

Tebentafuspi silmän suonikalvoston melanooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
11/2022

Tebentafuspi silmän suonikalvoston melanooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 11/2022

Julkaisuajankohta elokuu/2022
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2022

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-41-8
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7135 (painettu, poista, jos ei
paineta)
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Tuomas Oravilahti

FT, OTM, proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Grönholm

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Antti Hyvärinen

VTM, MMT
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Marko Lamminsalo

Proviisori, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Elina Rantala

LT, silmätautien erikoislääkäri
Tutkija
Helsingin yliopisto
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Liisa Pyökkänen

LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Yliääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	8
1 Arvioinnin tavoite	10
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	11
2.1 Silmän suonikalvoston melanooma	11
2.2 Hoitovaihtoehdot levinneen suonikalvoston melanooman hoidossa	12
2.3 Tebentafuspi	12
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	13
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	14
3.1 Tebentafuspin vaikutuksia koskevat tutkimukset	14
3.2 Tebentafuspihoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	17
3.2.1 Elossaoloaika (OS)	18
3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä	19
3.2.3 Hoitovaste.....	20
3.2.4 Vasteen kesto	22
3.2.5 Taudin hallinta-aste (DCR).....	22
3.2.6 Aika vasteen saavuttamiseen	23
3.2.7 Elämänlaatu.....	23
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	23
3.4 Vertailu hoitovaihtoehtoihin	23
3.5 Turvallisuus.....	24
3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE)	27
3.5.2 Hoidon viivästymiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat	27
3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat.....	27
3.5.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	27
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	27
3.7 Pohdinta.....	28
3.7.1 Elossaoloaika.....	28
3.7.2 Hoitovaste.....	28
3.7.3 Alaryhmäanalyysit.....	29
3.7.4 Turvallisuus.....	29
4 Kustannusvaikuttavuus	30
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	30
4.1.1 Mallin rakenne	31

4.1.2	Terveysvaikutukset	31
4.1.3	Hoidon kesto.....	33
4.1.4	Mallissa huomioidut haittatapahtumat	34
4.1.5	Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	34
4.1.6	Resurssien käyttö ja kustannukset.....	35
4.2	Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	37
4.2.1	Perusanalyysin tulokset	37
4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	38
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 38	
4.4	Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi	39
4.4.1	Fimean perusanalyysin tulokset.....	39
4.4.2	Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit.....	41
4.5	Pohdinta.....	42
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	43
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	43
5.2	Arvio potilaiden lukumäärästä	44
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset	44
5.4	Budjettivaikutukset	45
5.5	Pohdinta.....	45
6	Johtopäätökset	46
	Lähteet	47
	Liitteet	51

Tiivistelmä

Oravilahti T, Grönholm E, Hyvärinen A, Lamminsalo M. Tebentafuspi silmän suonikalvoston melanooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2022. 68 s. ISBN 978-952-7299-41-8.

Avainsanat: Tebentafuspi, silmän suonikalvoston melanooma, uvean melanooma

Tämä arviointi käsittelee tebentafuspiä monoterapiana aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen silmän suonikalvoston melanooma. Potilaalla on oltava leukosyyttiantigeeni HLA-A*02:01, joka todetaan noin kolmanneksella potilaista. Tebentafuspi on fuusioproteiini, joka koostuu T-solureseptorista ja vasta-ainefragmentista. Tebentafuspi tunnistaa uvean melanooman kasvainsolujen pinnalla ilmentyvän peptidin ja saa T-solut tuhoamaan kasvainsoluja.

Tutkimusnäyttö tebentafuspin vaikutuksista arvioinnin käyttöaiheessa koostuu pääosin yhdestä satunnaistetusta faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa 378 potilasta satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko tebentafuspiä (n=252) tai tutkijan valitsemaa hoitoa (pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini, n=126). Tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli tebentafuspiryhmässä 21,7 kuukautta ja vertailuhoitoryhmässä 16,0 kuukautta (hasardisuhde: 0,51; 95 % LV: 0,37–0,71). Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen sai 9,1 % tebentafuspiä saaneista potilaista ja 4,8 % vertailuhoitoa saaneista potilaista. Tebentafuspihoito aiheutti selvästi enemmän ja vaikeampia haittatapahtumia kuin vertailuhoito.

Levinneen silmän suonikalvoston melanooman hoitoon ei ole vakiintunutta hoitoa. Suomessa taudin hoitoon käytetään usein TOL-hoitoa (temotsolomidi + vinkristiini + lomustiini), temotsolomidia tai dakarbatsiinia. Tutkimuksen vertailuhoito oli eri kuin Suomessa yleisesti käytössä olevat hoidot. Tuloksia voidaan kuitenkin pitää suuntaa antavana arviona tebentafuspin vaikutuksista myös Suomessa usein käytettyihin hoitoihin verrattuna.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 304 000 €/QALY. Fimean perusanalyysissä tulos oli 541 000 €/QALY. Ero johtuu pääosin siitä, että Fimea ei pitänyt uskottavana myyntiluvan haltijan tapaa mallintaa kokonaisuudessaan.

Fimean arvio vuosittaisesta budjettivaikutuksesta 11 potilaalle on 6,5 miljoonaa euroa, kun oletetaan, että kaikki uudet potilaat siirtyisivät käyttämään tebentafuspiä. Arviointiin liittyy epävarmuutta erityisesti vertailuhoitojen osalta ja jonkin verran potilasmääräarvion osalta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Oravilahti T, Grönholm E, Hyvärinen A, Lamminsalo M. Tebentafusp i vården av melanom i ögats åderhinna. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 11/2022. 68 s. ISBN 978-952-7299-41-8.

Nyckelord: Tebentafusp, melanom i ögats åderhinna, uveal melanom

Denna utvärdering gäller tebentafusp som monoterapi hos vuxenpatienter med melanom i ögats åderhinna som inte lämpar sig för operation eller är metastatisk. Patienten bör ha leukocytantigenen HLA-A*02:01 som konstateras hos var tredje patient. Tebentafusp är ett fusionsprotein som består av T-cellreceptorer och fragment av antikroppar. Tebentafusp identifierar peptiden som framträder på ytan av tumören vid uvealt melanom och får T-cellerna att förstöra tumörcellerna.

Forskningsresultat av tebentafusps effekt enligt bedömningens indikation består i huvudsak av en slumpartad fas III i forskningen, där 378 patienter i förhållande 2:1 slumpartat erhöll endera tebentafusp (n=252) eller forskarens valda behandlingsform (pembrolitsumab, ipilimumab eller dakarbatsin, n=126). Medianen för överlevnadstid i forskningen var i gruppen för tebentafusp 21,7 månader och i gruppen för referensbehandling 16,0 månader (hasardförhållande: 0,51; 95 % CI: 0,37–0,71). Fullständigt eller partiellt behandlingssvar fick 9,1 % av patienterna som hade fått tebentafusp och 4,8 % av patienterna som hade fått referensbehandling. Tebentafuspbehandlingen orsakade klart flera och svårare biverkningar än referensbehandlingen.

Behandlingen av spritt melanom i ögats åderhinna har ingen etablerad behandlingsform. I Finland använder man ofta TOL-behandlingsform (temotsolomid + vinkristin + lomustin), temotsolomid eller dakarbatsin som behandlingsform för sjukdomen. Forskningens referensbehandling avvek mot de behandlingsformer som man i allmänhet använder i Finland. Resultaten kan i varje fall ses som ett riktgivande värde på tebentafusps effekter jämfört med ofta använda behandlingsformer i Finland.

Enligt analysen från innehavaren av försäljningstillstånd var det inkrementaliska förhållandet av kostnadseffekten 304 000 €/QALY. I Fimeas grundanalys var resultatet 541 000 €/QALY. Skillnaden beror främst på, att Fimea inte ansåg det trovärdigt såsom innehavaren av försäljningstillståndet modellerat helhetsöverlevnadstiden.

Den årliga budgeteffekten, enligt Fimeas uppskattning, för 11 patienter är 6,5 miljoner euro, om man utgår ifrån att alla nya patienter övergår till att använda tebentafusp. Till uppskattningen kopplar man osäkerhet främst gällande referensvården och i någon mån uppskattningen gällande antalet patienter.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Oravilahti T, Grönholm E, Hyvärinen A, Lamminsalo M. Tebentafusp in the treatment of uveal melanoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 11/2022. 68 p. ISBN 978-952-7299-41-8.

Keywords: Tebentafusp, uveal melanoma

This assessment discusses tebentafusp as monotherapy for adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. The patient must have the human leukocyte antigen HLA-A*02:01, which is diagnosed in about one-third of patients. Tebentafusp is a fusion protein that consists of a T-cell receptor and an antibody fragment. Tebentafusp recognises the peptide presented on the cell surface of uveal melanoma tumour cells and activates T-cells to destroy cancer cells.

Research evidence on the effects of tebentafusp in the therapeutic indication being assessed mainly consists of one randomised phase III multi-centre study where 378 patients were randomised to receive, in the ratio of 2:1, either tebentafusp (n=252) or investigator's choice treatment (pembrolizumab, ipilimumab or dacarbazine, n=126). In the study, the median survival was 21.7 months in the tebentafusp group and 16.0 in the comparator group (hazard ratio: 0.51; 95% CI: 0.37–0.71). Complete or partial response was achieved by 9.1% of the patients who received tebentafusp and 4.8% of the patients who received comparator therapy. Tebentafusp therapy caused significantly more frequent and severe adverse events than the comparator therapy.

There is no established therapy available for the treatment of metastatic uveal melanoma. In Finland, the TOL therapy (temozolomide + vincristine + lomustine), temozolomide or dacarbazine is frequently used for the treatment of this disease. The comparator therapy in the study was different from the therapies commonly used in Finland. However, the results can also be considered as an indicative assessment of the effects of tebentafusp compared to the treatments commonly used in Finland.

In the analysis provided by the marketing authorisation holder, the incremental cost-effectiveness ratio was 304,000€/QALY. In Fimea's base case analysis, the result was 541,000€/QALY. The difference is mainly due to the fact that Fimea did not consider the marketing authorisation holder's way of modelling the overall survival credible.

Fimea's estimate of the budget impact of tebentafusp for 11 patients is EUR 6.5 million, assuming that all new patients would switch to tebentafusp. The estimate involves uncertainty with regard to comparator therapies in particular, and to a certain extent also with regard to the estimated number of patients.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DCR	Taudin hallinta-aste (disease control rate)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
HLA	Ihmisen leukosyyttiantigeeni (human leucocyte antigen)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
irPR	Osittainen vaste irRECIST-kriteeristön mukaan
irSD	Stabiili tauti irRECIST-kriteeristön mukaan
irRECIST	immunologisille hoidoille tarkoitettu RECIST-kriteeristö
LV	Luottamusväli
LYG	Lisäelinvuosi (life years gained)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate) [CR+PR]
OR	Vetosuhde (odds ratio)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD	Etenevä tauti (progressive disease)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)

RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövässä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SD	Stabiili tauti (stable disease)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
SIRT	Maksan radioembolisatiohoito (Selective internal radiation therapy)
TCR	T-solureseptori (T-cell receptor)
TOL	Temotsolomidin, vinkristiinin ja lomustiinin yhdistelmähoito
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää tebentafuspin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia silmän suonikalvoston melanooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	HLA-A*02:01 positiiviset aikuispotilaat, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen silmän suonikalvoston melanooma (uveal melanoma)
Arvioitava lääkehoito	Tebentafuspi
Vertailuhoito	Temotsolomidi + vinkristiini+ lomustiini Dakarbatsiini / Temotsolomidi
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Hoitovaste Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Budjettivaikutukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Silmän suonikalvoston melanooma

Suonikalvoston eli uvean melanooma on aikuisten yleisin silmäsyöpä (1). Siihen luetaan värikalvon, sädekehän ja suonikalvon melanoomat. Tautiin sairastuu vuosittain maailmassa noin 7 000 ja Suomessa 65 potilasta (1,2). Ilmaantuvuus (0,1–8,6 tapausta per miljoona) vaihtelee huomattavasti iän ja maantieteellisen sijainnin suhteen (2,3). Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa on havaittu ilmaantuvuuden kasvavan siirryttäessä etelästä pohjoiseen ilmaantuvuuden ollen suurinta Pohjoismaissa (2,4). Tässä arvioinnissa käsiteltävä tebentafuspinin monoterapia on kohdennettu HLA-A*02:01-alleeliin, jota esiintyy noin neljänneksellä eurooppalaisessa ja yhdysvaltalaisessa väestössä ja Suomessa noin kolmanneksella (5).

Suonikalvoston melanooman metastasoituminen tapahtuu lähes yksinomaan veriteitse ja ensisijaisesti maksaan (yli 90 % tapauksista) (1,6,7). Tyypillisesti suonikalvoston melanooma metastasoituu varhain mutta kasvaa hitaasti. Laskelmien mukaan ne metastasoivat jopa neljä vuotta ennen emokasvaimen löytymistä (8).

Suonikalvoston melanooman kymmenen vuoden elossaolo-osuus on noin 57 % (9). Levinnyttä suonikalvoston melanoomaa sairastavien potilaiden elossaoloajan mediaani on 13 kuukautta (10,11), ja vastaavat kolmen ja viiden vuoden elossaolo-osuudet ovat noin 13 % ja 2 % (6,12).¹

Suonikalvoston melanooman pahanlaatuisuutta ja sopivia täsmähoitomahdollisuuksia on pyritty selvittämään kasvaimen histopatologisen profiilin avulla. Hiljattain on todettu, että BAP1-geenivirhe lyhentää elinaikaa ja SF3B1-geenivirhe pidentää sitä (13). Lisäksi on joitain viitteitä siitä, että harvinainen MBD4-mutaatio saattaa ennustaa vastetta immuunivasteen vapauttajille (PD-1/PD-L1/CTLA-4-inhibiittorit).(14–17) Kun etäpesäkkeitä epäillään, pyritään leviäminen varmistamaan histologisesti karkeaneulanäytteellä varsinkin, jos suunnitellaan aktiivihoidon. Näyte palvelee myös molekyyli-genetiikkaa mahdollisia uusia täsmälääkkeitä ajatellen.

¹Elossaoloaikaa ennustavan luokittelun voi tehdä laskurilla osoitteessa <http://www.prognomics.org/huhwf.aspx>.

2.2 Hoitovaihtoehdot levinneen suonikalvoston melanooman hoidossa

Levinneen suonikalvoston melanooman hoidosta ei ole julkaistu yhtenäisiä kansallisia tai kansainvälisiä suosituksia (6). Eri maat ja erikoisalajärjestöt ovat laatineet ohjeistuksia (mm. Kanada (18), Ranska (19), Iso-Britannia (20), Skotlanti (21) ja Yhdysvallat (22–24)), mutta niiden tutkimusmenetelmien laatu ja sovellettavuus kliiniseen työhön on arvioitu puutteelliseksi (25). Suomessa kansallista hoitosuositusta ei ole: emokasvaimen hoito on keskitetty Helsingin yliopistolliseen sairaalaan, mutta levinneen suonikalvoston melanooman hoitoa ei ole keskitetty (1).

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat **taulukossa 1** esitetyt hoidot Fimean kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen perustuen:

- Temotsolomidin, vinkristiinin ja lomustiinin yhdistelmähoito (TOL-hoito)
- Temotsolomidi (tai dakarbatsiini) monoterapiana

Suonikalvoston melanoomat poikkeavat kasvaingenetiikan ja lääkeherkkyyden suhteen limakalvojen ja ihon melanoomista (6). Eloassaoloaika ei ole osoittautunut pidemmäksi millään uudella hoitomuodolla, mukaan lukien immunoterapiat ja maksan radioembolisaatio (SIRT), verrattuna tavanomaiseen solunsalpaajahoitoon (11). Tebentafuspi ei ollut mukana meta-analyyseissä. Tuoreessa väitöskirjassa on todettu, että (kirurgiaa lukuun ottamatta) suomalaisten aktiivisesti hoidettujen potilaiden mediaani kokonaiselossaoloaika levinneisyysluokassa IVa vastasi oireenmukaisesti hoidettujen potilaiden elossaoloaikaa (26–28). Eloassaoloaika siis pidentää etäpesäkkeen kirurginen poisto, mutta se soveltuu vain harvoille potilaille, joiden etäpesäke on yksittäinen tai tauti muuten paikallinen (11,29). SIRT:ä käytetään nykyään Suomessa, jos maksaetäpesäkkeet eivät ole poistettavissa ja potilas soveltuu siihen muuten (1,30). Jos tauti ei rajoitu maksaan, vaan etäpesäkkeitä on maksan ulkopuolella tai potilas ei muutoin sovellu SIRT-hoitoihin, lääkehoitona Suomessa useimmiten käytetään temotsolomidia tai siihen pohjautuvia hoitoja, potilaat pyritään saamaan mukaan lääketutkimukseen tai valitaan oireenmukainen hoito. Liitännäishoidoista ei ole todettu hyötyä (6).

2.3 Tebentafuspi

Tebentafuspi on bispesifinen fuusioproteiini, joka koostuu T-solureseptorista (TCR; kohdistuva domeeni) yhdistettynä CD3:een kohdistuvaan vasta-ainefragmenttiin (differentiaatioklusteri 3; efektoridomeeni). TCR-pää sitoutuu suurella affiniteetilla gp100-peptidiin, jota on ihmisen leukosyyttiantigeenin A*02:01 (HLA-A*02:01) uvean melanooman kasvainsolujen pinnalla, ja efektoridomeeni sitoutuu polyklonaalisen T-solun CD3-reseptoriin. Tebentafuspiaktivoitavat polyklonaaliset T-solut vapauttavat tulehdussytokiineja ja sytolyttisiä proteiineja, mikä johtaa uvean melanooman kasvainsolujen suoraan lyysiin. (31)

Tämä arviointi käsittelee tebentafuspia monoterapiana ihmisen leukosyyttiantigeeni HLA-A*02:01-positiivisille aikuispotilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen uvean melanooma. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan tälle käyttöaiheelle huhtikuussa 2022. Toistaiseksi tebentafuspilla ei ole muita käyttöaiheita.

Valmisteyhteenvedon (31) mukainen suositeltu tebentafuspin infuusioannos on:

20 mikrogrammaa 1. päivänä
30 mikrogrammaa 8. päivänä
68 mikrogrammaa 15. päivänä
68 mikrogrammaa kerran viikossa tämän jälkeen.

Hoitoa jatketaan niin kauan, kun potilas saa siitä kliinistä hyötyä, eikä esiinny toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä (vaikea sytokiinioireyhtymä, vaikeat akuutit ihoreaktiot). Ennen tebentafuspi-infuusiota potilaalle on annettava nesteitä laskimoon kliinisen arvion ja potilaan nestetilän mukaan sytokiinioireyhtymään liittyvän hypotension vaaran minimoimiseksi. Tebentafuspihoitoa saavilla potilailla on oltava HLA-A*02:01-genotyyppi, joka on todettu validoidulla HLA-genotyypimäärityksellä. (31)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Englannissa ja Walesissa, Kanadassa, Norjassa ja Tanskassa arviointi on aloitettu. Espanjassa ja Ruotsissa arviointi on päätetty tehdä muttei ole vielä aloitettu. Muiden maiden tilanteesta ei ole tietoa.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Tebentafuspin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Tebentafuspin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla², Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (32) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö tebentafuspin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin IMCgp100-202-tutkimukseen (**taulukko 2**). Turvallisuus-osiossa on huomioitu myös faasin 1/II tutkimukset IMCgp100-102 (NCT02570308) (33) ja IMCgp100-01 (NCT03070392) (34), joita ei käsitellä tässä muuten tarkemmin.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista IMCgp100-202-tutkimuksesta (23,26).

	IMCgp100-202
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03070392 EudraCT Number: 2015-003153-18 IMCgp100-202
Potilaat	HLA-A*02:01-positiiviset aikuispotilaat, joilla on levinnyt suonikalvoston melanooma, jota ei ole aiemmin hoidettu levinneessä vaiheessa
Interventio	Tebentafuspi (n = 252)
Vertailuhoidot	Lääkärin valitsema hoito (n = 126): pembrolitsumabi (n = 103), ipilimumabi (n = 16) tai dakarbatsiini (n = 7)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Kokonaiselossaoloaika (OS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Kokonaisvasteosuus (ORR): täydellinen vaste tai osittainen vaste Vasteen kesto (DOR) Taudin hallinta-aste (DCR): täydellinen vaste, osittainen vaste tai vakaa tauti Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Elämänlaatu (EQ-5D-5L)
Seuranta-ajan mediaani (95 % LV)	Pääanalyysi 13.10.2020: 14,1 kk (12,7–15,6) Päivitetty analyysi 12.8.2021: 22,4 kk (20,7–24,0)
Lähteet	Pääanalyysi 13.10.2020: Nathan ym. 2021 (35), EPAR (32), myyntiluvan haltija Päivitetty analyysi 12.8.2021: EPAR (32)

² Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (08.04.2022) hakutermein [tebentafusp OR IMCgp100] tuotti yhteensä 30 tulosta. Näistä kaksi (33,35) käsiteli käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia, ja niistä toinen (35) faasin 3 tutkimusta.

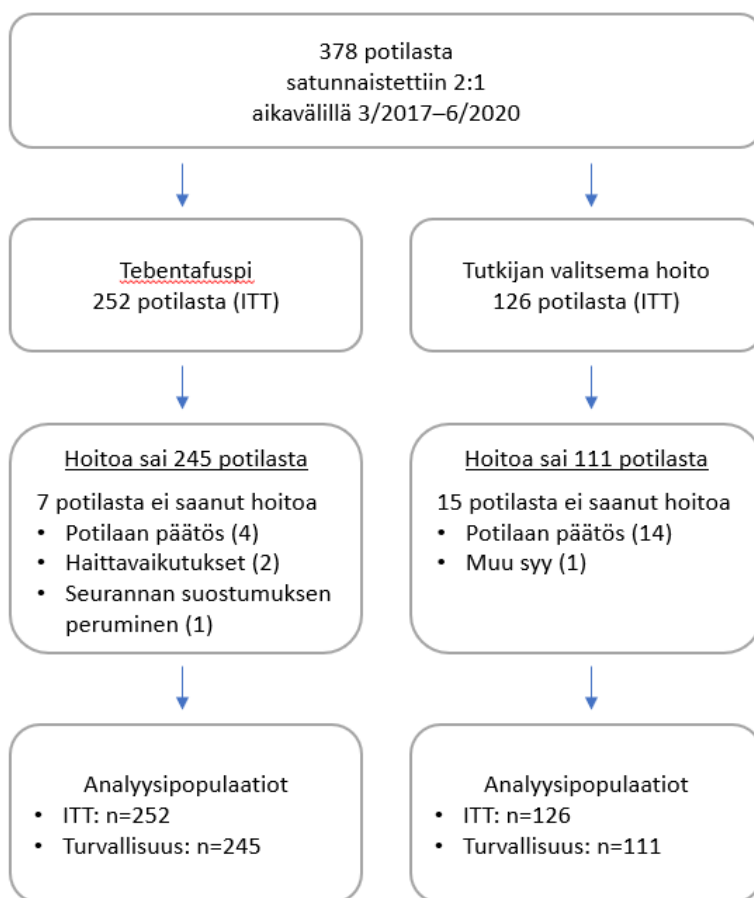
Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 378 yli 18-vuotiasta potilasta, joilla oli levinnyt suonikalvoston melanooma. Potilailla ei saanut olla aiempia systeemisiä tai maksaan kohdistettuja hoitoja levinneeseen tautiin. Suorituskykyluokan (ECOG) tuli olla 0 tai 1. Pois suljettiin sellaiset potilaat, joilla oli oireilevia keskushermoston etäpesäkkeitä, autoimmuunisairaus, jota hoidettiin glukokortikoideilla tai jos he saivat systeemistä immunosuppressiivista lääkitystä. (35)

Analyysipopulaatioiden muodostuminen tutkimuksen on esitetty **kuviossa 1**.

Yksityiskohtainen kuvaus poissulku- ja sisäänottokriteereistä on esitetty **liitteessä 2**.

Potilaiden ominaispiirteet on esitetty **liitteessä 3**.



Kuvio 1. Analyysipopulaatioiden muodostuminen IMCgp100-202-tutkimuksessa. ITT: intention to treat (hoitoaiepopulaatio) (36).

Interventio ja vertailuhoito

Tebentafuspiä annosteltiin laskimoinfuusiona 20 µg päivänä 1, 30 µg päivänä 8 ja sen jälkeen viikoittain 68 µg. Pembrolitsumabia annosteltiin 2 mg/kg (korkeintaan 200 mg/annos) tai kiinteä 200 mg annos 21 päivän sykleissä laskimoinfuusiona. Ipilimumabia annosteltiin

laskimoinfuusiona 3 mg/kg 21 päivän sykleissä korkeintaan neljästi. Dakarbatsiinia annosteltiin suonensisäisesti 1000 mg/m² 21 päivän sykleissä. Ipilimumabia lukuun ottamatta kaikkia hoitoja jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui haittoja, joita ei voitu hyväksyä, tai kunnes tutkija päätti keskeyttää hoidon tai potilas peruutti suostumuksensa. (35)

Hoidon kesto ja jatkohoidot

IMCgp100-202-tutkimuksessa tebentafuspi saaneilla hoidon keston mediaani oli 23,14 viikkoa (**taulukko 3**). Hoito kesti yli 11 kuukautta 18 %:lla potilaista. Tebentafuspi saaneista potilaista 43,3 % jatkoi hoitoa taudin etenemisen jälkeen. Vastaava osuus vertailuhoitohaarassa oli 14,3 %. (32)

Taulukko 3. Hoidon kesto IMCgp100-202-tutkimuksessa (32).

	Tebentafuspi (n = 245), n (%)
Hoidon kesto, viikkoa	
Keskiarvo (keskihajonta)	31,11 (27,18)
Mediaani (vaihteluväli)	23,14 (0,1–145,1)
Hoidon kesto	
alle 12 viikkoa	53 (21,6 %)
12–<24 viikkoa	76 (31,0 %)
24–<36	45 (18,4 %)
36–<48	27 (11,0 %)
48–<72	25 (10,2 %)
72–<96	8 (3,3 %)
≥ 96	11 (4,5 %)

Tebentafuspihaarassa 39 % sai jatkohoitona jotain immunologista hoitoa ja kemoterapiaa sai noin 10 %. Vertailuhaarassa vastaavat luvut ovat 32 % ja 13 %. Sädehoitoa sai tebentafuspihaarassa 7 % ja vertailuhaarassa 13 %.

Lopputulospäättäjät

Tutkimuksen päätulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS), joka määriteltiin aikana tutkimukseen sisään ottamisesta kuolemaan mistä tahansa syystä. Toissijaisia tulosmuuttujia olivat mm. kokonaisvasteosuus (ORR), vasteen kesto (DOR), taudin hallinta-aste (DCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja elämänlaatu. Toissijaiset tulosmuuttujat määritettiin tutkijan arvion perusteella eikä tutkimusta ollut sokkoutettu.

3.2 Tebentafuspihoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan IMCgp100-202-tutkimuksen tuloksia pääanalyysin (13.10.2020 katkaisukohta) ja päivitetyn analyysin (12.8.2021) ajankohdista. **Taulukossa 4** on yhteenveto tutkimuksen pääanalyysin tuloksista.

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä IMCgp100-202-tutkimuksen pääanalyysin (13.10.2020) tuloksista (32,35,36).

	Tebentafuspi (n = 252)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 126)
Elossaoloaika (OS)		
Kuolleiden määrä, n (%)	87 (34,5)	63 (50,0)
OS-mediaani, kuukautta ^a (95 % LV)	21,7 (18,6–28,6)	16,0 (9,7–18,4)
Hasardisuhde (HR) (95 % LV)	0,51 (0,37–0,71)	
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)		
PFS-tapahtumia, n (%)	198 (78,6)	97 (77,0)
PFS-mediaani, kuukautta (95 % LV)	3,3 (3,0–5,0)	2,9 (2,9–3,0)
Hasardisuhde (HR) (95 % LV)	0,73 (0,58–0,94)	
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto		
Kokonaisvasteisuus (ORR), n (%) (95 % LV)	23 (9,1) (5,9–13,4 %)	6 (4,8) (1,8–10,1 %)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	1 (0,4)	0
Osittainen vaste (PR), n (%)	22 (8,7)	6 (4,8)
Vasteen keston mediaani, kuukautta (95 % LV)	9,9 (5,4–)	9,7 (2,7–)
Stabiili tauti, n (%)	92 (36,5)	28 (22,2)
Progressiivinen tauti, n (%)	131 (52,0)	78 (61,9)
Taudin hallinta-aste (DCR), n (%) (95 % LV)	115 (45,6) (39,4–52,0 %)	34 (27,0) (19,5–35,6 %)
DCR, vetosuhde (OR) (95 % LV)	2,3 (1,5–3,8)	

^a Arvioitu Kaplan-Meier-menetelmällä 13.10.2020 -pääanalyysin tulosten perusteella.

3.2.1 Elossaoloaika (OS)

Elossaoloaikaa (OS) koskevia tuloksia on saatavilla pääanalyysin ajankohdasta (13.10.2020) ja päivitetystä analyysistä (12.8.2021) (**taulukko 5**). OS-mediaani tebentafuspihoitoa saaneilla oli pääanalyysissä Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna 21,7 kuukautta (95 % LV: 18,6–28,6) ja vertailuhaarassa 16,0 kuukautta (95 % LV: 9,7–18,4). Hasardisuhde oli 0,51 (95 % LV: 0,37–0,71). Päivitetyt tulokset ovat hyvin saman kaltaisia.

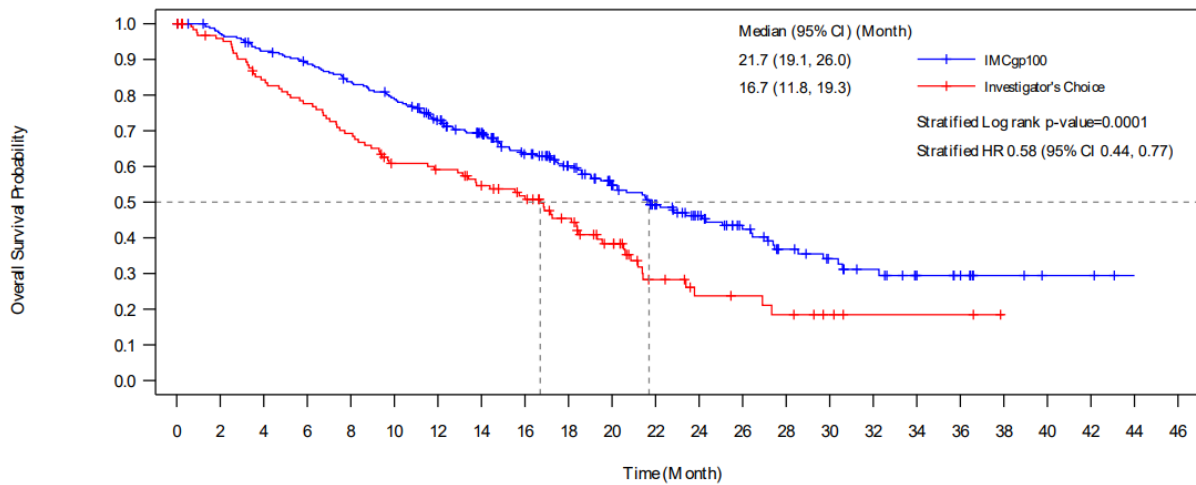
Taulukko 5. Kuolleisuutta koskevia tuloksia IMCgp100-202-tutkimuksessa (32).

	Tebentafuspi (n = 252)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 126)
Pääanalyysi (13.10.2020)		
Kuolleiden määrä, n (%)	87 (34,5)	63 (50,0)
OS-mediaani, kuukautta* (95 % LV)	21,7 (18,6–28,6)	16,0 (9,7–18,4)
Hasardisuhde (HR) (95 %:n LV)	0,51 (0,37–0,71)	
12 kuukauden elossaolo-osuus, %* (95 % LV)	73 % (66–79)	59 % (48–67)
18 kuukauden elossaolo-osuus, %* (95 % LV)	61,5 % (5,3–68,7)	42,9 % (31,5–53,8)
24 kuukauden elossaolo-osuus, %* (95 % LV)	44,8 % (34,9–54,2)	20,3 % (9,1–34,7)
Päivitetty analyysi (12.8.2021)		
Kuolleiden määrä, n (%)	127 (50,4)	79 (62,7)
OS-mediaani, kuukautta (95 % LV)	21,7 (19,1–26,0)	16,7 (11,8–19,3)
Hasardisuhde (HR) (95 %:n LV)	0,58 (0,44–0,77)	

*Arvioitu Kaplan-Meier-menetelmällä 13.10.2020 -välianalyysin tulosten perusteella.

Elossaolo-osuudet 12 kk, 18 kk ja 24 kk kohdalla Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna olivat tebetafuspihaarassa 73 %, 61,5 % ja 44,8 % ja vastaavat luvut vertailuhaarassa 59 %, 42,9 % ja 20,3 % (**taulukko 5**Virhe. Viitteen lähde ei löytynyt.).

Päivitetyn analyysin ajankohtaan (21.8.2021) mennessä elossaoloajan mediaani (21,7 kk) oli saavutettu myös tebetafuspihaarassa (**kuvio 2**). Kuolleita oli tebetafuspihaarassa 50,4 % ja vertailuhaarassa 62,7 %.



Kuvio 2. Elossaoloajan (OS) Kaplan-Meier-kuvaaja IMCgp100-202-tutkimuksen päivitetystä analysista (12.8.2021) (32). IMCgp100: tebentafuspi; Investigator's choice: tutkijan valitsema hoito.

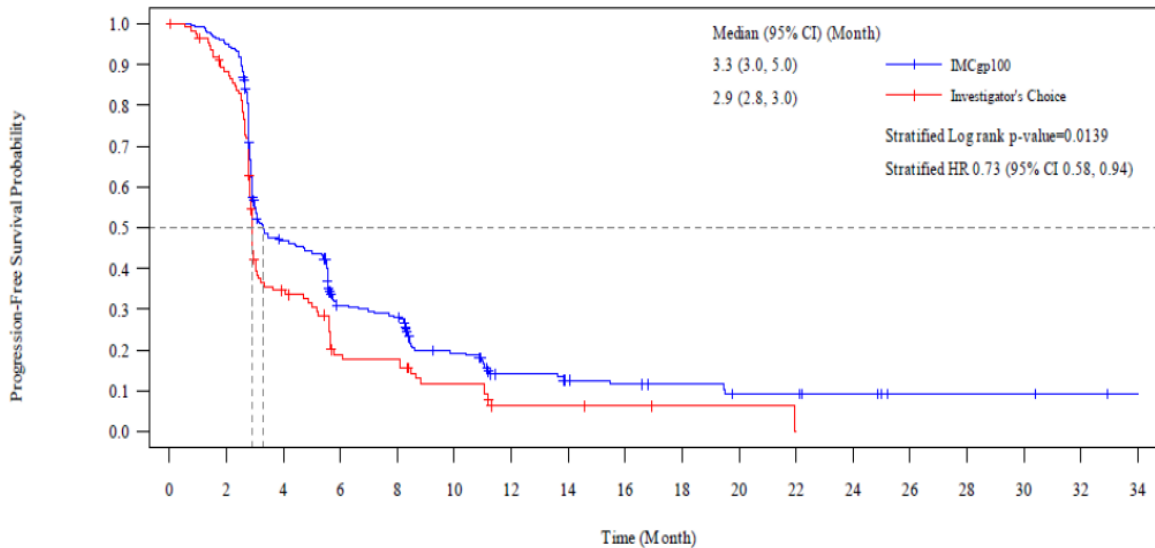
3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

Taudin etenemistä edeltävää elossaoloaikaa (PFS) koskevia tuloksia on saatavilla pääanalyysin ajankohdasta (13.10.2020) (**taulukko 6, kuvio 3**). PFS-mediaani tebentafuspihoitoa saaneilla oli Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna 3,3 kuukautta (95 % LV: 3,3–5,0) ja vertailuhaarassa 2,9 kuukautta (95 % LV: 2,9–3,0). Hasardisuhde oli 0,73 (95 % LV: 0,58–0,94). PFS-osuudet 6 kk ja 12 kk kohdalla Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna olivat tebetafuspihaarassa 31 % ja 14 % ja vastaavat luvut vertailuhaarassa 19 % ja 6 % (**taulukko 6**).

Taulukko 6. Taudin etenemistä edeltävää elossaoloaikaa (PFS) koskevia tuloksia IMCgp100-202-tutkimuksesta. (32)

	Tebentafuspi (n = 252)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 126)
PFS-tapahtumia, n (%)	198 (78,6)	97 (77,0)
PFS-mediaani, kuukautta (95 % LV)	3,3 (3,0–5,0)	2,9 (2,9–3,0)
Harardisuhde (HR) (95 % LV)	0,73 (0,58–0,94)	
6 kuukauden PFS-osuus, % ^a (95 % LV)	30,9 (25,0–37,0)	18,9 (12,0–27,2)
12 kuukauden PFS-osuus, % ^a (95 % LV)	14,1 (9,5–19,5)	6,2 (2,3–13,0)

^a Arvioitu Kaplan-Meier-menetelmällä 13.10.2020 -välianalyysin tulosten perusteella.



Number of subjects at risk

IMCgp100	252	233	107	64	58	32	18	14	12	10	7	7	5	2	2	2	1	0
Investigator's Choice	126	97	35	17	16	9	3	3	2	1	1	0						

Kuvio 3. Taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) Kaplan-Meier-kuvaaja IMCgp100-202-tutkimuksen pääanalyysestä (13.10.2020) (32). IMCgp100: tebentafuspi, Investigator's choice: tutkijan valitsema hoito (pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini), CI: luottamusväli.

3.2.3 Hoitovaste

IMCgp100-202-tutkimuksessa kokonaisvasteosuus (ORR) oli RECIST 1.1 -kriteerien (37) mukaan arvioituna tebentafuspihaarassa 9,1 % (95 % LV 5,9–13,4) ja vertailuhoitoaarassa 4,8 % (95 % LV 1,8–10,1) (**taulukko 7**). Tebentafuspihoitoa saaneista vain yksi potilas (0,4 %) sai täydellisen vasteen, muuten saavutetut vasteet olivat osittaisia vasteita. Vertailuhoitoa saaneilla potilailla ei havaittu täydellisiä vasteita. Pääanalyyseissä (13.10.2020) kaikkien potilaiden vastetta ei ollut ehditty arvioida. Päivitettyssä analyyseissä (12.8.2021) kolme uutta tebentafuspihoitoa saanutta potilasta oli saanut osittaisen vasteen. ORR oli tällöin 10,3 % (95 % LV 6,9–14,8). Vertailuhaarassa ORR-tulos ei muuttunut päivitettyssä analyyseissä.

Stabiilia tautia (SD) koskevia tuloksia tulkittaessa on huomattava, että ajankohdasta 13.10.2020 raportoiduissa tuloksissa SD oli määritelty 12 viikon kriteerin mukaan, kun taas päivitetyn analyysin tuloksissa tämä kriteeri on 24 viikkoa. Tästä syystä päivitettyssä analyyseissä SD:n saavuttaneiden osuus on pienempi kuin pääanalyyseissä.

Jos vastetta arvioidaan immunologisille hoidoille tarkoitettujen irRECIST-kriteerien (38) mukaan, ORR on 9,9 %. RECIST 1.1 -kriteerien mukaan eteneväksi taudiksi (PD) luokitelluista 25 muuttui irRECIST-luokituksen mukaan stabiiliksi taudiksi (irSD) ja kaksi osittaiseksi vasteeksi (irPR). Lisäksi yksi RECIST 1.1 -kriteerien mukaan SD:ksi määritelty muuttui irRECIST -kriteerien mukaan määriteltynä osittaiseksi vasteeksi (irPR). (32)

Taulukko 7. Hoitovastetta koskevia tuloksia IMCgp100-202-tutkimuksesta. (32)

	Tebentafuspi (n = 252)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 126)
Pääanalyysi 13.10.2020		
Paras vaste, n (%)		
Täydellinen vaste (CR)	1 (0,4)	0
Osittainen vaste (PR)	22 (8,7)	6 (4,8)
Stabiili tauti (SD) ^a	92 (36,5)	28 (22,2)
Taudin eteneminen (PD)	131 (52,0)	78 (61,9)
Ei määritettävissä	6 (2,4)	10 (7,9)
Kokonaisvasteisuus (ORR = CR + PR), n (%) (95 % LV)	23 (9,1) (5,9–13,4)	6 (4,8) (1,8–10,1)
Päivitetty analyysi 12.8.2021		
Paras vaste, n (%)		
Täydellinen vaste (CR)	1 (0,4)	0
Osittainen vaste (PR)	25 (9,9)	6 (4,8)
Stabiili tauti (SD) ^b	52 (20,6)	16 (12,7)
Taudin eteneminen (PD)	168 (66,7)	91 (72,2)
Ei määritettävissä	6 (2,4)	9 (7,1)
Kokonaisvasteisuus (ORR = CR + PR), n (%) (95 % LV)	26 (10,3) (6,9–14,8)	6 (4,8) (1,8–10,1)

^a SD ≥ 12 viikkoa; ^b SD ≥ 24 viikkoa.

3.2.4 Vasteen kesto

Vasteen kesto oli määritelty aikana ensimmäisestä dokumentoidusta osittaisesta tai täydellisestä vasteesta taudin etenemiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä. Vasteen kesto määritettiin niille potilaille, jotka saivat osittaisen tai täydellisen vasteen. Tällaisia potilaita oli tebentafuspihaarassa 23 (pääanalyysin ajankohtaan 13.10.2020 mennessä) ja vertailuhaarassa kuusi (**taulukko 8**). Vasteen kestossa ei ollut eroja tebentafuspihoidon ja vertailuhoidon välillä, mutta on huomattava, että potilasmäärä on hyvin pieni. (32)

Taulukko 8. Vasteen kestoja koskevia tuloksia IMCgp100-202-tutkimuksesta. (32)

	Tebentafuspi (n = 23)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 6)
PFS-tapahtumia, n (%)	9 (39,1)	4 (66,7)
Taudin eteneminen	9 (39,1)	4 (66,7)
Kuolema	0	0
Vasteen keston (DOR) mediaani. kuukautta (95 % LV)	9,9 (5,4– NA)	9,7 (2,7 – NA)

3.2.5 Taudin hallinta-aste (DCR)

Taudin hallinta-aste (disease control rate, DCR) oli määritelty IMCgp100-202-tutkimuksessa niiden potilaiden osuutena, joilla oli joko täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti vähintään 12 viikon ajan. Pääanalyysissä (**taulukko 9**) tebentafuspihoitoa saaneilla DCR oli 45,6 % (39,4–52,0) ja vertailuhaarassa 27,0 % (19,5–35,6). **Taulukossa 9** Virhe. Viitteen lähde ei löytynyt. on esitetty DCR-tulokset myös siten, että stabiilin taudin keston oli oltava vähintään 24 viikkoa.

Taulukko 9. Taudin hallinta-asteeseen (DCR) liittyviä tuloksia IMCgp100-202-tutkimuksesta. (32)

	Tebentafuspi (n = 252)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 126)
Taudin hallinta-aste DCR = CR/PR/SD ≥ 12 viikkoa	n (%) (95 % LV)	
Pääanalyysi 13.10.2020	115 (45,6) (39,4–52,0)	34 (27,0) (19,5–35,6)
Vetosuhde (OR) (95 % LV)	2,33 (1,45–3,75)	
Taudin hallinta-aste DCR = CR/PR/SD ≥ 24 viikkoa	n (%) (95 % LV)	
Pääanalyysi 13.10.2020	71 (28,2) (22,7–34,2)	20 (15,9) (10,0–23,4)

	Tebentafuspi (n = 252)	Pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini (n = 126)
Päivitetty analyysi 12.8.2021	78 (31,0) (25,3–37,1)	22 (17,5) (11,3–25,2)

3.2.6 Aika vasteen saavuttamiseen

Tebentafuspi saaneista potilaista 23 sai vasteen pääanalyysin ajankohtaan mennessä ja vertailuhoitoryhmästä 6 potilasta. Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli tebentafuspi saaneilla potilailla 2,9 kuukautta (vaihteluväli 1,2–22,2 kk) ja vertailuhoitoryhmässä 4,1 kuukautta (vaihteluväli 2,0–11,8 kk).

3.2.7 Elämänlaatu

Tutkimuksessa mitattiin terveyteen liittyvää elämän laatua (HRQoL) käyttäen EORTC QLQ-C30 ja EQ-5D-5L-mittareita. Tutkimushaarojen välillä ei havaittu merkittäviä eroja. (32)

3.3 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysija kokonaiselossaoloajasta esitettiin mm. iän, sukupuolen ja aiempien hoitolinjojen mukaan. Tebentafuspin vaikutuksissa ei havaittu eroja missään tutkitussa alaryhmässä. Alaryhmäanalyysien tulokset on koottu **liitteeseen 4**.

3.4 Vertailu hoitovaihtoehtoihin

IMC100gp-202-tutkimuksessa vertailuhoitona oli pembrolitsumabi, ipilimumabi tai dakarbatsiini tutkijan valinnan mukaan. Valtaosa potilaista sai pembrolitsumabia. Tässä arvioinnissa vertailuhoitona ovat TOL-hoito ja dakarbatsiini/temotsolomidi. IMC100gp-202-tutkimuksessa vain seitsemän potilasta sai dakarbatsiinia. Myyntiluvan haltija ei esittänyt epäsuoraa vertailua tällä hetkellä käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin.

Kirjallisuudessa on esitetty tuloksia eri hoitojen vaikutuksista levinneen suonikalvoston melanooman hoidossa. Laajassa meta-analyysissa eri hoitovaihtoehtoista kokonaiselossaoloajan mediaani levinneen taudin ensimmäisessä hoitolinjassa oli 12,4 kk (95 % LV 11,4–13,7) ja yhden vuoden elossaolo-osuus oli 51 % (95 % LV 47–55) (11). Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolle on kirjallisuudessa esitetty hyvin samanlainen tulos, mediaani 12,7 kk (95 % LV 7,1–18,3) ja yhden vuoden elossaolo-osuus 52 % (39).

IMC100gp-202-tutkimuksessa tebentafuspihoitoa saaneilla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 21,7 kk (18,6–28,6) ja yhden vuoden elossaolo-osuus 73,2 %. Samassa tutkimuksessa vertailuhoitoa saaneiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 16,0 kk (95 % LV 9,7–18,4) ja

yhden vuoden elossaolo-osuus oli 58,5 %. Näitä tuloksia ei voi suoraan rinnastaa kirjallisuudessa esitettyihin tuloksiin.

Levinneeseen suonikalvoston melanoomaan ei ole vakiintunutta hoitoa, ja käytössä olevien hoitojen vaikutukset ovat samankaltaisia (11). IMC100gp-202-tutkimuksen tuloksia tebentafuspin vaikutuksista pembrolitsumabin, ipilimumabin tai dakarbatsiiniin verrattuna voi pitää suuntaa antavana arviona tebentafuspin vaikutuksista Suomessa käytössä olevaan TOL-yhdistelmähoitoon tai temotsolomidi/dakarbatsiini-hoitoon verrattuna.

3.5 Turvallisuus

Turvallisuuspopulaatio koostuu 410 uveaalimelanoomapotilaasta, jotka saivat tebentafuspiamilla tahansa annoksella kolmessa tutkimuksessa (Study 01, 102 ja 202).

Valmisteyhteenvedon mukaista annostelua sai 372 potilasta (Study 202 ja 102 faasi 2). Hoidon keston mediaani kaikilla potilailla oli 23 kuukautta (**taulukko 10**Virhe. Viitteen lähde ei löytnyt.).

Taulukko 10. Tebentafuspihoidon kesto turvallisuuspopulaatiossa (32), taulukko 42).

	Study 01 (n = 19)	Study 102 Faasi 1 (n = 19)	Study 102 Faasi 2 (n = 127)	Study 202 (n = 245)	Kaikki potilaat (n = 410)
Keskiarvo, kk	32,1	65,3	35,3	31,1	34,0
Mediaani, kk (vaihteluväli)	12,1 (0,1–165,1)	51,1 (5,1–200,7)	24,1 (0,1–152,1)	23,1 (0,1–145,1)	23,4 (0,1–200,7)

Yhteenveto tutkimuksissa ilmenneistä haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 0**Virhe. Viitteen lähde ei löytnyt.. Hoidon aikana kaikilla turvallisuuspopulaation potilailla havaittiin jokin haittatapahtuma ja yli puolella (58,3 %) haittatapahtuma oli vaikea tai henkeä uhkaava. Suoraan tebentafuspihoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia havaittiin noin puolella (47,6 %) kaikista potilaista. Haittatapahtumien yleisyys oli samaa luokkaa valmisteyhteenvedon mukaista annostusta saaneilla potilailla (Study 102, faasi 2 ja 202).

Yleisimmät tebentafuspihoitoon liittyvät haittatapahtumat valmisteyhteenvedon mukaista annostusta saaneilla potilailla olivat sytokiinioireyhtymä (89 %:lla potilaista), ihottuma (83 %) ja kutina (69 %) (**taulukko 12****Taulukko 120**). Sytokiinivälitteisistä haittatapahtumista yleisimmät olivat kuume (76 %:lla potilaista), vilunväristykset (47 %) ja matala verenpaine (38 %). Vähintään 10 %:lla kaikista turvallisuuspopulaation potilaista havaitut haittatapahtumat on esitetty tarkemmin **liitteessä 5**. Tebentafuspihoidon aikaiset haittatapahtumat ilmenivät ensimmäisten neljän viikon aikana, jonka jälkeen niiden esiintyvyys ja haittatapahtuman vakavuusaste laskivat (35).

Taulukko 11. Yhteenveto tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista (32, taulukko 47).

	Study 01 (n = 19) n (% potilaista)	Study 102 Faasi 1 (n = 19) n (% potilaista)	Study 102 Faasi 2 (n = 127) n (% potilaista)	Study 202 (n = 245) n (% potilaista)	Kaikki potilaat (n = 410) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat					
Vähintään yksi haittatapahtuma	19 (100)	19 (100)	127 (100)	245 (100)	410 (100)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	14 (73,7)	17 (89,5)	75 (59,1)	133 (54,3)	239 (58,3)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	6 (31,6)	10 (52,6)	43 (33,9)	69 (28,2)	128 (31,2)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	0	0	7 (5,5)	9 (3,3)	15 (3,7)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat					
Vähintään yksi haittatapahtuma	19 (100)	19 (100)	127 (100)	243 (99,2)	408 (99,5)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	12 (63,2)	15 (78,9)	59 (46,5)	109 (44,5)	195 (47,6)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	3 (15,8)	6 (31,6)	27 (21,3)	54 (22,0)	90 (22,0)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	0	0	3 (2,4)	5 (2,0)	8 (2,0)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	0	0	0	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Taulukko 12. Yleisimmät tebentafuspihoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 20 %:lla (kaikki haitta-asteet) tai vähintään 2 %:lla (haitta-asteet 3–4) potilaista IMCgp100-202 (Study 202) -tutkimuksessa (32, taulukko 52,35).

Yleisimmät haittatapahtumat	Tebentafuspihaara (n = 245) n (% potilaista)		Vertailuhoito (n = 111) n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste 3–4
Lääkitykseen liittyvät haittatapahtumat	243 (99)	109 (44)	91 (82)	19 (17)
Sytokiinioireyhtymä	217 (89)	2 (1)	3 (3)	0
Ihottuma	203 (83)	45 (18)	27 (24)	0
Kuume	185 (76)	9 (4)	3 (3)	0
Kutina	169 (69)	11 (4)	23 (21)	0
Vilunväristykset	114 (47)	1 (<1)	3 (3)	0
Pahoinvointi	105 (43)	2 (1)	21 (19)	0
Väsymys	101 (41)	7 (3)	29 (26)	1 (1)
Matala verenpaine	93 (38)	8 (3)	0	0
Kuiva iho	72 (29)	0	4 (4)	0
Oksentelu	64 (26)	1 (<1)	7 (6)	0
Eryteema	56 (23)	0	1 (1)	0
Päänsärky	53 (22)	1 (<1)	3 (3)	1 (1)
Kohonnut ASAT	47 (19)	11 (4)	9 (8)	0
Kohonnut ALAT	43 (18)	7 (3)	8 (7)	2 (2)
Kohonnut lipaasi	32 (13)	9 (4)	7 (6)	6 (5)
Ripuli	31 (13)	2 (1)	16 (14)	3 (3)
Lymfopenia	22 (9)	6 (2)	2 (2)	0
Hyperbilirubinemia	21 (9)	5 (2)	2 (2)	0
Hypofosfatasia	19 (8)	7 (3)	1 (1)	0
Korkea verenpaine	15 (6)	9 (4)	2 (2)	1 (1)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma. ALAT= alaniiniaminotransferaasi; ASAT= aspartaattiaminotransferaasi.

3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE)

Hoidon aikana turvallisuuspopulaatiossa havaittiin vakavia haittatapahtumia joka kolmannella (31,3 %) ja tebentafuspiin liittyviä vakavia haittatapahtumia joka viidennellä (22,0 %) kaikista potilaista (**taulukko 0**). Vakavat haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä valmisteyhteenvedon annostusta saaneissa potilasryhmissä. Yleisimpiä vakavia haittatapahtumia valmisteyhteenvedon mukaista annostusta saaneilla potilailla olivat ihottuma (18 %:lla potilaista) sekä kuume, kutina, kohonnut ASAT, kohonnut lipaasi ja korkea verenpaine (4 %:lla potilaista) (**taulukko 12**).

3.5.2 Hoidon viivästymiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

Turvallisuuspopulaation potilailla noin puolella (44,4 %) hoito keskeytyi tai annosta pienennettiin jostain syystä hoidon aikana (32, taulukko 70). Lähes puolet keskeytyksistä johtui haittatapahtumista (n = 71; 42,5 % keskeytyksistä). Hoidon hetkellisellä keskeyttämisellä ei raportoitu olevan vaikutusta elossaoloaikaan.

Turvallisuuspopulaatiossa hoidon lopettamiseen johtaneista 15 haittatapahtumasta (3,7 % potilaista) kahdeksan (2,0 %) liittyi tebentafuspiin. Yleisin lopettamiseen johtanut haittatapahtuma oli sytokiinioireyhtymä (n = 2) (32, taulukko 71).

3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Tutkimuksissa ei havaittu tebentafuspihoitoon liittyviä kuolemaan johtaneita haittatapahtumia (32).

3.5.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Tebentafuspiin liittyvät erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat ovat sytokiinioireyhtymä sekä akuutit iho-oireet. Study 202:ssa sytokiinioireyhtymä ilmeni 86 %:lla ja akuutteja iho-oireita 91,4 %:lla potilaista. Molemmissa tapauksissa haittatapahtumien esiintyvyys ja haitta-aste olivat suurimpia ensimmäisten infuusioiden aikana. Haittatapahtumien yleisyydestä huolimatta vakavien haittatapahtumien määrä oli vähäinen. (32)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia tebentafuspihoidon tehosta silmän suonikalvoston melanooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 6**. Haussa ei löytynyt hakukriteerejä vastaavia tutkimuksia, joista olisi odotettavissa uutta tietoa tebentafuspista tässä käyttöaiheesta.

3.7 Pohdinta

3.7.1 Elossaoloaika

Levinneen silmän suonikalvoston melanooman hoitoon ei ole vakiintunutta hoitoa. Suomessa taudin hoitoon käytetään usein TOL-hoitoa, temotsolomidia tai dakarbatsiinia.

Tutkimuskirjallisuudessa julkaistujen tulosten ja yhteenvetojen perusteella vaikuttaa siltä, että levinnyttä suonikalvoston melanoomaa sairastavista noin puolet on vuoden kuluttua elossa, eikä käytössä olevien hoitojen välillä ole havaittu eroa tässä suhteessa. Tebentafuspin vaikutusmekanismi on erilainen kuin nyt käytössä olevilla lääkkeillä, ja se on ensimmäinen systeeminen hoito, jonka on osoitettu pidentävän suonikalvoston melanoomaa sairastavien elossaoloaikaa toiseen aktiiviseen hoitoon verrattuna.

Tebentafuspiä koskevassa IMCgp100-202-tutkimuksessa vertailuhoitona oli ipilimumabi, pembrolitsumabi tai dakarbatsiini tutkijan valinnan mukaan. Tutkimuksen vertailuhoito oli siis eri kuin Suomessa käytössä olevat hoidot. Tuloksia voidaan kuitenkin pitää suuntaa antavana arviona tebentafuspin vaikutuksista myös Suomessa usein käytettyihin hoitoihin verrattuna, koska eri vertailuhoitojen vaikutukset eivät näytä erityisesti poikkeavan toisistaan saavutetun kokonaiselossaoloajan suhteen. Tebentafuspi siis todennäköisesti pidentää kokonaiselossaoloaikaa nykyiseen hoitokäytäntöön verrattuna.

IMC100gp-202-tutkimuksessa 16 vertailuhaaran potilasta sai tebentafuspiä pääanalyysin ajankohdan jälkeen, mikä saattaa hieman vaikuttaa päivitetyn analyysin tuloksiin vertailuhoidon eduksi. Toisaalta huomattavan suuri osuus tebentafuspiä saaneista potilaista (43 %) jatkoi hoitoa taudin etenemisen jälkeen verrattuna vertailuhoitoa saaneisiin potilaisiin (14 %). Ero hoidon kestossa voi suosia tebentafuspiä. Tutkimus oli sokkouttamaton, mikä on voinut vaikuttaa hoidon toteutukseen.

3.7.2 Hoitovaste

IMCgp100-202-tutkimuksessa vain noin 10 % tebentafuspihoitoa saaneista potilaista sai vasteen. Kaikki nämä vasteet yhtä lukuun ottamatta olivat osittaisia vasteita.

Vertailuhoitoryhmässä vasteen sai noin 5 % potilaista. Vaste oli IMCgp100-202-tutkimuksessa määritetty RECIST 1.1 -kriteerien (37) mukaan. Näiden kriteerien soveltaminen ei välttämättä johda yksiselitteiseen lopputulokseen immunologisten hoitojen kohdalla. Hoitojen vaikutusmekanismista johtuen kasvaimen koko saattaa aluksi kasvaa, mikä voi tulla määrittelyksi taudin etenemiseksi RECIST 1.1 -kriteerien mukaan.

Tebentafuspin vaikutus näytti jonkin verran suotuisammalta, kun vasteen arvioinnissa käytettiin immunologisten hoitojen vasteen arviointiin kehitettyä irRECIST-luokitusta (40), koska osa etenevän taudin luokituksista (PD) muuttui stabiiliksi taudiksi (SD), ja muutaman uuden potilaan katsottiin saaneen osittaisen vasteen (PR).

3.7.3 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysieja kokonaiseleosaoloajasta esitettiin mm. iän, sukupuolen ja aiempien hoitolinjojen mukaan. Tebentafuspin vaikutuksissa ei havaittu eroja missään tutkitussa alaryhmässä.

3.7.4 Turvallisuus

Tebentafuspihoito aiheuttaa selvästi enemmän ja vaikeampia haittatapahtumia kuin vertailuhoito. Kaikki turvallisuuspopulaation potilaat (n = 410) saivat vähintään yhden haittatapahtuman. Lähes puolet potilaista keskeytti hoidon väliaikaisesti tai pienensi tebentafuspin annosta. Haittavaikutukset oli ilmoitettu syyksi 43 %:ssa keskeytyksistä ja 71 %:ssa annosten pienentämisistä. Yleisimmät tebentafuspihoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat sytokiinioireyhtymä, ihottuma ja kutina. Suoraan tebentafuspihoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (aste 3 tai 4) havaittiin noin puolella kaikista potilaista ja vakavia haittatapahtumia (SAE) ilmeni noin viidenneksellä potilaista. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia ei raportoitu ja myös hoidon lopettamiseen johtaneet hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat harvinaisia. Haittatapahtumien esiintyvyys ja vakavuus väheni ensimmäisten neljän viikon jälkeen.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden arvion perusteella tebentafuspihoitoon liittyi enemmän asteen 3–4 haittatapahtumia vertailuhaaran hoitoon verrattuna. Yleisimmät haittavaikutukset rajoittuivat ensimmäisiin neljään viikkoon eli ne eivät vaikuttaneet potilaiden elämänlaatuun pitkään. Kuolemaan johtavia hoitoon liittyviä haittatapahtumia ei tutkimuksissa todettu; myös hoidon lopettamiseen johtaneet hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat harvinaisia. Tutkimuksissa tebestafuspihoidon aikana todetut hyvin yleiset vakavat haittatapahtumat edellyttävät kliinisessä käytössä potilaiden huolellista seuranta ja hoitohenkilökunnan syvällistä perehtyneisyyttä näiden haittojen diagnosointiin ja hoitoon. Kliinisten asiantuntijoiden mukaan tebentafuspin turvallisuusprofiilia voidaan pitää kaiken kaikkiaan hyväksyttävissä olevana verrattuna hoidon hyötyihin.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa tebentafuspihoitoa verrataan IMCgp100-200-tutkimuksen kontrollihaaran hoitovaihtoehtoihin eli ipilimumabiin, pembrolitsumabiin tai dakarbatsiiniin. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvuissa 4.1 ja 4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3** Lisäksi esitetään Fimean arvio tebentafuspin kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 1313**.

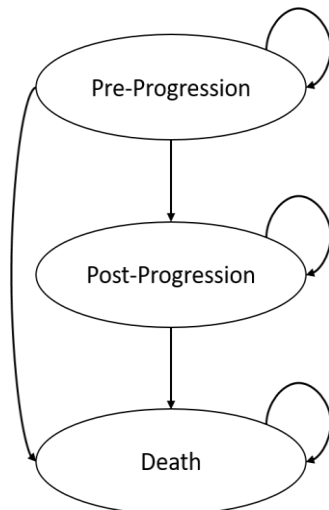
Taulukko 13. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	HLA-A*02:01-positiiviset aikuispotilaat, joilla on etäpesäkkeinen silmän suonikalvoston melanooma. Potilaiden ominaispiirteet (IMCgp100-200-tutkimukseen perustuen): Naisten osuus: 49,7 % Keskimmääinen ikä: 62 vuotta Keskimmääinen paino: 78,86 kg Keskimmääinen ihon pinta-ala: 1,90 m ²
Arvioitava lääkehoito	Tebentafuspi
Vertailuhoito	Ipilimumabi, pembrolitsumabi ja dakarbatsiini
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattu 3 %:n diskonttokorolla

Arvioinnin raja	
Aikahorisontti	Elinaika (38 vuotta)
Syklin pituus	Viikko
Tebentafuspin tulosten ekstrapolointi	Perustuu IMCgp100-200-tutkimuksen päivitetyn analyysin tuloksiin
Vertailuhoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu IMCgp100-200-tutkimuksen päivitetyn analyysin tuloksiin
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysit

4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittamassa ositetussa elinaikamallissa terveydentiloina ovat aika ennen taudin etenemistä, edennyt tauti ja kuolema (**kuvio 4**).



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

4.1.2 Terveysvaikutukset

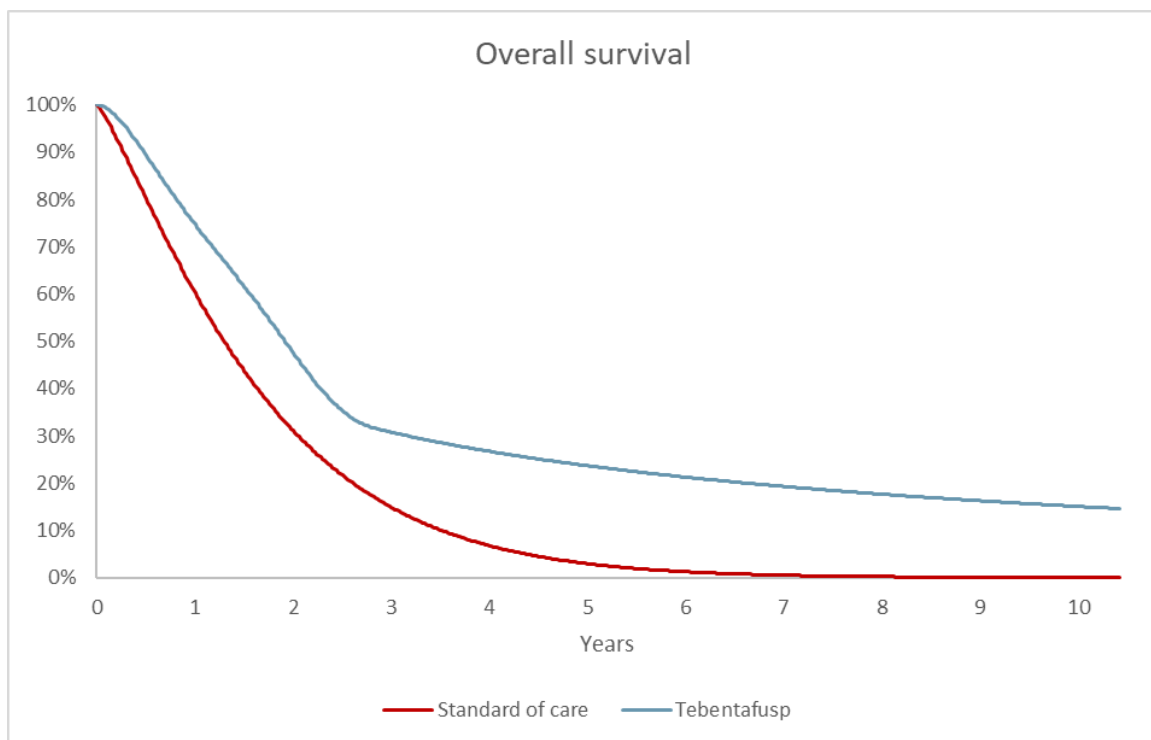
Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu tebentafuspin osalta IMCgp100-200-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolaatiojakaumien valinnassa käytettiin hyväksi Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC) sekä kliinisen asiantuntijan näkemystä ja kirjallisuutta.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Tebentafuspin osalta IMCgp100-202-tutkimuksen OS-havaintoihin sovitettiin kuusi parametrista jakaumaa. Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan mikään parametrisista jakaumista ei kuitenkaan pystynyt mallintamaan muutosta elossaoloajassa 32–34 kuukauden kohdalla. Näin ollen havaintoihin sovitettiin erilaisia kuutiotasoitettuja splinimalleja.

Perusanalyysiin valittiin kolmisolmuinen suhteellinen riskitiheyksien malli, jossa solmukohdat ovat ajanhetkissä 11, 22 ja 33 kuukautta (**kuvio 5**). Valittua splinimallia perusteltiin uusimmilla julkaisemattomilla välianalyysin tiedoilla helmikuulta 2022. Myyntiluvan haltijan mukaan [REDACTED]

Myös vertailuhoidon osalta IMCgp100-202-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin sovitettiin kuusi parametrissa jakaumaa. AIC:n ja BIC:n mukaan määriteltynä parhaiten havaintoihin sopi Weibull-jakauma (**kuvio 5**). Myyntiluvan haltijan klinisen asiantuntijan näkemys ja tiedot kirjallisuudesta tukivat jakauman valintaa.



Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt kokonaiselossaoloaika kuvaavat ekstrapolaatiokäyrät.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä saatiin IMCgp100-202-tutkimuksesta. Tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriä käytettiin suoraan mallinnuksessa siihen asti, kunnes riskissä oli jäljellä [REDACTED] % potilaista. Tämän jälkeen loppuosaan sovitettiin erilaisia tilastollisia jakaumia. Sekä tebentafuspille että vertailuhoidolle valittiin visuaalisen tarkastelun ja tilastollisten kriteerien perusteella yleistetty gammajakauma (**kuvio 0**).



KUVA PEITETTY

Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytetyt PFS-aikaa kuvaavat Kaplan-Meier- ja ekstrapolaatiokäyrät.

4.1.3 Hoidon kesto

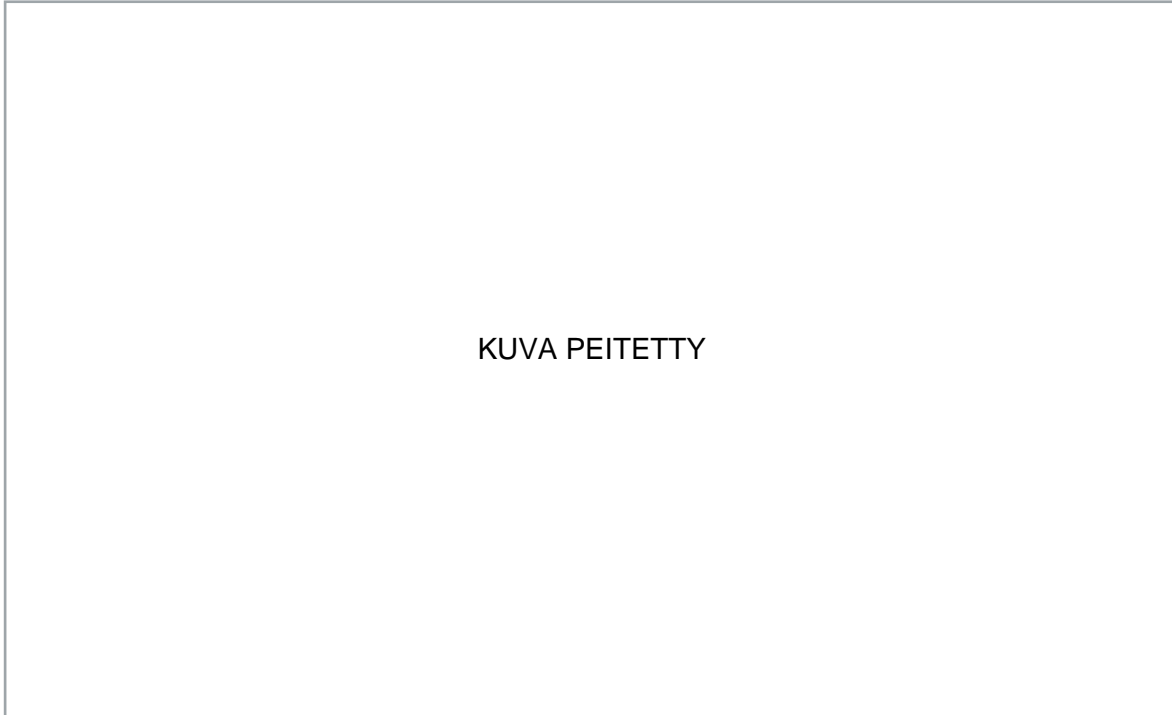
Hoidon kesto mallinnettiin IMCgp100-200-tutkimuksen tulosten perusteella.

Tutkimusprotokollan perusteella hoito keskeytettiin taudin edettyä, mikä varmistettiin RECIST version 1.1 kriteereillä. Hoitoa kuitenkin voitiin jatkaa, jos alkuperäisen taudin etenemisen jälkeisen hoidon kriteerit täyttyivät, minkä takia tebentafuspihaarassa potilaat jatkoivat hoitoa, vaikka tauti oli edennyt. EMAn arviointiraportin mukaan IMCgp100-200-tutkimuksessa 43 % potilaista jatkoi tebentafuspihoitoa taudin etenemisen jälkeen (32).

Hoidon radiologinen vaste arvioitiin 12 viikon välein, mikä myyntiluvan haltijan mukaan vaikeutti parametrusten jakaumien sopivuutta aineistoon. Tästä syystä hoidon keston mallinnus toteutettiin samalla tavalla kuin PFS-ekstrapolaatio eli Kaplan-Meier-käyrien havaintoja käytettiin siihen asti, kunnes potilaita oli riskissä ■ %. Tämän jälkeen aineistoon sovitettiin ekstrapolaatiojakaumia.

Tebentafuspin osalta perusanalyysiin valittiin yleistetty gammajakauma (**kuvio 0**). Log-logistinen jakauma olisi ollut tilastollisesti sopivin, mutta sitä ei pidetty uskottavana, sillä oletettiin, että vain pieni osa potilaista jatkaa tebentafuspihoitoa viiden ja kymmenen vuoden kohdalla.

Gompertz-jakauma oli tilastollisesti sopivin vertailuhaaran tuloksiin. Tällä jakaumalla kuitenkin 1,5 % potilaista saisi edelleen hoitoa 10 vuoden kohdalla, mitä ei pidetty uskottavana. Valinnassa otettiin huomioon se, että PFS- ja TTD-tuloksia kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät ovat hyvin samankaltaisia kontrolliryhmässä, joten myös ekstrapolaatiojakauman oletettiin noudattavan samanlaista kehittymistä. Tästä syystä perusanalyysiin valittiin yleistetty gammajakauma (**kuvio 0**).



Kuvio 7. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetty hoidon keston mallinnus.

4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa huomioitiin vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat, joita IMCgp100-200-tutkimuksessa ilmeni vähintään 3 %:lla potilaista. Näiden lisäksi huomioitiin endokriiniset häiriöt ja koliitti, sillä aiemmissa NICE:n ipilimumabia ja pembrolitsumabia koskevissa arvioinneissa oli huomioitu ne myös (41). Myös sytokiinivälitteiset haittavaikutukset, joilla oletettiin olevan vaikutusta kustannuksiin ja/tai elämänlaatuun, huomioitiin mallissa. Haittatapahtumien vaikutukset huomioitiin kustannuksissa ja elämänlaadussa. Mallissa huomioidut haittatapahtumat ja niiden yleisyys on esitetty **liitteessä 7**.

4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Perusanalyysin utiliteettiarvot perustuivat time to death -menetelmään, jossa potilaan utiliteettiarvo määräytyy suhteessa kuolinhetkeen. IMCgp100-202-tutkimuksen yhteydessä kerättyjen EQ-5D-5L-mittarin tuloksia ei voinut hyödyntää tässä menetelmässä, joten utiliteettiarvot saatiin NICE:n pembrolitsumabi-arvioinnista (42) (**taulukko 1414**).

Vaihtoehtoista lähestymistapaa, jossa utiliteettiarvot laskettiin mallin eri tiloille riippuen siitä, saako potilas hoitoa vai ei, testattiin skenaarioanalyysissä.

Taulukko 14. Mallissa käytetyt utiliteettiarvot perustuen kuoleman läheisyyteen (time to death -menetelmä).

Aika kuolemaan	Utiliteettiarvo
≥ 360 päivää	0,82
270–360 päivää	0,71
180–270 päivää	0,66
90–180 päivää	0,66
30–90 päivää	0,57
< 30 päivää	0,33

Haittatapahtumista aiheutuneet disutiliteetit huomioitiin mallin ensimmäisessä syklissä (**taulukko 1515**). Disutiliteetit saatiin NICE:n arviointiraporteista, jotka käsittelevät ipilimumabia ja nivolumabia.

Taulukko 15. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt disutiliteetit.

Hoito	Disutiliteetti	Lähde
Ipilimumabi	- 0,0210	(43)
Pembrolitsumabi	- 0,0210	Oletettu samaksi kuin ipilimumabilla
Dakarbatsiini	- 0,0236	(44)
Tebentafuspi	- 0,0210	Oletettu samaksi kuin ipilimumabilla

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannukset on arvioitu terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Kustannuksissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, hoitokäynteihin liittyvät kustannukset, elämän loppuvaiheen hoidon kustannukset ja haittojen hoitoon liittyvät kustannukset. Kustannukset diskontattiin 3 %:n diskonttorolla ja ne esitetään vuoden 2021 hintatasossa.

Lääke- ja annostelukustannukset

Sairaalassa annettavat lääkkeet esitettiin verottomina tukkumyyntihintoina, ja suun kautta annettavat lääkkeet verottomina vähittäismyyntihintoina. Jos samasta lääkkeestä oli useita vaihtoehtoisia valmisteita, käytettiin niistä halvimpia. Lisäksi oletettiin, että lääkepakkauksia ei jaeta, eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Lääkepakkausten kustannukset on esitetty **liitteessä 8**.

Yhden infuusiokerran kustannus oli 287 € (45). Tebentafuspin kolmen ensimmäisen antokerran kustannuksena käytettiin yliopistollisen sairaalan syöpätautien vuodeosaston keskimääräistä yksikkökustannusta (46). Valmisteyhteenvedon mukaan tebentafuspin

valmistaminen vaatii 0,13 ml ihmisen albumiinia 20 %:n pitoisuudella, joten sen kustannus huomioitiin myös mallissa. Kaikki annostelukustannukset on esitetty **liitteessä 8**.

Jatkohoitojen kustannukset

Jatkohoidot ja niistä saavien potilaiden osuudet sekä hoitojen kesto saatiin IMCgp100-202-tutkimuksesta ei-pohjoisamerikkalaisten potilaiden tiedoista. Jatkohoitojen osalta laskettiin hoitoihin liittyvät lääke- ja annostelukustannukset. Jatkohoitoja saavien potilaiden osuudet ja jatkohoitojen kustannukset on esitetty **liitteessä 8**.

Haittatapahtumien hoidon kustannukset

Mallissa huomioitiin vähintään kolmannen asteen haittatapahtumat, joita IMCgp100-200-tutkimuksessa ilmeni vähintään 3 %:lla potilaista. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan mukaan tebentafuspin annostelukustannus kattaa suurimman osan sytokiinioireyhtymästä ja muista haittatapahtumista aiheutuvat kustannukset. Myyntiluvan haltija oletti, että tebentafuspiä saavat potilaat eivät joudu enää sairaalahoitoon haittatapahtumien takia. Haittatapahtumien hoidosta aiheutuneet kustannukset laskettiin ensimmäisessä syklissä, lukuun ottamatta endokriinisten häiriöiden kustannuksia, jotka laskettiin joka kuudes kuukausi.

Muut kustannukset

Tebentafuspin valmisteyhteenvedon mukaisesti potilaat voivat saada tebentafuspiä vain, jos he ovat HLA-A*02:01-positiivisia. Tätä varten potilaille tehdään HLA-testi, jonka kustannukset huomioitiin mallissa. Myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvion mukaan testin hinta on [REDACTED]. Mallissa on käytetty testille kustannusta 300 €, ja se on laskettu kertakustannuksena tebentafuspihaarassa hoidon alussa. Myyntiluvan haltija on arvioinut, että noin puolet potilaista olisi HLA-A*02:01-positiivisia.

Ennen taudin etenemistä” ja ”taudin etenemisen jälkeen” -tiloihin liittyi kustannuksia, kuten käynti sairaalassa, onkologilla tai erikoissairaanhoidajalla sekä TT-kuvaus ja laboratoriotestejä. Kustannukset on laskettu kertomalla resurssien käyttö yksikkökustannuksella. Resurssien käyttöön liittyvät oletukset perustuvat kirjallisuuteen ja myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvioon. Yhteenveto mallin terveydentiloihin liittyvistä kustannuksista on esitetty **liitteessä 8**.

Elämän loppuvaiheen hoidon kustannus laskettiin kertakustannuksena kaikille potilaille heidän siirtyessä ”kuolema”-tilaan. Kustannuksena käytettiin palliatiivisen hoidon keskimääräistä kustannusta kaikkien syöpäsairauksien osalta (14 065 €) ja kustannus kattaa potilaan viimeisen elinvuoden kustannukset (47).

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 1616**. Diskontaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 9**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä tebentafuspin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vertailuhoitoon verrattuna on noin 304 000 €/QALY. Mallinnuksen mukaan tebentafuspihoitoa saavien potilaiden oletetaan elävän ■■■ vuotta ja ■■■ laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin vertailuhoitoa saavien potilaiden. Vastaavasti tebentafuspin kustannukset ovat noin 590 000 € korkeammat kuin vertailuhoidolla.

Taulukko 16. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Tebentafuspi	■■■	■■■	668 667	-	-	-	-
Vertailuhoito ^a	■■■	■■■	81 001	■■■	■■■	587 665	303 869

^aSisältää: pembrolitsumabi (81,7 %), ipilimumabi (12,7 %) ja dakarbatsiini (5,6 %).

Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista ja terveysvaikutuksista on esitetty **taulukossa 1717**. Suurimmat erot tebentafuspin ja vertailuhoidon kustannuksissa muodostuvat lääke- ja annostelukustannuksista.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten ja terveysvaikutusten osalta.

	Tebentafuspi	Vertailuhoito
Yhteensä kustannukset (€)	668 667	81 001
Lääkekustannukset	614 223	48 857
Annostelukustannukset	18 693	1 835
Jatkohoitojen kustannukset	11 740	10 700
Terveydenhuollon resurssit ennen taudin etenemistä	9 901	5 329
Terveydenhuollon resurssit taudin etenemisen jälkeen	3 139	3 178
Terveydenhuollon resurssit "kuolema"-tilassa	10 837	10 673
Haittatapahtumat	134	430
Yhteensä elinvuodet (LY)	■■■	■■■
Ennen taudin etenemistä	■■■	■■■
Taudin etenemisen jälkeen	■■■	■■■
Yleensä laatupainotetut elinvuodet (QALY)	■■■	■■■
Ennen taudin etenemistä	■■■	■■■
Taudin etenemisen jälkeen	■■■	■■■

	Tebentafuspi	Vertailuhoito
Haittatapahtumien disutiliteetti	■	■

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin ja mallin rakenteeseen liittyvää epävarmuutta herkkyys- ja skenaarioanalyysien avulla. Deterministisessä herkkyysanalyysissä vaihdettiin tiettyjen parametrien arvoja 95 % luottamusvälin mukaisesti. Tulokset on esitetty tornadokuvaajana **liitteessä 10**. Herkkyysanalyysin perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä IMCgp-100-202-tutkimukseen perustuvalla utiliteetti-arvolle ennen taudin etenemistä, vaikka tätä lähestymistapaa ei käytetty perusanalyysissä. Tulos oli toiseksi herkin kemoterapiahoidon toiselle käyntikustannukselle.

Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty **liitteessä 10**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta on nähtävissä erityisesti QALY-arvoissa.

Lisäksi myyntiluvan haltija esitti erilaisia skenaarioanalyyskejä, joissa vaihdettiin mallin parametrien arvoja. Skenaarioanalyysseistä ainoastaan sellaiset, joissa muutettiin OS-tuloksiin liittyviä ekstrapolaatiojakaumia, muuttivat ICERiä $\pm 10\%$. Näiden skenaarioanalyysien tulokset on esitetty **liitteessä 10**.

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysseistä nähdään, että suurin epävarmuus mallinnuksessa liittyy OS-jakaumien valintaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä on käytetty kolmisolmuista splinimallia, jossa viimeinen solmukohta on 33 kuukauden kohdalla. Myyntiluvan haltijan mukaan splinimallin pitäisi huomioida muutos IMCgp100-202-tutkimuksen OS-havainnoissa 32–34 kuukauden kohdalla paremmin kuin perinteiset parametriset jakaumat. Fimean arviointiryhmän mukaan perustelut splinimallin käytölle olivat puutteelliset, eikä perusanalyysin tulosta voida siitä syystä pitää uskottavana.

IMCgp100-202-tutkimuksen päivitetystä analyysissä mediaani seuranta-aika oli 22 kuukautta. Tutkimuksesta on saatavilla tietoja elossaolo-osuuksista aina 30 kuukauteen asti. Tässä ajanhetkessä tebentafuspihaarassa elossaolo-osuus oli 34 %. Splinimallin ja kaikkien parametristen mallien tuottamat tulokset ovat tähän ajanhetkeen asti linjassa IMCgp100-202-tutkimuksen tulosten kanssa. Kuukaudesta 30 eteenpäin splinimallin rakenne kuitenkin muuttuu ja ekstrapolaatiokäyrä tasoittuu. Myyntiluvan haltija on perustellut

■. Fimean mukaan tätä oletusta ei ole perusteltu kunnolla, eikä sen perusteella voida tehdä johtopäätöksiä elossaolokäyrän käyttäytymisestä pitkälle ajalle.

Levinnyttä suonikalvoston melanoomaa sairastavien potilaiden elossaoloajan mediaani on 13 kuukautta (10,11), ja vastaavat kolmen ja viiden vuoden elossaolo-osuudet ovat noin 13 % ja 2 % (6). Splinimallin mukaan myyntiluvan haltijan perusanalyysissä 10 vuoden kohdalla on elossa 15 % potilaista ja 30 vuoden kohdalla vielä 5 % potilaista. Tällä hetkellä olemassa oleva tutkimustieto ei tue splinimallilla saatavia OS-tuloksia. Myöskään Fimean kliiniset asiantuntijat eivät pitäneet esitettyä mallinnusta uskottavana huomioiden sen, että saavutetut hoitovasteet olivat lähes yksinomaan osittaisia vasteita. Elosaoloajan jakauma tasoittuu heti sen jälkeen, kun IMCgp100-202-tutkimuksen havainnot loppuvat. Tämä luo suurta epävarmuutta mallinnukseen, sillä suurin osa terveyshyödyistä tulee havaintojen jälkeen saaduista elinvuosista. Vaikka Kaplan-Meier-käyrässä nähdään tasoittumista noin 32 kuukauden jälkeen, riskissä on tämän jälkeen ainoastaan 12 potilasta, joten Kaplan-Meier-käyrästä ei voida Fimean mukaan tehdä luotettavasti splinimallia tukevia johtopäätöksiä.

Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan perustelut splinimallin valinnalle olivat puutteelliset. Näin ollen Fimea päätyi tekemään oman perusanalyysin, jossa tebentafuspin elossaoloaikaa mallinnettiin parametrisella jakaumalla splinimallin sijasta. Myyntiluvan haltija ei pyynnöstä huolimatta toimittanut Fimean käyttöön tebentafuspin kokonaiselossaoloaikaa kuvaavaa Kaplan-Meier-käyrää IMCgp100-102-tutkimuksesta, joten parametrilla jakaumaa ei pystytty kunnolla vertaamaan visuaalisesti tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriin. Fimean perusanalyysin parametriseksi jakaumaksi valikoitui AIC- ja BIC-arvojen perusteella log-logistinen jakauma.

4.4 Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi

Fimean perusanalyysi tehtiin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 1818**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 18. Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean perusanalyysi
Tebentafuspin OS-ekstrapolaatiojakauma	Kolmisolmuinen splinimalli	Log-logistinen jakauma

4.4.1 Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin tulokset on esitetty **taulukossa 00**. Fimean perusanalyysissä tebentafuspin saavutetaan noin [REDACTED] laatuainotettua elinvuotta vähemmän kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä. Lisäksi tebentafuspin kustannukset ovat hieman korkeammat Fimean perusanalyysissä johtuen hieman suuremmista kustannuksista

terveydenhuollon resurssit ”kuolema”-tilassa. Muut tulokset ovat samat kummassakin analysissä.

Taulukko 19. Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Tebentafuspi	■	■	669 138	-	-	-	-
Vertailuhoito	■	■	81 001	■	■	588 136	540 739

4.4.2 Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Tebentafuspin OS-jakaumaan liittyi suuresti epävarmuutta, joten Fimea teki skenaarioanalyysijä myös eri jakaumilla. Gompertz-jakaumaa ei pidetty uskottavana siinä tilanteessa, että vertailuhaaran mallinnuksessa käytetään Weibull-jakauma, sillä jakaumat risteävät 5–6 vuoden välillä. Tuloksia muilla jakaumilla on esitetty **taulukossa 2020**.

Taulukko 20. Yhteenveto eri skenaarioista, joissa tebentafuspihaarassa on käytetty muita OS-jakaumia.

Tebentafuspin jakauma	Vertailuhaaran jakauma	ICER
Lognormaali	Weibull	■
EkspONENTTI	Weibull	■
Weibull	Weibull	■
Yleistetty gammajakauma	Weibull	■

Kuten tebentafuspin OS-jakaumaan, myös vertailuhaaran OS-jakaumaan liittyy samanlaista epävarmuutta. Fimean perusanalyysissä käytettiin samaa vertailuhaaran OS-jakaumaa kuin myyntiluvan haltijan perusanalyysissä, mutta myös muut jakaumat olivat uskottavia. Mikäli Fimean analyysissä olisi käytetty vertailuhoidon OS-jakaumana log-logistista jakaumaa, olisi ICER noussut ■ euroon per QALY. Vastaavasti, jos vertailuhaaraan olisi valittu Gompertz-jakauma, olisi ICER ollut ■ €/QALY. Muilla OS-jakaumilla ICER asettui näiden tulosten välille.

Lisäksi vertailuhoitoihin liittyy jonkin verran epävarmuutta. Suomessa ei käytetä pembrolitsumabia tai ipilimumabia, mutta dakarbatsiinia / temotsolomidia voidaan käyttää monoterapiana. Näin ollen tehtiin skenaarioanalyysi, jossa vertailuhoidoksi valittiin pelkästään dakarbatsiini. Tällaisessa skenaariossa vertailuhoidon kustannukset olivat pienemmät kuin perusanalyysissä, jolloin myös ICER kasvoi hieman. Skenaarion tulos oli ■ €/QALY.

4.5 Pohdinta

Suurin epävarmuus kustannusvaikuttavuusmallissa liittyy tebentafuspin OS-jakauman valintaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä on käytetty kolmisolmuista splinimallia, ja tämän analyysin tulos oli 305 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan tebentafuspin kokonaiselossaoloaikaa tulisi mallintaa parametrisilla jakaumilla eikä splinimallilla. Fimean perusanalyysissä käytettiin log-logistista jakaumaa tebentafuspille ja analyysin tulos oli 540 000 €/QALY. Fimean skenaarioanalyyseistä nähdään, että myös muilla vaihtoehtoisilla parametrisilla jakaumilla tulos on merkittävästi myyntiluvan haltijan perusanalyysiä suurempi.

Muut epävarmuudet mallinnuksessa liittyvät vertailuhoitoihin, vertailuhoidon OS-jakauman valintaan, hoidon kestoon sekä terveyteen liittyvän elämänlaadun menetelmän valintaan. Näillä epävarmuuksilla ei ollut suurta merkitystä kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä on jonkin verran epävarmuutta myös vertailuhoitoihin liittyen. IMCgp100-202-tutkimuksen vertailuhoidot eivät ole optimaalisia suomalaisen hoitokäytäntöön verrattuna, mutta tuloksia voidaan silti pitää suuntaa antavana arviona tebentafuspin vaikutuksista. Tebentafuspi todennäköisesti siis pidentää kokonaiselossaoloaikaa suomalaiseen nykyhoitokäytäntöön verrattuna. Sen sijaan Suomessa käytetyt TOL-hoito, dakarbatsiini ja temotsolomidi monoterapioina ovat halvempia hoitoja kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt pembrolitsumabi, ipilimumabi ja dakarbatsiini. Näin ollen analyysissä käytettyihin vertailuhoitoihin liittyvä epävarmuus näkyy erityisesti kustannuksissa. Fimean skenaarioanalyysistä nähdään, että mikäli potilaat saisivat vertailuhoitona ainoastaan dakarbatsiinia, olisivat vertailuhaaran kustannukset noin ██████████ € pienemmät ja näin ollen ICER olisi noin █████ % suurempi perusanalyysiin nähden. Skenaarioanalyysistä nähdään, että lopputuloksen kannalta vertailuhoitojen valinnalla ei ole kovin suurta merkitystä.

Vertailuhaaran erilaisia OS-jakaumia testattiin Fimean skenaarioanalyyseissä siten, että tebentafuspihaarassa käytettiin log-logistista jakaumaa. Skenaarioanalyysien tulokset olivat välillä ██████████ €/QALY. ██████████

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä utiliteettiarvot laskettiin time to death -menetelmällä. Terveydentiloihin perustuvassa menetelmässä olisi voitu käyttää IMCgp100-202-tutkimuksessa kerättyjä tietoja terveyteen liittyvästä elämänlaadusta ja se olisi ollut konservatiivisempi lähestymistapa. Perusanalyysissä käytetyssä time to death -menetelmään utiliteettiarvot saatiin ihomelanoomatutkimuksesta (41), eikä IMCgp100-202-tutkimuksesta. Tämän menetelmän käyttö lisää hieman epävarmuutta mallinnukseen. Myyntiluvan haltijan tutki terveydentiloihin perustuvaa vaihtoehtoista menetelmää skenaarioanalyysissä, ja vaihtoehtoinen tapa kasvatti ICERiä noin █████ %. Menetelmän valinnalla ei siis ollut suurta merkitystä lopputulokseen.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion tebentafuspin budjettivaikutuksesta leikkaukseen soveltumattoman tai metastaattisen uvean melanooman hoidossa ihmisen leukosyyttiantigeeni HLA-A*02:01-positiivisilla aikuispotilailla. Myyntiluvan haltijan toimittama materiaali sisälsi raportin, jossa kuvataan budjettivaikutuslaskelman menetelmät ja tulokset, sekä budjettivaikutuslaskelman Excel-tiedoston.

Myyntiluvan haltija halusi salata esittämänsä arvion potilasmäärästä, keskimääräisistä hoitojen kestosta ja mahdollisen alennetun hinnan sekä näiden perusteet. Tästä johtuen budjettivaikutuksen arviointi perustuu osin Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Fimea arvioi eri hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset suomalaiselle esimerkkipotilaalle (**taulukko 2121**). Paino ja ihon pinta-alatiedot muodostettiin FinTerveys 2017 -tutkimuksen (48) aineiston perusteella siten, että ≥ 30 -vuotiaiden miesten ja naisten keskimääräisistä mitoista laskettiin kehon pinta-ala Mostellerin kaavalla (49). Näin saatiin keskimääräiseksi painoksi 79,9 kg ja pituudeksi 169,8 cm, joista edelleen saatiin kehon pinta-ala 1,94 m². Suomalainen esimerkkipotilas vastasi hyvin IMCgp100-202-tutkimuksen keskimääräistä potilasta (paino 78,9 kg ja ihon pinta-ala 1,90 m²).

Lääkekustannusten arviossa käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (i.v.) tai verottomia vähittäismyyntihintoja (p.o.). Lääkekustannukset laskettiin kustannuksiltaan edullisimman valmisteen ja pakkausyhdistelmän mukaan. Kustannuksia arvioitaessa oletettiin, että infuusioannospakkauksia ei jaeta eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Suun kautta annettavien lääkkeiden pakkaukset puolestaan oletettiin jaettavaksi. Mahdollisia sairaalalle myönnettäviä alennuksia ei ole huomioitu.

Annostelukustannuksena infuusiolääkkeille käytettiin julkaisun (45) nykyarvoon muutettua annostelukustannusta (287 €). Tebentafuspihoidon aloitukseen (kolme ensimmäistä annosta) liittyy seuranta sairaalahoidossa infuusion jälkeen, jolloin annostelukustannuksena näinä kertoina on käytetty julkaisun (46) mukaista syöpätautien vuodeosaston yksikkökustannusta (733 €). Suun kautta annettaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia.

Taulukko 21. Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja kustannukset kuukautta kohden suomalaiselle esimerkkipotilaalle laskettuna.

Lääkeaine	Annostelu	Annos	Lääke-kustannus (€/kk) ^a	Annostelu-kustannus (€/kk) ^a	Kuukausi-kustannus (€)
Arvioitava hoito					
Tebentafuspi, aloitus (i.v.)	kerran viikossa viikot 1–3 (i.v.)	1. päivä 20 µg 8. päivä 30 µg 15. päivä 68 µg	54 016	3 185	57 201
Tebentafuspi, jatko (i.v.)	kerran viikossa alkaen viikolta 4 (i.v.)	68 µg	54 016	1 245	55 261
Vertailuhoidot					
TOL-hoito: Temotsolomidi (T, p.o.) + vinkristiini (O, i.v.) + lomustiini (L, p.o.)	T: päivinä 1, 2, 3, 4, ja 5 kussakin 28 päivän syklissä O: kerran 28 päivän syklissä L: kerran 28 päivän syklissä	T: 150 mg/m ² O: 1,4 mg/m ² L: 40 mg/m ²	870	311	1 181
Dakarbatsiini (i.v.)	kerran 21 päivän syklissä	1 000 mg/m ²	225	415	640
Temotsolomidi (p.o.)	päivinä 1, 2, 3, 4, ja 5 kussakin 28 päivän syklissä	200 mg/m ²	982	0	982

^a Lääke- ja annostelukustannukset skaalattu kuukautta kohden hyödyntämällä hoitosyklin pituutta.

5.2 Arvio potilaiden lukumäärästä

Fimean arvio potilaiden lukumäärästä perustuu kirjallisuuslähteisiin ja rekisteritietoon. Kirjallisuuden mukaan Suomessa todetaan vuosittain 65 suonikalvoston melanoomaa (1), joista noin puolet muodostavat etäpesäkkeitä (6). Meta-analyysin (11) mukaan metastoituneen suonikalvoston melanooman elossaoloajan mediaani on 12–13 kuukautta. Genotyyppirekisterin (5) mukaan 34 % suomalaisista ilmentää tebentafuspihoitoon soveltuva HLA-A*02:01 genotyyppiä. Näin ollen vuosittaiseksi potilasmääräarvioksi saatiin 11 potilasta.

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella tebentafuspi-hoidosta syntyvät lääke- ja annostelukustannukset ovat 669 138 € potilasta kohti. Vastaavat kustannukset mallinnuksessa käytetyillä vertailuhoidoilla olivat 81 001 €. Potilaskohtaisten kustannusten erotus on siten 588 136 €, mikä tarkoittaa kustannusten lisäystä, kun käytetään vertailuhoidojen sijaan tebentafuspi-hoitoa.

5.4 Budjettivaikutukset

Budjettivaikutusarvio perustuu oletukseen, että kaikki 11 tebentafuspihoitoon soveltuvat potilaat siirtyvät saamaan tebentafuspia vertailuhoitojen sijaan. Jos keskimääräinen potilaskohtaisten kustannusten erotus on 588 136 €, kaikkien 11 potilaan hoitaminen tebentafuspilla aiheuttaa 6 469 507 € kustannusten lisäyksen nykyhoitoon verrattuna.

5.5 Pohdinta

Budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemään laskelmaan, jossa on arvioitu tebentafuspin indikaation mukainen potilasmäärä kirjallisuuteen perustuen ja hoitojen kustannukset yrityksen toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin perusteella. Tebentafuspihoidon budjettivaikutus on Fimean arvion mukaan listahinnoin noin 6,5 miljoonaa euroa. Arvioon liittyy kuitenkin jonkin verran epävarmuutta johtuen potilasmäärästä ja vertailuhoidoista.

IMCgp100-202-tutkimuksen vertailuhoitoihin perustuvassa laskelmassa on mukana immunologisia hoitoja (pembrolitsumabi ja ipilimumabi), jotka lisäävät jonkin verran vertailuhoidon kustannuksia Suomessa käytössä oleviin hoitoihin verrattuna. Tästä syystä potilaskohtaisten kustannusten erotus ja budjettivaikutus Suomessa yleisesti käytössä oleviin vertailuhoitoihin nähden olisi vielä jonkin verran esitettyä suurempi. Lisäksi on huomattava, että laskelmassa on käytetty diskontattuja lukuja. Arvioissa ei ole myöskään huomioitu genotyypin testausta tai haittatapahtumien hoitoa, joista aiheutuvien kustannusten oletetaan olevan pieniä lääke- ja annostelukustannuksiin verrattuna.

Yrityksen laskema budjettivaikutus on vuosille 2023, 2024 ja 2025 on 3,3, 4,4 ja 5,5 miljoonaa euroa. Yrityksen ja Fimean arvioima budjettivaikutus listahinnoilla laskien on iso, mutta myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa käydä luottamuksellisia hintakeskusteluja myöhäisemmässä vaiheessa, mikä osaltaan mahdollisesti alentaisi budjettivaikutusta ja siihen liittyvää epävarmuutta.

6 Johtopäätökset

- Levinneen silmän suonikalvoston melanooman hoitoon ei ole vakiintunutta hoitoa. IMCgp100-202-tutkimuksessa tebentafuspia verrattiin tutkijan valitsemaan lääkkeeseen, joka oli joko ipilimumabi, dakarbatsiini tai pembrolitsumabi. Tässä arvioinnissa vertailuhoitoja olivat TOL-hoito ja temotsolomidi/dakarbatsiini. Tutkimuksen tuloksia voidaan pitää suuntaa antavana arviona tebentafuspin vaikutuksista Suomessa käytettyihin systeemisiin hoitoihin verrattuna.
- Tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli tebentafuspiryhmässä 21,7 kuukautta ja vertailuhoitoryhmässä 16,0 kuukautta. Tebentafuspiryhmässä täydellisen tai osittaisen hoitovasteen sai 9,1 % potilaista. Lähes kaikki olivat osittaisia vasteita. Vertailuhoitoa saaneista potilaista 4,8 % sai vasteen, kaikki osittaisia vasteita. Potilaista 43 % jatkoi hoitoa taudin etenemisen jälkeen.
- Tebentafuspihoito aiheuttaa selvästi enemmän ja vaikeampia haittatapahtumia kuin vertailuhoito ja edellyttää hoitohenkilökunnan syvällistä perehtyneisyyttä näiden haittojen diagnosointiin ja hoitoon.
- Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 304 000 €/QALY. Fimean perusanalyysissä tulos oli 541 000 €/QALY. Ero johtuu pääosin siitä, että Fimea ei pitänyt uskottavana myyntiluvan haltijan tapaa mallintaa kokonaiselossaoloaika.
- Fimean arvio vuosittaisesta budjettivaikutuksesta 11 potilaalle on noin 6,5 miljoonaa euroa, kun oletetaan, että tebentafuspi korvaa täysin nykyhoitoina käytetyt vertailuhoidot.
- Pääasiallinen syy korkealle budjettivaikutukselle ja inkrementaaliselle kustannusvaikuttavuussuhteelle on tebentafuspin korkea hinta. Myyntiluvan haltija on ilmaissut halukkuutensa käydä luottamuksellisia hintakeskusteluja myöhäisemmässä vaiheessa.

Lähteet

1. Rantala ES, Tulokas S, Kivelä TT, et al. Silmämelanooma. *Lääketieteellinen Aikakausk Duodecim*. 2019;135(6):1443–52. [accessed 04/05/2022]. <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2019/16/duo15067>
2. Kivelä T. Incidence, prevalence and epidemiology of ocular melanomae. In: Murray TG, Boldt HC, editors. *Ocular melanoma: advances in diagnostic and therapeutic strategies*. London: UK: Future Medicine Ltd; 2014. p. 20–38.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1016/S0161-6420(03)00078-2
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12). [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1016/J.OPHTHA.2007.01.032
5. The Allele Frequency Net Database - Allele, haplotype and genotype frequencies in Worldwide Populations. [accessed 04/26/2022]. <http://www.allelefrequencies.net/default.asp>
6. Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res*. 2022;101041. [accessed 04/05/2022]. DOI:10.1016/J.PRETEYERES.2022.101041
7. Rantala ES, Peltola E, Helminen H, et al. Hepatic Ultrasonography Compared With Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging at Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2020;216:156–64. DOI:10.1016/j.ajo.2020.03.049
8. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, et al. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1443–9. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1016/S0161-6420(00)00182-2
9. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4651–9. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1167/IOVS.03-0538
10. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(8):1370–80. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1093/ANNONC/MDZ176
11. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019;29(6):561–8. [accessed 04/05/2022]. DOI:10.1097/CMR.0000000000000575
12. Kivelä TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L, et al. Validation of a Prognostic Staging for Metastatic Uveal Melanoma: A Collaborative Study of the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:217–26. DOI:10.1016/j.ajo.2016.06.002

13. Singh AD, Zabor EC, Radivoyevitch T. Estimating Cured Fractions of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(2):174–81. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2020.5720
14. Repo P, Jääntti JE, Järvinen R-S, et al. Germline loss-of-function variants in MBD4 are rare in Finnish patients with uveal melanoma. *Pigment cell melanoma Res.* 2020;33(5):756–62.
15. Johansson PA, Stark A, Palmer JM, et al. Prolonged stable disease in a uveal melanoma patient with germline MBD4 nonsense mutation treated with pembrolizumab and ipilimumab. *Immunogenetics.* 2019;71(7):511. DOI:10.1007/s00251-019-01120-1
16. Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun.* 2018;9(1):1–6. DOI:10.1038/s41467-018-04322-5
17. Saint-Ghislain M, Derrien A, Geoffrois L, et al. MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2022;173:105–12.
18. Weis E, Salopek TG, McKinnon JG, et al. Management of Uveal Melanoma: A Consensus-Based Provincial Clinical Practice Guideline. *Curr Oncol* 2016, Vol 23, Pages 57-64. 2016;23(1):57–64. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.3747/CO.23.2859
19. Mathis T, Cassoux N, Tardy M, et al. Prise en charge des mélanomes oculaires, le minimum pour les oncologues. *Bull Cancer.* 2018;105(10):967–80. DOI:10.1016/J.BULCAN.2018.07.011
20. Nathan P, Coupland S, Lewis R, et al. The Melanoma Focus guideline for Uveal Melanoma (UM). 2022; [accessed 05/20/2022]. <https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2022/05/uveal-melanoma-guidelines-2022.pdf>
21. Chadha V, Cauchi P, Kincaid W, et al. Consensus statement on metastatic surveillance for uveal melanoma in Scotland. 2019; [accessed 05/19/2022]. https://www.nhsggc.org.uk/media/256054/consensus_full_paper_final_version.pdf
22. Barker CA, Salama AK. New NCCN Guidelines for Uveal Melanoma and Treatment of Recurrent or Progressive Distant Metastatic Melanoma. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(5S):646–50. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.6004/JNCCN.2018.0042
23. Rao P, Barker C, Coit D, et al. NCCN Guidelines Insights: Uveal Melanoma, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(2):115. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.6004/JNCCN.2020.0007
24. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3947–70. DOI:10.1200/JCO.20.00198
25. Steeb T, Hayani KM, Förster P, et al. Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematically identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):1079. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1007/S00432-020-03141-W

26. Rantala ES, Kivelä TT, Hernberg MM. Impact of staging on survival outcomes: A nationwide real-world cohort study of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Research*. 2021. DOI:10.1097/CMR.0000000000000728
27. Rantala ES, Hernberg MM, Lundin M, et al. Metastatic uveal melanoma managed with best supportive care. *Acta Oncol (Madr)*. 2021;60(1):135–9. DOI:10.1080/0284186X.2020.1817978
28. Rantala ES. Metastatic uveal melanoma – Diagnosis by imaging and stage-stratified overall survival. University of Helsinki; 2020. URN:ISBN:9789515167743
29. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192–7. [accessed 05/19/2022]. DOI:10.1016/J.EJSO.2009.02.016
30. Tulokas S, Mäenpää H, Peltola E, et al. Selective internal radiation therapy (SIRT) as treatment for hepatic metastases of uveal melanoma: a Finnish nation-wide retrospective experience. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(10):1373–80. DOI:10.1080/0284186X.2018.1465587
31. Kimmtrak (tebentafuspi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004929/0000. European Medicines Agency EMA. 2022.
32. Kimmtrak. Tebentafuspi. EPAR (European public assessment report). Eur Med Agency Julkaistu 2242022. 2022; [accessed 04/25/2022]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf
33. Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, et al. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. Vol. 40, *J Clin Oncol*. 2022. <https://doi.org/10.1093/jco/40.10.1952>
34. Sato T, Nathan PD, Hernandez-Aya L, et al. Redirected T cell lysis in patients with metastatic uveal melanoma with gp100-directed TCR IMCgp100: Overall survival findings. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):9521–9521. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9521
35. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196–206. DOI:10.1056/nejmoa2103485
36. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Supplementary Appendix - Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13). DOI:10.1056/NEJMoa2103485
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
38. Seymour L, Cancer C, Group T, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143–52.

DOI:10.1016/S1470-2045(17)30074-8.iRECIST

39. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):586–98. DOI:10.1200/JCO.20.00550
40. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33(31).
41. NICE. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Technology appraisal guidance. 2015. [accessed 06/07/2022]. www.nice.org.uk/guidance/ta366
42. NICE. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Technology appraisal guidance. 2015.
43. NICE. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. 2014. [accessed 06/07/2022]. www.nice.org.uk/guidance/ta319
44. NICE. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. 2016. [accessed 06/07/2022]. www.nice.org.uk/guidance/ta384
45. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, et al. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. 2019;22(4):328–35. [accessed 05/24/2022]. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
46. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. [accessed 06/06/2022]. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-493-6>
47. Haltia O, Färkkilä N, Roine RP, et al. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med*. 2018;32(2):493–9. [accessed 06/06/2022]. DOI:10.1177/0269216317729789
48. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, et al. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa FinTerveys 2017-tutkimus RAPORTTI 4 | 2018. [accessed 05/24/2022]. URN:ISBN:9789523431041
49. RD M. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098–1098. [accessed 05/24/2022]. DOI:10.1056/NEJM198710223171717
50. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017.

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät tebentafuspihoitoon silmämelanooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 26.4.2022.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi kesken, odotetaan valmistuvan 20.7.2022. Kesäkuussa 2022 kommentoitavaksi tulleessa alustavassa suosituksessa tebentafuspiä ei suositella käytettäväksi silmän suonikalvoston melanooman hoidossa, koska kustannukset ovat korkeat ja kliiniset vaikutukset epävarmoja.
Espanja (AEMPS)	Arviointi on päätetty tehdä, aikataulusta ei vielä tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Arviointi kesken.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointi on päätetty tehdä, aikataulusta ei vielä tietoa.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinnrådet)	Arviointi kesken.

Liite 2. IMCgp100-202 (study 202) -tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (32).

Inclusion Criteria

Each patient had to meet the following criteria to be eligible for the study:

1. Male or female patients aged ≥ 18 years of age at the time of informed consent.
2. Ability to provide and understand written informed consent prior to any study procedures.
3. Histologically or cytologically confirmed mUM.
4. Had to meet the following criteria related to prior treatment:

No prior systemic therapy in the metastatic or advanced setting including chemotherapy, immunotherapy, or targeted therapy.

No prior regional liver-directed therapy, including chemotherapy, radiotherapy, or embolisation.

Prior surgical resection of oligometastatic disease was allowed.

Prior neoadjuvant or adjuvant therapy was allowed provided administered in the curative setting in patients with localised disease. Patients must not have been retreated with an investigator's choice therapy that was administered as adjuvant or neoadjuvant treatment. Additionally, patients who received nivolumab as prior adjuvant/neoadjuvant treatment should not have received pembrolizumab as investigator's choice therapy.

5. HLA-A*02:01 positive by central assay.
6. Life expectancy of > 3 months as estimated by the investigator.
7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1 at screening.
8. Patients had measurable or non-measurable disease according to RECIST v1.1.
9. All other relevant medical conditions had to be well-managed and stable, in the opinion of the investigator, for at least 28 days prior to first administration of study drug.

Exclusion Criteria

Patients who met any of the following criteria were excluded from the study:

1. Patient with any out-of-range laboratory values defined as:

Serum creatinine $> 1.5 \times$ ULN and/or creatinine clearance (calculated using Cockcroft-Gault formula or measured) < 50 mL/minute.

Total bilirubin $> 1.5 \times$ ULN, except for patients with Gilbert's syndrome who were excluded if total bilirubin $> 3.0 \times$ ULN or direct bilirubin $> 1.5 \times$ ULN.

Alanine aminotransferase (ALT) $> 3 \times$ ULN.

Aspartate aminotransferase (AST) $> 3 \times$ ULN.

Absolute neutrophil count $< 1.0 \times 10^9/L$.

Absolute lymphocyte count $< 0.5 \times 10^9/L$.

Platelet count < 75 × 10⁹/L.

Haemoglobin < 8 g/dL.

2. History of severe hypersensitivity reactions (eg, anaphylaxis) to other biologic drugs or monoclonal antibodies.

3. Clinically significant cardiac disease or impaired cardiac function, including any of the following:

- Clinically significant and/or uncontrolled heart disease such as congestive heart failure (New York Heart Association Grade ≥ 2), uncontrolled hypertension, or clinically significant arrhythmia that required medical treatment.
- QTc corrected by Fridericia's formula (QTcF) > 470 msec on screening electrocardiogram (ECG) or congenital long QT syndrome. NOTE: If the initial automated QTcF interval was > 470 msec at screening, for the purpose of determining eligibility, the mean QTcF, based on at least 3 ECGs obtained over a brief time interval (ie, within 30 minutes), had to be manually determined by a medically qualified person.
- Acute myocardial infarction or unstable angina pectoris < 6 months prior to screening.

4. Presence of symptomatic or untreated central nervous system (CNS) metastases, or CNS metastases that required doses of corticosteroids within the prior 3 weeks to study Day 1. Patients with brain metastases were eligible if lesions had been treated with localised therapy and there was no evidence of progression for at least 4 weeks by magnetic resonance imaging (MRI) prior to the first dose of study drug.

5. Active infection that required systemic antibiotic therapy. Patients who required systemic antibiotics for infection must have completed therapy at least 1 week prior to the first dose of study drug.

6. Known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Testing for HIV status was not necessary unless clinically indicated.

7. Active hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection per institutional protocol. Testing for HBV or HCV status was not necessary unless clinically indicated or the patient had a history of HBV or HCV infection.

8. Malignant disease, other than that being treated in this study. Exceptions to this exclusion included the following: malignancies that were treated curatively and had not recurred within 2 years prior to study treatment; completely resected basal cell and squamous cell skin cancers; any malignancy considered to be indolent and that had never required therapy; and completely resected carcinoma in situ of any type.

9. Any medical condition that, in the investigator's or Sponsor's judgment, prevented the patient's participation in the clinical study due to safety concerns, compliance with clinical study procedures, or interpretation of study results.

10. Patients who received systemic steroid therapy or any other immunosuppressive medication at any dose level, as these might have interfered with the mechanism of action of study treatment. Local steroid therapies (eg, otic, ophthalmic, intra-articular or inhaled medications) were acceptable.
11. History of adrenal insufficiency.
12. History of interstitial lung disease.
13. History of pneumonitis that required corticosteroid treatment or current pneumonitis.
14. History of colitis or inflammatory bowel disease.
15. Major surgery within 2 weeks of the first dose of study drug (minimally invasive procedures such as bronchoscopy, tumour biopsy, insertion of a central venous access device, and insertion of a feeding tube were not considered major surgery and were not exclusionary).
16. Radiotherapy within 2 weeks of the first dose of study drug, with the exception of palliative radiotherapy to a limited field, such as for the treatment of bone pain or a focally painful tumour mass.
17. Use of haematopoietic colony-stimulating growth factors (eg, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor) \leq 2 weeks prior to start of study drug. An erythroidstimulating agent was allowed as long as it was initiated at least 2 weeks prior to the first dose of study treatment and the patient was not red blood cell transfusion dependent.
18. Pregnant, likely to become pregnant, or lactating women (where pregnancy was defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation).
19. Women of childbearing potential who were sexually active with a non-sterilised male partner, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they were using highly effective contraception during study treatment, and must have agreed to continue using such precautions for 6 months after the final dose of investigational product; cessation of birth control after this point had to be discussed with a responsible physician.
20. Male patients had to be surgically sterile or used double barrier contraception methods from enrolment through treatment and for 6 months following administration of the last dose of study drug.
21. Patients who were in an institution due to official or judicial order.
22. Patients who were related to the investigator or any sub-investigator, research assistant, pharmacist, study coordinator, or other staff thereof, directly involved in the conduct of the study.
23. Contraindication for treatment with investigator's choice alternatives (dacarbazine, ipilimumab and pembrolizumab) as per applicable labelling. Patient may have had a

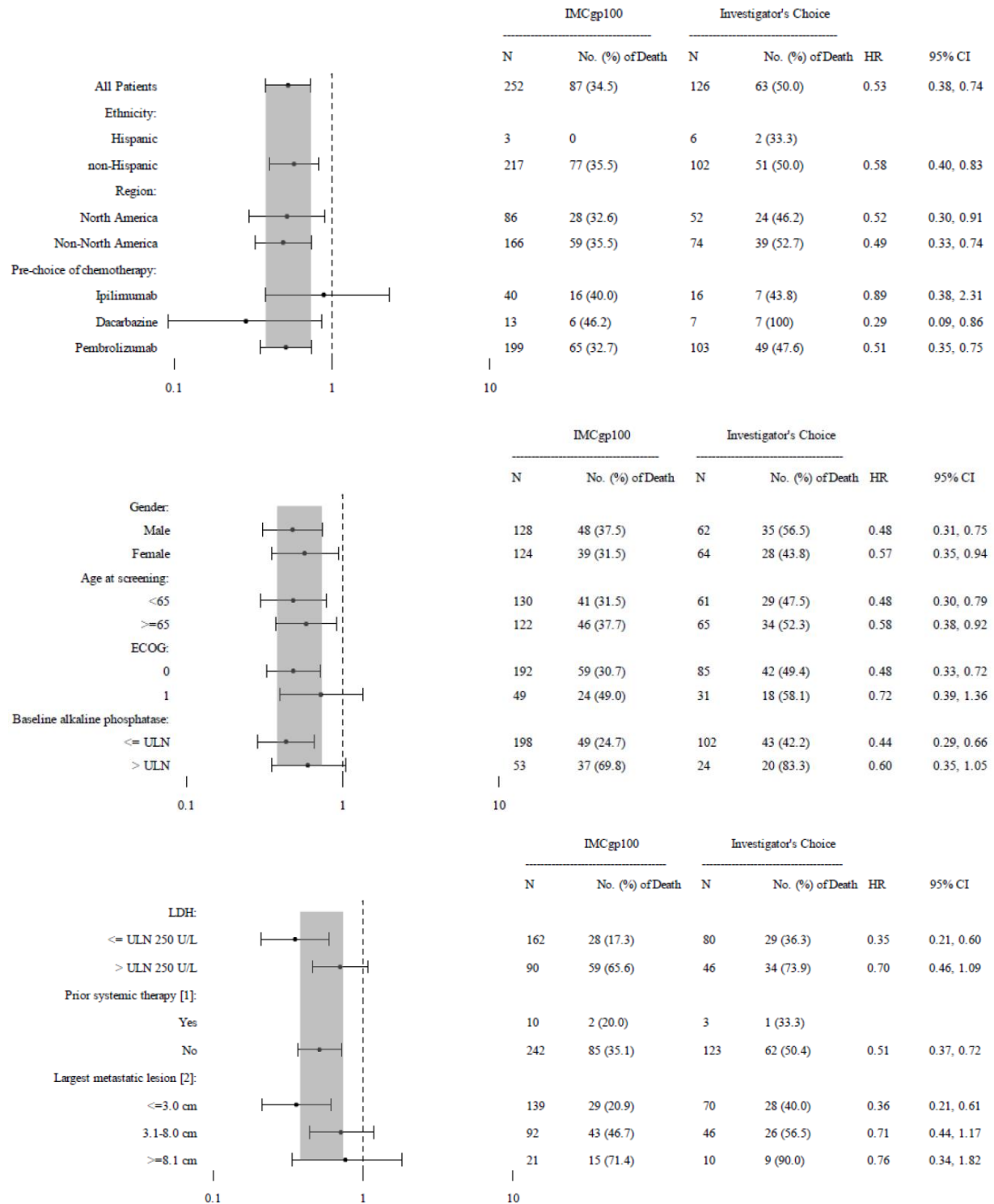
contraindication to 1 or 2 of the choices if he/she was a candidate for dosing with at least 1 investigator's choice and met all other study eligibility criteria.

Liite 3. IMC100gp-202-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (32).

	Tebentafusp (N = 252)	Investigator's Choice (N = 126)
Age, years		
Mean (Std)	61.3 (11.9)	63.6 (10.7)
Median (Min, Max)	63.5 (23, 92)	65.5 (25, 88)
Gender, n (%)		
Female	124 (49.2)	64 (50.8)
Male	128 (50.8)	62 (49.2)
Race, n (%)		
American Indian/Alaska Native	0	1 (0.8)
White	222 (88.1)	107 (84.9)
Not reported	23 (9.1)	14 (11.1)
Not allowed as per local regulatory	5 (2.0)	3 (2.4)
Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)
Other	1 (0.4)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
I	48 (19.0)	14 (11.1)
II	89 (35.3)	40 (31.7)
III	56 (22.2)	34 (27.0)
IV	23 (9.1)	7 (5.6)
Missing	36 (14.3)	31 (24.6)
ECOG performance status, n (%)		
0	192 (76.2)	85 (67.5)
1	49 (19.4)	31 (24.6)
2	0	1 (0.8)
Missing	11 (4.4)	9 (7.1)
Baseline LDH status, n (%) ^a		
≤ ULN	162 (64.3)	80 (63.5)
> ULN	90 (35.7)	46 (36.5)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = Intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; Std = standard deviation; ULN = upper limit of normal.

Liite 4. Alaryhmäanalyysin tulokset IMCgp100-202-tutkimuksesta (data cut-off 13.10.2020).



CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; ULN = upper limit of normal.

Liite 5. Tutkimuksittain jaotellut tebentafuspihoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 %:lla kaikista potilaista (data cut-off 12.8.2021) (32, taulukko 48).

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	Study 01 All doses (n = 19) n (%)	Study 102 Phase 1 All doses (n = 19) n (%)	Study 102 Phase 2 20/30/68 mcg (n = 127) n (%)	Study 202 20/30/68 mcg (n = 245) n (%)	All Studies (n = 410) n (%)
Number of patients with any TEAE	19 (100,0)	19 (100,0)	127 (100,0)	245 (100,0)	410 (100,0)
Blood and lymphatic system disorders	9 (47,4)	9 (47,4)	24 (18,9)	65 (25,7)	105 (25,6)
Anaemia	6 (31,6)	6 (31,6)	17 (13,4)	25 (10,2)	54 (13,2)
Cardiac disorders	5 (26,3)	4 (21,1)	37 (29,1)	37 (15,1)	83 (20,2)
Tachycardia	2 (10,5)	2 (10,5)	15 (11,8)	24 (9,8)	43 (10,5)
Eye disorders	11 (57,9)	15 (78,9)	68 (53,5)	79 (32,2)	173 (42,2)
Periorbital oedema	8 (42,1)	12 (63,2)	34 (26,8)	26 (10,6)	80 (19,5)
Gastrointestinal disorders	17 (89,5)	19 (100,0)	113 (89,0)	194 (79,2)	343 (83,7)
Nausea	13 (68,4)	16 (84,2)	85 (66,9)	120 (49,0)	234 (57,1)
Vomiting	12 (63,2)	10 (52,6)	53 (41,7)	73 (29,8)	148 (36,1)
Abdominal pain	4 (21,1)	11 (57,9)	45 (35,4)	60 (24,5)	120 (29,3)
Diarrhoea	5 (26,3)	9 (47,4)	34 (26,8)	61 (24,9)	109 (26,6)
Constipation	5 (26,3)	10 (52,6)	32 (25,2)	44 (18,0)	91 (22,2)
Abdominal pain upper	3 (15,8)	5 (26,3)	25 (19,7)	50 (20,4)	83 (20,2)
Dyspepsia	3 (15,8)	4 (21,1)	15 (11,8)	20 (8,2)	42 (10,2)
General disorders and administration site conditions	18 (94,7)	19 (100,0)	124 (97,6)	231 (94,3)	392 (95,6)
Pyrexia	13 (68,4)	18 (94,7)	104 (81,9)	187 (76,3)	322 (78,5)
Fatigue	13 (68,4)	17 (89,5)	78 (61,4)	125 (51,0)	233 (56,8)
Chills	9 (47,4)	14 (73,7)	85 (66,9)	117 (47,8)	225 (54,9)
Oedema peripheral	5 (26,3)	16 (84,2)	44 (34,6)	66 (26,9)	131 (32,0)
Face oedema	6 (31,6)	5 (26,3)	15 (11,8)	25 (10,2)	51 (12,4)
Influenza like illness	5 (26,3)	5 (26,3)	23 (18,1)	18 (7,3)	51 (12,4)

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	Study 01 All doses (n = 19) n (%)	Study 102 Phase 1 All doses (n = 19) n (%)	Study 102 Phase 2 20/30/68 mcg (n = 127) n (%)	Study 202 20/30/68 mcg (n = 245) n (%)	All Studies (n = 410) n (%)
Asthenia	0	0	9 (7,1)	38 (15,5)	47 (11,5)
Hepatobiliary disorders	2 (10,5)	6 (31,6)	22 (17,3)	51 (20,8)	81 (19,8)
Hyperbilirubinaemia	0	3 (15,8)	10 (7,9)	28 (11,4)	41 (10,0)
Immune system disorders	3 (15,8)	2 (10,5)	15 (11,8)	55 (22,4)	75 (18,3)
Cytokine release syndrome	2 (10,5)	0	10 (7,9)	51 (20,8)	63 (15,4)
Investigations	7 (36,8)	13 (68,4)	66 (52,0)	132 (53,9)	218 (53,2)
Aspartate aminotransferase increased	1 (5,3)	5 (26,3)	23 (18,1)	56 (22,9)	85 (20,7)
Alanine aminotransferase increased	1 (5,3)	5 (26,3)	19 (15,0)	51 (20,8)	76 (18,5)
Lipase increased	1 (5,3)	2 (10,5)	12 (9,4)	35 (14,3)	50 (12,2)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (15,8)	5 (26,3)	13 (10,2)	23 (9,4)	44 (10,7)
Weight decreased	1 (5,3)	4 (21,1)	20 (15,7)	16 (6,5)	41 (10,0)
Metabolism and nutrition disorders	7 (36,8)	16 (84,2)	70 (55,1)	110 (44,9)	203 (49,5)
Decreased appetite	3 (15,8)	7 (36,8)	32 (25,2)	45 (18,4)	87 (21,2)
Hypophosphataemia	3 (15,8)	4 (21,1)	15 (11,8)	27 (11,0)	49 (12,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (52,6)	18 (94,7)	91 (71,7)	116 (47,3)	235 (57,3)
Arthralgia	2 (10,5)	10 (52,6)	42 (33,1)	53 (21,6)	107 (26,1)
Back pain	4 (21,1)	13 (68,4)	41 (32,3)	45 (18,4)	103 (25,1)
Myalgia	5 (26,3)	8 (42,1)	23 (18,1)	24 (9,8)	60 (14,6)
Pain in extremity	3 (15,8)	10 (52,6)	18 (14,2)	24 (9,8)	55 (13,4)
Nervous system disorders	8 (42,1)	17 (89,5)	75 (59,1)	127 (51,8)	227 (55,4)
Headache	7 (36,8)	11 (57,9)	42 (33,1)	75 (30,6)	135 (32,9)
Dizziness	1 (5,3)	8 (42,1)	21 (16,5)	27 (11,0)	57 (13,9)
Paraesthesia	3 (15,8)	5 (26,3)	10 (7,9)	27 (11,0)	45 (11,0)
Psychiatric disorders	1 (5,3)	10 (52,6)	42 (33,1)	45 (18,4)	98 (23,9)

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)	Study 01 All doses (n = 19) n (%)	Study 102 Phase 1 All doses (n = 19) n (%)	Study 102 Phase 2 20/30/68 mcg (n = 127) n (%)	Study 202 20/30/68 mcg (n = 245) n (%)	All Studies (n = 410) n (%)
Insomnia	0	7 (36,8)	20 (15,7)	22 (9,0)	49 (12,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (52,6)	17 (89,5)	69 (54,3)	93 (38,0)	189 (46,1)
Cough	4 (21,1)	8 (42,1)	29 (22,8)	44 (18,0)	85 (20,7)
Dyspnoea	2 (10,5)	7 (36,8)	24 (18,9)	32 (13,1)	65 (15,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (94,7)	19 (100,0)	122 (96,1)	229 (93,5)	388 (94,6)
Pruritus	13 (68,4)	17 (89,5)	96 (75,6)	169 (69,0)	295 (72,0)
Rash	12 (63,2)	6 (31,6)	56 (44,1)	135 (55,1)	209 (51,0)
Dry skin	5 (26,3)	12 (63,2)	50 (39,4)	77 (31,4)	144 (35,1)
Rash maculo-papular	7 (36,8)	1 (5,3)	51 (40,2)	75 (30,6)	134 (32,7)
Erythema	4 (21,1)	10 (52,6)	36 (28,3)	60 (24,5)	110 (26,8)
Hair colour changes	5 (26,3)	8 (42,1)	34 (26,8)	48 (19,6)	95 (23,2)
Skin exfoliation	7 (36,8)	1 (5,3)	28 (22,0)	51 (20,8)	87 (21,2)
Skin hypopigmentation	0	5 (26,3)	24 (18,9)	22 (9,0)	51 (12,4)
Vitiligo	1 (5,3)	2 (10,5)	8 (6,3)	40 (16,3)	51 (12,4)
Skin hyperpigmentation	0	6 (31,6)	21 (16,5)	19 (7,8)	46 (11,2)
Vascular disorders	10 (52,6)	17 (89,5)	79 (62,2)	131 (53,5)	237 (57,8)
Hypotension	8 (42,1)	14 (73,7)	53 (41,7)	95 (38,8)	170 (41,5)
Hypertension	3 (15,8)	2 (10,5)	19 (15,0)	38 (15,5)	62 (15,1)
Flushing	2 (10,5)	1 (5,3)	16 (12,6)	25 (10,2)	44 (10,7)

n = number of patients; PT = preferred term, SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event Patients with multiple TEAEs per SOC or PT are counted only once in each row.

Adverse events (AEs) are coded using MedDRA version 23.1.

TEAEs are defined as any AE with a start date from day of first dose of study drug up to 90 days after last dose of study drug or until start of alternative cancer therapy post treatment discontinuation, whichever occurs first.

Liite 6. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät tebentafuspihoitoa silmän suonikalvoston melanooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 15.06.2022. Hakutermit: 'tebentafusp'. Hakutuloksia löytyi 7 kappaletta (**liitetaulukko 6**), jotka hylättiin seuraavin perustein:

Tutkimuksessa ei ollut aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 2): NCT05315258, NCT05282901

Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 2): NCT02570308, NCT03070392

Expanded access program (lääkkeen erityislupakäyttö) (n = 1): NCT04960891

Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 1): NCT02535078

Ei koskenut kyseseistä lääkettä (n = 1): NCT05415072

Liitetaulukko 6. Hakutulokset.

NCT number	Condition	Interventions	Primary Completion Date
NCT05315258	Melanoma (Skin) Melanoma, Uveal	Tebentafusp	June 30, 2025
NCT04960891	Uveal Melanoma	Tebentafusp	-
NCT02535078	Malignant Melanoma	Tebentafusp (IMCgp100) durvalumab tremelimumab	January 2025
NCT02570308	Uveal Melanoma	IMCgp100	June 30, 2020
NCT03070392	Uveal Melanoma	IMCgp100 Dacarbazine Ipilimumab Pembrolizumab	October 13, 2020
NCT05282901	Metastatic Uveal Melanoma	Pembrolizumab	April 30, 2025
NCT05415072	Metastatic Uveal Melanoma	DYP688	November 4, 2025

Liite 7. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitujen häiritähtapahtumien yleisyys.

Kategoria	Häiritähtapahtuma	Tebentafuspi (%)	Vertailuhaara (%)
Ihon ja ihonalaisen kudoksen häirit	Ihottuma	9,4	0
	Makulopapulaarinen ihottuma	8,6	0
	Kutina	4,5	0
Tutkimukset	Kohonnut ASAT	5,3	0,9
	Kohonnut lipaasi	4,1	5,4
	Kohonnut ALAT	3,3	1,8
Verisuoniin liittyvät häirit	Verenpainetauti	8,6	2,7
	Hypotensio	3,3	0
Yleiset häirit ja antopaikkaan liittyvät häirit	Väsymys	5,3	0,9
	Kuume	3,7	0,9
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäirit	Epänormaalinen pieni fosfaattipitoisuus veressä	4,1	0,9
Maksan ja sapen häiriö	Hyperbilirubinemia (keltaisuus)	3,3	4,5
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häirit	Keuhkoveritulppa	0,8	3,6
Ruoansulatuskanavan häirit	Paksusuolitulehdus	0	2,7
	Ripuli (aste ≤ 3)	1,2	2,7
Endokriiniset häirit	Kilpirauhasen liikatoiminta (minkä tahansa asteinen)	0,4	11,7

Liite 8. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

Liitetaulukko 8a. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt lääkepakkausten kustannukset.

Valmiste	Pakkauskoko	Listahinta €
Tebentafuspi	100 µg/0,5 ml	12 431
Ipilimumabi	200 mg/40 ml	17 409,11 ^a
	50 mg/10 ml	4 352,28 ^a
Nivolumabi	240 mg/24 ml	3 547,2 ^a
	100 mg/10 ml	1 048,5 ^a
	40 mg/4 ml	426,2 ^a
Pembrolitsumabi	100 mg/4 ml	3 566 ^a
Dakarbatsiini	500 mg	65 ^a
	1000 mg	95 ^a
Vinkristiini	1 mg/ml	28,8 ^a
Temotsolomidi	180 mg/5 kpl annospussi	267,48 ^b
	100 mg/5 kpl annospussi	147,88 ^b
Lomustiini	40 mg/20 kapselia	365,06 ^b

Lähde: Kelan lääkehaku 2022 muilla valmisteilla, paitsi tebentafusilla, jolla hinta on oletettu tukkumyyntihinta.

^a Veroton tukkumyyntihinta; ^b Veroton vähittäismyyntihinta.

Liitetaulukko 8b. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt lääkkeiden annostelukustannukset.

Tuote	Yksikkökustannus (€)	Lähde
Infuusiona annettavan valmisteiden annostelukustannus	287	(45)
Laboratoriotutkimus – metabolic panel DAPS04 – Clinical Biochemistry	5	P -Kalium (1 €), 3622 P -Natrium (1 €), 4598 P -Kalsium (1 €), 1471 P -Glukoosi (1 €), 4600 P - Kreatiniini (1 €). HUS Diagnostiikkakeskus 2021
Ihmisen albumiini, 20 %	35	ALBUNORM 200 g/l 50 ml, Kelan lääkehaku 2022
Vuodeosaston kustannus	733	(50)

Liitetaulukko 8c. Kustannusvaikuttavuusmallissa jatkohoitaja saavien potilaiden osuudet ja jatkohoitajien kustannukset.

	Tebentafuspi	Vertailuhaara
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
Hoidon kustannus, €		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

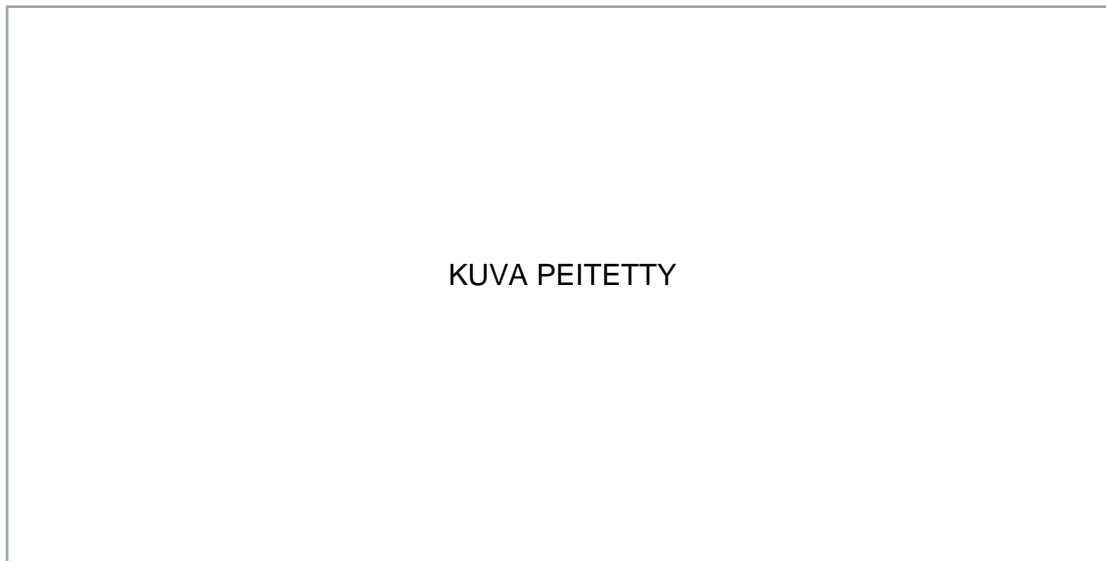
Liitetaulukko 8d. Mallin terveydentiloihin liittyvät kustannukset.

Terveydentila	Kustannus (€)
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Tebentafuspi	■	■	696 607	-	-	-	-
Vertailuhaara	■	■	82 528	■	■	614 079	233 570

Liite 10. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 10a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 10b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

Liitetaulukko 10d. Myyntiluvan haltijan OS-jakaumiin liittyvien skenaarioanalyysien tulokset.

Tebentafuspilla käytetty jakauma	Vertailuhoidolla käytetty jakauma	Tulos (€/QALY)
----------------------------------	-----------------------------------	----------------

Splini-malli (perusanalyysi)	Weibull-jakauma (perusanalyysi)	303 869
Log-logistinen	Weibull	██████████
Log-logistinen	Gompertz	██████████
Log-logistinen	Yleistetty gamma	██████████
Lognormaali	Weibull	██████████
Lognormaali	Gompertz	██████████
Lognormaali	Yleistetty gamma	██████████
Yleistetty gamma	Weibull	██████████
Yleistetty gamma	Gompertz	██████████
Yleistetty gamma	Yleistetty gamma	██████████

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" is stylized with a small pink horizontal bar above its dot.

ISBN 978-952-7299-41-8

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency