning	3.513,2	0

Tabel 19. Patientomkostninger ifm. sygdomshåndtering

Helbredsstadier	Omkostninger [DKK]
Før progression (ugentlig omkostning)	426,5
Ved progression (engangsomkostning)	1.905,5
Efter progression (BSC) (engangsomkostning)	11.693,9

Tabel 20. Patientomkostninger ifm. bivirkningshåndtering

Bivirkning	Tebentafusp [DKK]	Ipi/nivo [DKK]
Endokrin sygdom	0	92,1
Andre bivirkninger	601,0	6.229,4

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget to ændringer til ansøgers analyse, da ansøger har leveret en model der er tilpasset Medicinrådets oprindelige vurdering af tebentafusp. Ændringen ses i Tabel 21.

**Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrate	2,5 % år 2-34 3,5 % år 35+	3,5 % fra år 2	Afsnit 3.1
Referencegruppe for effekttestimering af OS-data	ATT (tebentafusp)	ATT (tebentafusp) og ATC (ipilimumab + nivolumab) som to ligeværdige scenarier for OS-ekstrapolering	Afsnit 3

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarie med tebentafusp som referencegruppe for effektvurdering

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af tebentafusp til 1,1 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED]. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 3,7 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 3,2 mio. DKK pr. vunden QALY. Resultaterne fra Medicinrådets analyse er vist i Tabel 22.

Tabel 22. Resultat af Medicinrådets scenarie med tebentafusp som referencegruppe for effektvurdering, diskonterede tal

	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	71.977	13.916	58.061
Monitorering	69.228	54.746	14.482
Bivirkningsomkostninger	1.405	7.422	-6.017
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	68.128	40.726	27.402
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,7	1,4	1,3
Totale QALY	2,2	1,1	1,1

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)**Beregnet med AIP: 2.825.595 kr.**



	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 3.279.550 kr.	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

3.6.2 Resultat af Medicinrådets scenarie med ipilimumab + nivolumab som referencegruppe for effektivurdering

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af tebentafusp til 0,7 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED]. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 3,6 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 5,5 mio. DKK pr. vunden QALY. Resultaterne fra Medicinrådets analyse er vist i Tabel 22.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Tebentafusp, DKK	Ipilimumab + nivolumab, DKK	Forskel, DKK
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	71.986	14.526	57.460
Monitorering	69.237	56.526	12.711
Bivirkningsomkostninger	1.405	7.442	-6.037
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	68.136	41.540	26.597
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,8	2,0	0,8
Totale QALY	2,3	1,6	0,7

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 4.712.630 kr.
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 5.530.613 kr.
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]



3.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er ikke følsomme overfor ændringer i valg af funktion til fremskrivning af OS, som beskrevet i afsnit 2.4.3, samt overfor ændringer i tilgang til estimering af nytteværdier som beskrevet i afsnit 3.3.1. Derfor indgår disse følsomhedsanalyser ikke i Tabel 24 og Tabel 25. Behandling med tebentafusp ud over progression var tilladt i studiet, men det vil ikke nødvendigvis være klinisk praksis i alle situationer. Derfor har Medicinrådet valgt at undersøge behandlingsstop ved sygdomsprogression som en relevant følsomhedsanalyse. Følsomhedsanalysen påvirker imidlertid kun omkostningssiden, hvilket betyder, at effekten der antages af tebentafusp efter progression ikke er reduceret. Derfor bør følsomhedsanalysen tolkes med forsigtighed, idet der er en risiko for, at forskellen i ICER fra scenarieanalysernes hovedresultater overestimeres.



Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser, for scenariet med tebentafusp som referencegruppe for effektestimering, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			1,1		
Behandlingstid	Behandling med tebentafusp er ikke tilladt efter progression	Klinisk plausibelt at behandling i visse tilfælde vil ophøre ved progression.	1,1		

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser, for scenariet med ipilimumab + nivolumab som referencegruppe for effektestimering, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			0,7		
Behandlingstid	Behandling med tebentafusp er ikke tilladt efter progression	Klinisk plausibelt at behandling i visse tilfælde vil ophøre ved progression.	0,7		

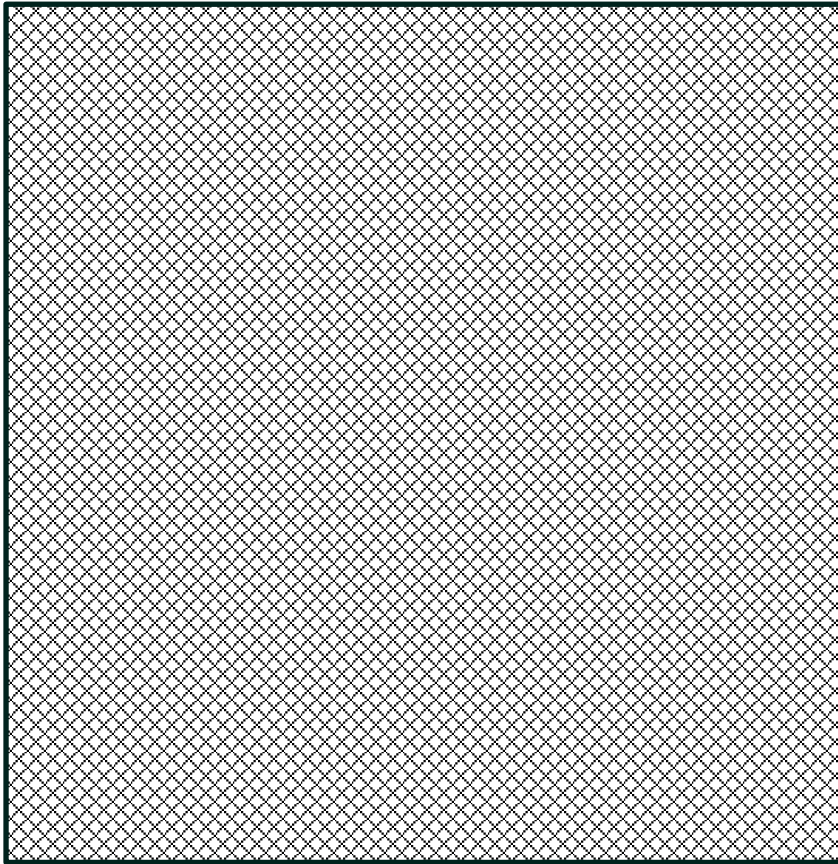


Probabilistisk følsomhedsanalyse

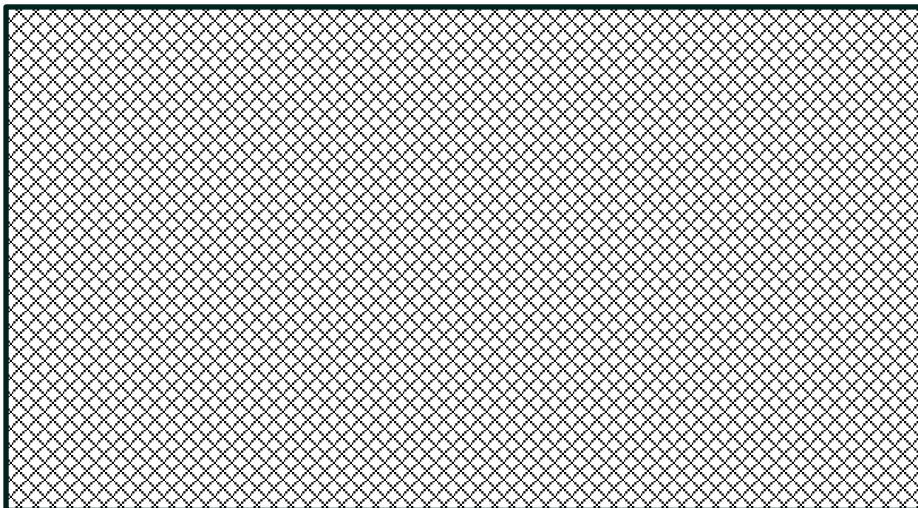
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre:

- Alder
- Kropsvægt og BSA
- Stadiafhængige nytteværdier
- Omkostninger (fraset lægemiddelomkostninger)
- Fordeling af efterfølgende behandling

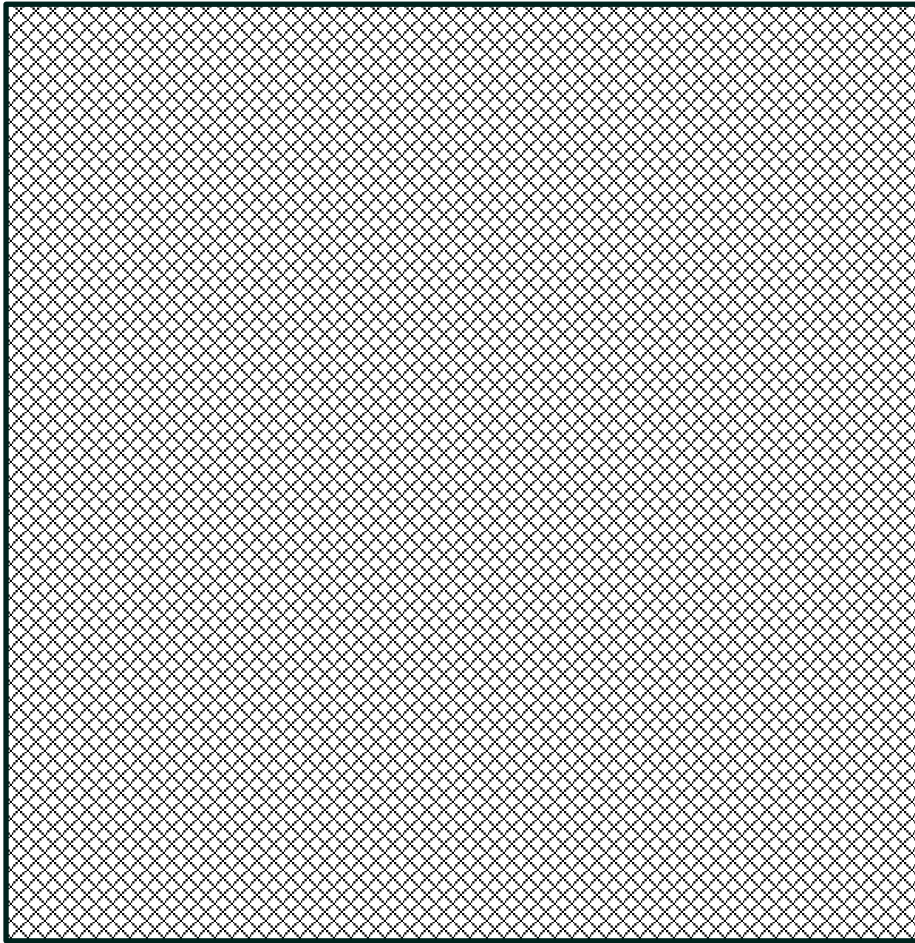
Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets to scenarier fremgår af Figur 12, Figur 14. Figur 13 og Figur 15 præsenterer sandsynligheden for, at tebentafusp vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



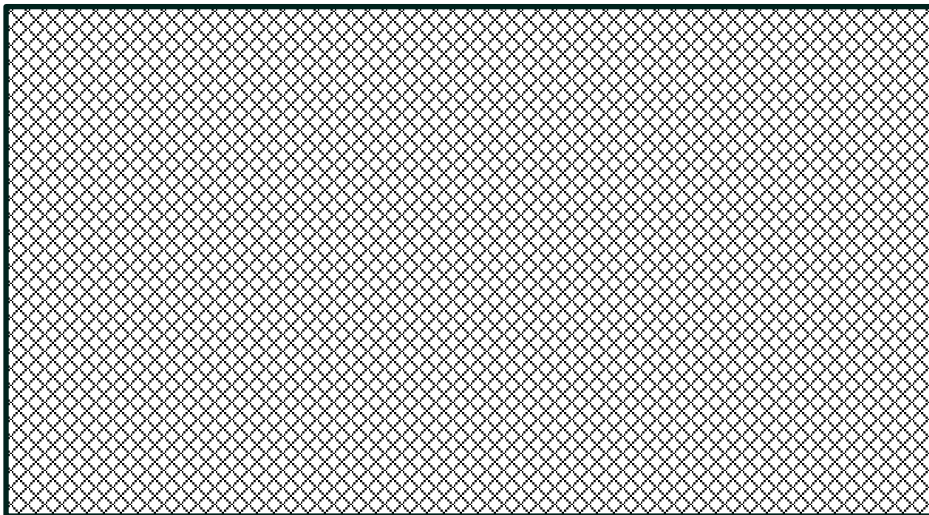
Figur 12. Cost effectiveness scatterplot i scenariet hvor tebentafusp er referencegruppe for estimeringen af effekt af OS



Figur 13. Cost effectiveness acceptability curve i scenariet hvor tebentafusp er referencegruppe for estimeringen af effekt af OS



Figur 14. Cost effectiveness scatterplot i scenariet hvor ipilimumab + nivolumab er referencegruppe for estimeringen af effekt af OS



Figur 15. Cost effectiveness acceptability curve i scenariet hvor ipilimumab + nivolumab er referencegruppe for estimeringen af effekt af OS



Resultatet i Figur 12 og Figur 14 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med scenariet hvori ipilimumab + nivolumab er referencegruppe for estimering af OS. I scenariet ses det, at især parametre som påvirker QALY-gevinsten har betydning for resultatet.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som f.eks. at scenarierne ændrer på OS-estimaterne, men ikke på PFS. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger vurderer at der er ca. 75 incidente patienter hvert år, på baggrund af data fra DAMMED. Heraf har ca. 50 % metastatisk sygdom, svarende til 37-38 patienter. Af de 37-38 vil ca. halvdelen teste positiv ved en HLA-A*02:01 blodprøve, svarende til 18-19 patienter med metastatisk og HLA-A*02:01-positiv mUM. Af disse har Medicinrådet tidligere vurderet, at ca. 10 patienter heraf reelt vil være fitte til at modtage behandling med tebentafusp, ved en anbefaling om ibrugtagning.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at ansøgers vurdering af antal patienter pr. år er retvisende for behandling med tebentafusp til den pågældende indikation, se evt. Tabel 26.

Tabel 26. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tebentafusp*	19	9	10	10	10
Ipi/nivo	28	11	10	10	10
Anbefales ikke					
Tebentafusp	0	0	0	0	0
Ipi/nivo	47	20	20	20	20

*I år 1 beregnes antallet af patienter med metastatisk uvealt melanom (incidens + prævalens) til 47. Dette tal multipliceres med andelen af patienter, der tester HLA-A*02:01-positive, samt den forventede markedsandel for tebentafusp, hvilket resulterer i 19 patienter.



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

4.2.1 Resultat af budgetkonsekvensanalyse, hvor tebentafusp er referencegruppe for effektestimering

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af tebentafusp vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Tabel 27. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i scenariet med tebentafusp som referencegruppe, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2 Resultat af budgetkonsekvensanalyse, hvor ipilimumab + nivolumab er referencegruppe for effektestimering

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af tebentafusp vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom, version 1.0 [internet]. 2023 mar. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/tebentafusp-kimmtrak-uvealt-metastatisk-melanom>
2. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé: KIMMTRAK. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_da.pdf
3. Bol, Ellebaek, Hoejberg, Bagger, Larsen, Klausen, et al. Real-World Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers*. 2019;11(10):1489–1489.
4. Cancer.dk. Modernmærkekæft i årehinden. 2025; Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/kraeft-i-oejet/modermaerkekraeft-i-oejet/i-aarehinden/>
5. Dansk Melanom Gruppe (DMG). Onkologisk behandling af okulært melanom. Kliniske retningslinjer i kræft. 2020;0–15.
6. 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.
7. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain J-F, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2256–66.
8. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(6):586–98.
9. Piulats JM, Watkins C, Costa-García M, Del Carpio L, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis. *Annals of Oncology*. 2024;35(3):317–26.
10. Annual report 2021 DAMMED.
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. tebentafusp til behandling af metastatisk uvealt melanom, version 1.0, 2023 [internet]. 2023 mar. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/tebentafusp-kimmtrak-uvealt-metastatisk-melanom>
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228–47.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. modermærkekræft og non-melanom hudkræft

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



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.1	25. marts 2026	Anbefalingen blev revurderet på baggrund af ny pris på rådsmødet den 25. marts 2026. Rådet fandt ikke anledning til at ændre anbefalingen.
2.0	19. november 2025	Ny pris og nye data for OS samt individuelle patientdata, herunder opdateret sundhedsøkonomisk model.
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Monitoreringsomkostninger for hvert helbredsstadie

Tabel 29. Disease management costs (pre-progression) used in the model

Activity	Frequency*	Unit cost [DKK]	DRG code	Reference
Medical consultations				
Hospital-based medical oncology consultation	1	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Hospital-based oncology nurse visit	1	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Examinations				
Whole-body CT	0.33	2,701.00	30PR06 CT scanning, kompliceret	DRG 2025 [70]
PET-CT scan	0.33	2,701.00	30PR06 CT scanning, kompliceret	DRG 2025 [70]
Liver MRI	0.03	2,603.00	30PR02 MR scanning, kompliceret	DRG 2025 [70]
Complete metabolic panel	2	247.00	Rigshospitalets labportal. Full overview of the included tests is provided in Appendix K	Rigshospitalets labportal [71]

*monthly resource use

Tabel 30. Disease management costs (at progression) used in the model

Activity	Frequency*	Unit cost [DKK]	DRG code	Reference
Medical consultations				
Hospital-based medical oncology consultation	1	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Hospitalizations				
Inpatient stay (oncology/general ward)	0.2	1,085.00	02MA01 Øvrige kontakter ved øjensydomme	DRG 2025 [70]
Examinations				
Whole-body CT	0.05	2,701.00	30PR06 CT scanning, kompliceret	DRG 2025 [70]
Complete blood count	1	191.00	Rigshospitalets labportal. Full overview of the included tests is provided in Appendix K	Rigshospitalets labportal [71]
Complete metabolic panel	1	247.00	Rigshospitalets labportal. Full overview of the included tests is provided in Appendix K	Rigshospitalets labportal [71]

*monthly resource use



Tabel 31. Disease management costs (post-progression) used in the model

Activity	Frequency*	Unit cost [DKK]	DRG code	Reference
Medical consultations				
Hospital-based medical oncology consultation	0.67	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Hospital-based oncology nurse visit	0.2	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Psychology specialist consultation	0.05	2,168.00	Ambulant psykiatritakst 2025	Psykiatritakst 2025 [70]
Surgeon consultation	0.01	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Ophthalmic surgeon consultation	0.33	1,494.00	23MA04 Kontrolundersøgelse	DRG 2025 [70]
Hospitalizations				
Inpatient stay (oncology/general ward)	0.5	1,085.00	02MA01 Øvrige kontakter ved øjensygdomme	DRG 2025 [70]
Emergency department visit	0.05	1,085.00	02MA01 Øvrige kontakter ved øjensygdomme	DRG 2025 [70]
Day hospital visit (out-patient clinic)	0.13	1,085.00	02MA01 Øvrige kontakter ved øjensygdomme	DRG 2025 [70]
*monthly resource use				

8.2 Omkostninger til bivirkningshåndtering

Tabel 32. Cost associated with management of adverse events (inpatient)

	Inpatient setting	DRG code	Unit cost/DRG tariff (DKK) [70]
Rash	5%	09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bi-diag.	21,118.00
Rash maculo-papular	5%	09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bi-diag.	21,118.00
Pruritus	5%	09MA03 Lettere eller moderat hudsygdom, u. kompl. Bi-diag.	21,118.00
Hypotension	50%	05MA08 Andre hjertesygdomme	2,240.00
Fatigue	10%	23MA03 Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5,271.00
Pyrexia	10%	21MA03 Komplikationer ved behandling, u. kompl. bidiag.	31,708.00
Liver toxicity/liver-related events	10%	07MA06 Akut infektiøs eller toksisk leversygdom	46,506.00
Hepatitis	30%	07MA06 Akut infektiøs eller toksisk leversygdom	46,506.00



	Inpatient setting	DRG code	Unit cost/DRG tariff (DKK) [70]
Diarrhea	50%	06MA11 Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.	4,977.00
Guillain-Barré syndrome	100%	01MA03 Infektion i nervesystemet ekskl. virus meningitis	75,620.00

Tabel 33. Cost associated with management of adverse events (outpatient)

	Outpatient setting	DRG code	Unit cost/DRG tariff (DKK) [70]
Rash	95%	09MA98 MDC09 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1,578.00
Rash maculo-papular	95%	09MA98 MDC09 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1,578.00
Pruritus	95%	09MA98 MDC09 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1,578.00
Hypertension	100%	07MA98 MDC07 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2,072.00
Hypotension	50%	07MA98 MDC07 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2,072.00
Fatigue	90%	23MA03 Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.	5,271.00
Pyrexia	90%	21MA98 MDC21 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1,753.00
Hyperbilirubinaemia	100%	07MA98 MDC07 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2,072.00
Liver toxicity/liver-related events	90%	07MA98 MDC07 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2,072.00
Hepatitis	70%	07MA98 MDC07 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2,072.00
Diarrhea	50%	06MA11 Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.	4,977.00
Hypothyroidism	100%	10MA01 Struma og stofskiftesygdomme	1,790.00
Thyroiditis	100%	10MA01 Struma og stofskiftesygdomme	1,790.00



8.3 Patientomkostninger ifm. lægemiddeladministration samt sygdoms- og bivirkningshåndtering

Tabel 34. Patient cost used in the model: Drug administration

Activity	Unit cost, DKK	Time spent	Total cost‡	Source
Patient time cost	3.13	1 min	-	DMC's catalogue of unit costs [72].
Transportation cost				
Patient transportation costs*	140.00	Per hospital visit (in- and outpa- tient)	-	DMC's catalogue of unit costs [72].
Patient time spent on transportation to and from hospital	134.29	43 min†	-	DMC's catalogue of unit costs. [72]
Diagnostic and test				
HLA-A*02:01 test (tebentafusp)	16.92	5 min	-	Assumption
Treatment and monitoring				
Infusion with tebentafusp	59.21	15-20 min	344.21	IMCgp100-202 [13]
Monitoring dose 1-3	4,872.00	1,440 min	-	SmPC, tebentafusp [1]
Monitoring dose 4-11	203.00	60 min	-	SmPC, tebentafusp [1]
Monitoring dose 12+	101.50	30 min	-	SmPC, tebentafusp [1]
Infusion with ipi/nivo, week 0-12	609.00	90 min	894.00	GEM-1402 [11]
Infusion with ipi/nivo, week 12+	304.50	60 min	589.50	GEM-1402 [11]
*Costs for transportation to and from the hospital for treatment, based on the DMC assumption of 40 km distance to and from hospital. †The average time spent on transportation to and from the hospital is based on an assumed average speed of 56 km/t.‡Includes the cost of transportation DKK 140 and the cost of time spent in transportation DKK 134.29.				

Tabel 35. Patient cost used in the model: Medical services

Activity	Unit cost, DKK	Time spent	Total cost*	Source
Medial consultations				
Hospital-based medical oncology consultation	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Hospital-based oncology nurse visit	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Psychology specialist consultation	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Surgeon consultation	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Ophthalmic surgeon consultation	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Hospitalizations				
Inpatient stay (oncology/general ward)	4,512.00	1440 min	4,786.29	Assumption†



Activity	Unit cost, DKK	Time spent	Total cost*	Source
Emergency department visit	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Day hospital visit (out-patient clinic)	94.00	30 min	368.29	Assumption†
Examinations				
Whole-body CT	188.00	60 min	462.29	Rigshospitalet [73]
PET-CT scan	376.00	120 min	650.29	Kræftens bekæmpelse [74]
Liver MRI	470.00	150 min	744.29	Hvidovre Hospital [75]
Complete blood count	15.67	5 min	289.95	Assumption†
Complete metabolic panel	15.67	5 min	289.95	Assumption†
*It also includes the cost of transportation DKK 140 and the cost of time spent in transportation DKK 134.29.				
†These assumptions were previously accepted by the DMC in the initial assessment of tebentafusp [7].				

Tabel 36. Patient cost used in the model: Adverse events

Adverse events	Admission days	Patient time cost, DKK	Total cost*, DKK
Outpatient costs†	-	94.00	386.29
Inpatient costs			
Rash	4	18,048.00	18,322.29
Rash maculo-papular	4	18,048.00	18,322.29
Pruritus	4	18,048.00	18,322.29
Fatigue	1	4,512.00	4,786.29
Pyrexia	6	27,072.00	27,346.29
Hypotension	1	4,512.00	4,786.29
Liver toxicity/liver-related events	12	54,144.00	54,410.29
Hepatitis	12	54,144.00	54,410.29
Diarrhea	1	4,512.00	4,786.29
Guillain-Barré syndrome	20	90,240.00	90,514.29
Hypothyroidism	1	4,512.00	4,786.29
Thyroiditis	1	4,512.00	4,786.29
*It also includes the cost of transportation DKK 140 and the cost of time spent in transportation DKK 134.29			
†Applicable to all AEs			

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk