

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Tebentafusp til behandling av HLA-A\*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,9)

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn: tebentafusp

Legemiddelform:  
konsentrat til intravenøs  
infusjon

MT-søker/innehaver:  
Immunocore Ltd (1)

#### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Specialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; melanom

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

**Kommentar:**

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
 Juridiske konsekvenser  
 Etske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

**Kommentar:**

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malignt melanom i øyet (uvealt melanom) er en alvorlig kreftsykdom med en dødelighet opp mot 50%. Uveale melanomer oppstår fra melanocytter i de delene av øyet som har fargestoff (uvea). Disse er regnbuehinnen (*iris*), strålelegemet (*corpus ciliare*) og årehinnen (*choroidea*). Om lag 5 % av alle melanom i kroppen oppstår i øyet og i 2020 ble det diagnostisert 71 tilfeller i Norge. Gjennomsnittlig alder ved diagnose var 67 år for menn og 63 år for kvinner. Moderne behandlingsmåter gir god, varig tumorkontroll lokalt og veldig få (2%) pasienter har påvisbare metastaser på diagnosetidspunktet, men etter 5 år har 31% metastaser, etter 15 år 45% og etter 25 år har om lag 50% av pasientene metastaser. De fleste (ca 90%) får metastaser i leveren, noen kan få metastaser til lunger eller skjelett (2, 3). Når pasienten først får metastaser er prognosen, som har vært uendret i flere tiår, svært dårlig med en median overlevelse på under ett år (4).

### Dagens behandling

Lokal strålebehandling er den primære behandlingen, enten i form av såkalt brakyterapi, hvor en radioaktiv strålekilde festes på øyet, eller ved utvendig bestråling. Hvis svulsten er stor eller berører en stor del av synsnerven fjernes hele øyet kirurgisk (enukleasjon) og erstattes av et implantat og en øyeprotese. Ny og bedre lokalbehandling gjør at flere pasienter beholder noe av det synet de har ved diagnose, uten at det har betydning for prognosen. Prognosen har derimot ikke endret seg de siste 30 årene, dette skyldes at det ikke finnes behandling som kan hindre spredning eller metastaser. I tillegg har ikke nye og moderne behandlinger som immunterapi og målrettet behandling hatt samme effekt som ved melanom i hud.

Ved metastatisk sykdom vil pasienter med få eller én levermetastase vurderes for kirurgi eller strålebehandling. Pasienter med flere levermetastaser kan behandles ved isolert lever perfusjon, kjemo-embolisering, radioembolisering eller med kombinert immunbehandling. For pasienter med mer avansert stadium (T3 og T4) finnes ingen effektiv behandling og de bør forespørres om de ønsker å ta del i studier med utprøvende behandling (5).

### Virkningsmekanisme

Tebentafusp er et bispesifikt legemiddel som binder til gp100 på overflaten av melanomceller og til CD3 på overflaten av T celler. Pasientens egne T celler blir aktivert og rekruttert til melanomcellene, noe som resulterer i en anti-tumor immunrespons. Tebentafusp er en såkalt immun-mobiliserende monoklonal T celle reseptor (TCR) mot kreft (ImmTAC). TCR-domenet gjenkjenner gp100 når det er bundet til HLA-A\*02:01 og det er derfor kun pasienter med denne HLA-typen som kan behandles med Tebentafusp (ca 50% av pasientene) (6,7).

### Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

### Mulig indikasjon

Avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) uvealt melanom hos pasienter positive for HLA-A\*02:01 (1).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en enarmet fase I/II studie og en åpen randomisert kontrollert fase II/III studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne med HLA-A*02:01 positiv metastatisk uvealt melanom (N=146)	Tebentafusp	Ingen	Primære utfallsmål: antall pasienter som opplever toksisitet, objektiv respons rate (ORR) i fase 2 av studien  Sekundære utfallsmål: ORR i fase 1 av studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	Phase I/II <a href="#">NCT02570308</a>	<a href="#">Resultater tilgjengelige</a>
Voksne med HLA-A*02:01 positiv metastatisk uvealt melanom som ikke har mottatt behandling for metastatisk sykdom før (N=378)	Tebentafusp	Enten pembrolizumab, ipilimumab eller dakarbazin (som monoterapi)	Primært utfallsmål: OS  Sekundære utfallsmål: PFS, ORR, sikkerhet, livskvalitet, ++	Phase II/III <a href="#">NCT03070392</a>	Resultater tilgjengelige (7)

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt –</b>	- Det har ikke tidligere blitt metodevurdert behandling spesifikk for metastatisk uvealt melanom, men flere legemidler har blitt metodevurdert for behandling av avansert kutant melanom som også er i bruk ved metastatisk uvealt melanom ( <a href="#">ID2015_053</a> og <a href="#">ID2014_034</a> ).
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt –</b>	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering ( <a href="#">NICE ID1441</a> ).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8).

## 4. Referanser

1. Tebentafusp. Specialist Pharmacy Service (SPS), NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tebentafusp/>
2. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Kreftregisteret, 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-melanom-2020.pdf>
3. Uvealt melanom. Kreftforeningen. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/uvealt-melanom-foflekkreft-i-oyet/>
4. 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. 2019;30(8):1370-80.
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2931. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram/>
6. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(7):418-34.
7. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021;385(13):1196-206.
8. IMCgp100 for the treatment of advanced or metastatic uveal melanoma. NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence briefing. NIHRIO ID: 13462. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/12/13462-IMCgp100-for-metastatic-uveal-melanoma.pdf>
9. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 19-21 January 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-19-21-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-19-21-january-2021_en.pdf)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.12.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.