



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Kimmtrak (tebentafusp)

we wskazaniu:
w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których
występuje ludzki antygen leukocytarny
(HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym
czerniakiem błony naczyniowej oka

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 9/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
Wykaz skrótów	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Ocena populacji docelowej	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	10
1.6 Ocena ekonomiczna.....	10
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	11
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	15
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	17
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	19
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	21
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	24
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	24
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
3.6 Horizon scanning.....	27
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	30
4.1 Szacowanie wielkości populacji	30
4.1.1. Opis metodyki	30
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	31
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	31
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	32
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	32
5.2 Opis badań	33
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	41
5.4 Ocena jakości badań.....	43

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	43
5.4.2. Opis komparatora.....	43
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	43
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	44
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	44
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	44
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	44
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	45
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	45
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	48
6.3 Podsumowanie siły interwencji	52
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	54
7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	54
7.1.1. Założenia	54
7.1.2. Dane wejściowe	55
7.1.3. Wyniki	55
7.2 Model farmakoekonomiczny	56
7.2.1. Założenia	56
7.2.2. Dane wejściowe.....	58
7.2.3. Wyniki	59
7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	63
7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	65
7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	69
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	70
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	70
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	70
8.3. Niepewność dodatkowych danych.....	70
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	70
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	70
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	70
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	71
9.1. Populacja docelowa	71
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	71
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	71
10. PIŚMIENNICTWO	72
11. ZAŁĄCZNIKI	74
11.1. EPAR Kimmtrak – wybrane fragmenty.....	74
11.2. Strategie wyszukiwania	75
11.3. Diagram selekcji publikacji	75

11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA	76
11.5. Diagram selekcji publikacji dotyczących HTA.....	76

Wykaz skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMF	(ang. <i>The America Melanoma Foudation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AS-OCT	optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka
AST	aminotransferaza asparaginowa
ASTCT	(ang. <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>)
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)
CD3	antygen różnicowania komórkowego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CM	czerniak skóry (ang. <i>cutaneous melanoma</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CTLA4	antygen cytotoksycznych limfocytów T-4
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DLT	liczba uczestników z toksycznością ograniczającą dawkę (ang. <i>dose limiting toxicity</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	(ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	(ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	(ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FNAB	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
G-BA	(de. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GBD	(ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
Globocan	(ang. <i>Global Cancer Observatory</i>)
Gp-100	glikoproteina 100
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>major histocompatibility complex</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HVB	wirus zapalenia wątroby typu B

HVC	wirus zapalenia wątroby typu C
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IRT	technologia interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive reponse technology</i>)
ITT	(ang. <i>Intent to treat</i>)
IQWIG	(de. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesn</i>)
KE	Komisja Europejska
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MedDRA	(ang. <i>Medical Dictionary for regulatory Activities</i>)
MHC	główny układ zgodności tkankowej
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MTD	maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
mUM	przerzutowy czerniak błony naczyniowej (ang. <i>metastatic uveal melanoma</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCR SSP	(ang. <i>Polymerase chain reaction sequence-specific primers</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PKC	kinaza białkowa C
PSURs	(ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RECIST	(ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Managment Plan</i>)
SOC	klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i>)
TEAEs	liczba uczestników zgłaszających zdarzenia niepożądane pojawiające się po leczeniu (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TLR5	receptor toll-podobny 5
TLR9	receptor toll-podobny 9
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
TTT	przezżreniczna termoterapia
UBM	ultrabiomikroskopia
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UM	czerniak błony naczyniowej (ang. <i>uveal melanoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)

QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years Gained)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Kimmtrak (100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), którego substancją czynną jest tebentafusp (kod ATC: L01), przeznaczony jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Kimmtrak posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 01.04.2022 r. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka to 20 µg w dniu 1., 30 µg w dniu 8., 68 µg w dniu 15., a następnie 68 µg raz na tydzień. Należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Kimmtrak, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), wodorofosforan disodowy (E339), mannitol (E421), trehaloza, polisorbit 20 (E432), woda do wstrzykiwań.

Nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10: C69 – nowotwór złośliwy oka i przydatków oka, C69.3 – naczyniówka, C69.4 – ciało rzęskowe

ICD-11: 2D05 – nowotwór złośliwy naczyniówki, 2D06 – nowotwór złośliwy ciała rzęskowego, 2D07 – nowotwór złośliwy tęczówki

Czerniak błony naczyniowej oka (Uveal melanoma, UM) jest najczęstszym pierwotnym wewnątrzgałkowym nowotworem złośliwym oka u dorosłych (~85%). Powstaje on wyłącznie z melanocytów błony naczyniowej i jest biologicznie, klinicznie i genetycznie odmienny od czerniaka skóry. Czerniak błony naczyniowej oka jest chorobą zagrażającą życiu, w przypadku której nie ma skutecznej terapii po wystąpieniu przerzutów. Pomimo leczenia miejscowego (radioterapia i chirurgia), do 50% pacjentów z UM rozwija przerzuty systemowe (mUM), głównie do wątroby (~90% pacjentów). Gdy u chorych rozwiną się przerzuty, rokowania są złe, z medianą przeżycia ≤ 12 miesięcy.

Częstość występowania różni się w zależności od czynników geograficznych, rasowych i wiekowych, wahając się od 5,3 do 10,9 przypadków na milion. Zapadalność jest największa wśród rasy kaukaskiej (98% wszystkich chorych). Według danych KRN z 2019 roku, w Polsce nowotwory oka stanowią 0,3% wszystkich nowotworów w Polsce (517 przypadki), z czego większość stanowi czerniak błony naczyniowej. Śmiertelność z tego powodu wynosiła 0,1% wszystkich nowotworów (107 zgonów). Choroba występowała nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Największym problemem w UM jest wysoka, około 50% śmiertelność z powodu uogólnionego rozsiewu, na którego skuteczne leczenie nie ma nadal terapii.

Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka posiadający allel HLA-A*02:01 wykazują aktywność przeciwnowotworową wobec substancji czynnej leku Kimmtrak (tebentafusp), w związku z czym genotyp HLA-A*02:01 jest obowiązkowym biomarkerem, który należy oznaczyć, u pacjentów kwalifikowanych do leczenia.

Wytyczne praktyki klinicznej

W odnalezionych wytycznych rekomendowaną linią leczenia u osób posiadających antygen leukocytarny HLA-A*02:01, jest zastosowanie tebentafuspu. Pozostałe opcje leczenia, są ogólne i nie odnoszą się bezpośrednio do populacji osób z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01. Obejmują one zastosowanie chemioterapii, terapii celowanej lub immunoterapii. Wytyczne opublikowane przez ASCO rekomendują udział w badaniach klinicznych.

Według wytycznych NCCN z 2022 roku piśmiennictwo nie jest jednoznaczne co do innych terapii systemowych poza tebentafuspem. Wytyczne te wskazują, iż poszczególni pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej mogą niekiedy odnieść korzyść z zastosowania leków stosowanych w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry (immunoterapia, chemioterapia).

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Kimmtrak oraz substancja czynna tebentafusp nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania (czerniak błony naczyniowej oka) dotyczyły produktu leczniczego Treosulfan. Rada Przejrzystości uważała za niezasadne, a Prezes Agencji nie rekomendował zakwalifikowania leku Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69) jako świadczenia gwarantowanego.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Obecnie w Polsce nie ma programu lekowego dla osób z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Wytyczne kliniczne opublikowane przez NCCN, rekomendują schematy takie jak: niwolumab, pembrolizumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Schematy te są refundowane w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych” (ICD-10:C43).

W ramach chemioterapii dostępne są w Polsce leki: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum.

Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 18,75. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,82, w przypadku komparatora 16,81. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,99, co stanowi 5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

1.3 Ocena populacji docelowej

W celu oszacowania wielkości populacji, założono że:

- Wśród wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór oka (ICD-10: C69) ~85% pacjentów choruje na czerniaka błony naczyniowej oka;
- U ~50% populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka, zdiagnozowano przerzuty;
- U ~50% populacji występuje antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01).

Uwzględniając powyższe założenia oraz korzystając z obliczonych danych na podstawie informacji zawartych w KRN, oszacowano populację docelową która wynosi 180 (160 – 200).

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 5,6 miesiąca. Ze względu na przyjęty czas leczenia, tj. 5,6 miesiąca, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolat) w pierwszym roku wyniesie ok. 35 (zakres 30 – 40), w kolejnych latach ok. 75 (zakres 70 – 80).

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących populacji docelowej w Polsce, powyższe szacowanie należy uznać za przeszacowane.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla produktu Kimmtrak – Study 01, Study 102 oraz Study 202. Badania Study 01 oraz Study 102 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego Study 202 – otwartego, randomizowanego, dwuramiennego, wielośrodowego badania III fazy.

Jakość głównego badania rejestracyjnego Study 202 oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Niezaślepienia próba;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem błony naczyniowej oka w warunkach rzeczywistych;
- Dopuszczenie zmiany terapii z ramienia komparatora na tebentafusp;

- Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii C, tj. RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)).

1.5 Ocena siły interwencji

Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,4 miesiące.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia tebentafuspu wynosiła 21,7 miesięcy (95% CI: 18,6, 28,6), a dla ramienia wyboru badacza 16,0 miesięcy (95%CI: 9,7, 18,4).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 3,0 – 5,0) u pacjentów leczonych tebentafuspem, natomiast u pacjentów z drugiego ramienia mediana ta wynosiła 2,9 miesiąca (95% CI: 2,8 – 3,0).

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów z ramienia tebentafuspu wyniósł 10,3% (95% CI: 6,9 – 14,8), natomiast dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza 4,8% (95% CI: 1,8 – 10,1).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie u pacjentów ramienia tebentafuspu wynosiła 9,9 miesiąca (95% CI: 5,4 – bd). Dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza, medianę oszacowano na 9,7 miesiąca (95% CI: 2,7 – bd).

W podgrupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (23 w ramieniu tebentafuspu i 6 w ramieniu z wyborem badacza), TTR wystąpił wcześniej w ramieniu tebentafuspu niż w ramieniu z wyborem badacza medianą wynoszącą odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 1,2 do 22,2) w porównaniu z 4,1 miesiąca (zakres 2,0 do 11,8).

U wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa (n=410) wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,2% całej populacji i 28,2% populacji głównego badania rejestracyjnego Study 202 (n=252). Zarówno w całej populacji jak i w badaniu Study 202 część pacjentów przerwała lub zakończyła leczenie ze względu na TEAE, odpowiednio 26,1%/25,3% i 3,7%/3,3%. W obu grupach w trakcie trwania badania zarejestrowano zgony, odpowiednio 42,2% (0,5% związany z TEAE) dla całej populacji i 34,3% (0,8% związane z TEAE) dla populacji badania Study 202.

W trakcie badania nie zarejestrowano AE stopnia 5 związanego z podaniem leku. Częstość występowania AE stopnia 4 była stosunkowo niska. Nie odnotowano zgonów, w wyniku podania preparatu Kimmtrak.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe (niedociśnienie i nadciśnienie) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. U większości pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 1. lub 2.

1.6 Ocena ekonomiczna

Na podstawie danych z bazy [redacted] obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Kimmtrak wyniósł [redacted].

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,77 LYG (95%CI: 0,65 – 0,74);
- w wariancie optymistycznym: 1,60 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,21 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,99 LYG (95%CI: 0,78 – 0,98);
- w wariancie optymistycznym: 2,49 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,73 LYG.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] w horyzoncie dożywotnim, [redacted] próg opłacalności kosztowej odpowiednio [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej [redacted]. W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted] próg efektywności kosztowej [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego [redacted]. W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego [redacted]. ICER dla tego wariantu.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (Niemcy, Francja, Kanada), 3 postępowania w trakcie procedowania (Szkocja, Ontario, Szwecja) oraz 1 wstępnie negatywną rekomendację (Wielka Brytania). Walia odstąpiła od oceny na podstawie trwającej oceny NICE.

W niemieckiej pozytywnej rekomendacji zwraca się uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w porównaniu z terapią wybieraną przez lekarza (dakarbazyną, ipilimumab lub pembrolizumab).

W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji określono warunki objęcia refundacją. Dotyczą one czasowego, rocznego, pozwolenia na refundację.

Kanadyjska agencja rekomenduje objęcie leku Kimmtrak refundacją, po spełnieniu określonych warunków, w tym po obniżeniu ceny leku.

Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne opracowane przez zagraniczne agencje i organizacje HTA (NICE, IQWiG, G-BA).

Ocena brytyjskiego NICE jest wstępną analizą i może ulec zmianie.

Niemiecka organizacja IQWiG zwraca uwagę, na niepewność modelu farmakoekonomicznego, ze względu na przyjęte przez firmę założenia. Oszacowany roczny koszt terapii to 361 398,68 €.

Niemiecka organizacja G-BA oszacowała roczny koszt wynoszący 802 758,44 – 822 354,74 €. W kosztach leczenia nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

1.7 Ocena niepewności wniosku

Produkt leczniczy Kimmtrak posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów.

Dodatkowo możliwe jest mało precyzyjne oszacowanie populacji docelowej w Polsce, ze względu na brak dokładnych danych.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, roztwór w fiolce jednodawkowej
Substancja czynna	Tebentafusp
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy KIMMTRAK jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Kod ICD-10: C69 – nowotwór złośliwy oka i przydatków oka, C69.3 – naczyniówka, C69.4 – ciało rzęskowe
Kryteria diagnostyczne	Test potwierdzający obecność genotypu HLA-A*02:01
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego KIMMTRAK to 20 mg krogramów w dniu 1., 30 mg krogramów w dniu 8., 68 mg krogramów w dniu 15., a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień. Należy kontynuować leczenie produktem leczniczym KIMMTRAK, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Tebentafusp to bispecyficzne białko fuzyjne, złożone z receptora komórek T (TCR; domena docelowa) połączonego z fragmentem przeciwciała łączącego się z CD3 (antygen różnicowania komórkowego 3; domena efektorowa). Koniec TCR wiąże się z dużym powinowactwem z peptydem gp100 prezentowanym przez ludzki antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01) na powierzchni komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa wiąże się z receptorem CD3 na poliklonalnej komórce T. Synapsa immunologiczna powstaje, gdy domena docelowa TCR tebentafuspu łączy się z komórkami czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa CD3 łączy się z poliklonalnymi komórkami T. Ta synapsa immunologiczna skutkuje przekierowaniem i aktywacją poliklonalnych komórek T, niezależnie od ich pierwotnej swoistości w stosunku do TCR. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytotoxiczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.
Grupa ATC	ATC: L01- cytostatyki
Status leku sierocego	Tak Decyzja wykonawcza KE z dnia 19.02.2021r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (C(2020)1305 (final)); EU/3/21/2397
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania: <ul style="list-style-type: none">Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs)
Data dopuszczenia do obrotu	01.04.2022 KIMMTRAK 100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji - EU/1/22/1630/001
Podmiot odpowiedzialny	Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irlandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AOTMiT na podstawie ChPL, Kimmtrak, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.10.2022], EPAR Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 03.10.2022].

2.2. Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL Kimmtrak przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), wodorofosforan disodowy (E339), mannitol (E421), trehaloza, polisorbát 20 (E432), woda do wstrzykiwań.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Kimmtrak u kobiet w ciąży. Z tego względu nie zaleca się produktu Kimmtrak kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji.

2.2.2. Diagnostyka

2.1.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ramach diagnostyki, poniżej przedstawiono informacje zgodne z zawartymi w ChPL Kimmtrak:

- uzyskanie za pomocą zwalidowanego testu do genotypowania HLA potwierdzenia występowania u pacjenta genotypu HLA-A*02:01;
- wykonanie elektrokardiogramu (EKG);
- wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Komentarz od Analityków:

*Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Kimmtrak, należy potwierdzić obecność genotypu HLA-A*02:01 za pomocą zwalidowanego testu. W badaniu Study 102 oraz Study 202 genotypowanie HLA zostało wykonane za pomocą sekwencjonowania z zastosowaniem Secore® HLA Sequencing System (One Lambda Inc/Thermo Fisher Scientific Inc). Istnieje kilka systemów genotypowania o wysokiej rozdzielczości, które posiadają zatwierdzenie CE-IVD w Europie i są rutynowo stosowane w populacji pacjentów wysokiego ryzyka w celu określenia locus HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ i -DP.*

*W Polsce oznaczenie HLA-A*02:01 wykonywane jest zwykle metodą PCR SSP (ang. sequence-specific primers) i jest finansowane ze środków publicznych zgodnie z wykazem badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w rozpoznaniu nowotwór złośliwy oka i przydatków oka ICD-10 C69) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r.¹ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w oszacowaniach nie uwzględniono ich kosztów.*

2.1.1.2 Monitorowanie

- obserwacja pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS), w tym gorączki, niedociśnienia, niedotlenienia, dreszczy, wymiotów, bóli głowy, zmęczenia;
- w celu minimalizacji ryzyka niedociśnienia związanego z CRS należy podawać płyny dożylne przed rozpoczęciem infuzji w oparciu o ocenę kliniczną i stan nawodnienia pacjenta. W przypadku pacjentów z istniejącą już wcześniej niewydolnością nadnerczy otrzymujących leczenie podtrzymujące kortykosteroidami ogólnoustrojowymi należy rozważyć dostosowanie dawki kortykosteroidów w celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia;
- dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności i starannym monitorowaniem;
- wykonanie elektrokardiogramu (EKG) po zakończeniu leczenia w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- należy uważnie monitorować pacjentów z chorobą serca, wydłużeniem odstępu QT i czynnikami ryzyka niewydolności serca;
- pierwsze trzy dawki produktu leczniczego Kimmtrak należy podać w warunkach szpitalnych z nocnym monitorowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS przez co najmniej 16 godzin. Monitorować parametry czynności życiowych przed podaniem dawki i co najmniej co 4 godziny

¹ <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/tabBrowser/bags/9/DSOZ> [dostęp 05.01.2023].

do ustąpienia objawów. Jeśli jest to klinicznie wskazane, prowadzić częstsze monitorowanie lub przedłużyć hospitalizację;

- jeśli u pacjentów wystąpi niedociśnienie stopnia 3 lub 4 w czasie którejkolwiek z pierwszych trzech infuzji produktu leczniczego Kimmtrak, pacjentów monitorować co godzinę przez co najmniej 4 godziny w warunkach ambulatoryjnych przez następne trzy infuzje;
- w przypadku tolerancji dawki 68 mikrogramów (tzn. bez wystąpienia niedociśnienia stopnia ≥ 2 wymagającego interwencji medycznej) kolejne dawki można podawać w odpowiednich warunkach ambulatoryjnych. Obserwować pacjentów przez co najmniej 60 minut po każdej infuzji. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie produktem leczniczym Kimmtrak w warunkach ambulatoryjnych przez co najmniej 3 miesiące i u których nie występowały przerwy powyżej 2 tygodni, można zredukować monitoring ambulatoryjny po infuzji kolejnych dawek do co najmniej 30 minut;
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP450, w szczególności charakteryzujące się wąskim indeksem terapeutycznym monitorować działanie toksyczne (np. warfaryna) lub stężenie leku (np. cyklosporyna). W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanych leków.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Czerniak błony naczyniowej oka:

kod ICD-10: C69 – nowotwór złośliwy oka i przydatków oka, C69.3 – naczyniówka, C69.4 – ciało rzęskowe;

kod ICD-11: 2D05 – nowotwór złośliwy naczyniówki, 2D06 – nowotwór złośliwy ciała rzęskowego, 2D07 – nowotwór złośliwy tęczówki;

kod ORPHA: 39044.

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Nowotwory (C00-C07, C08-C19.0, C20, C21-C21.8, C22-C22.4, C22.7-C23, C24-C26.1, C26.8-C26.9, C30-C30.1, C31-C33, C34-C34.92, C37-C37.0, C38-C39.9, C40-C41.4, C41.8-C41.9, C43-C45.2, C45.7, C45.9, C47-C4A, C50-C50.629, C50.8-C52, C53-C54.3, C54.8-C56.2, C56.9-C58.0, C60-C64.2, C64.9-C69.0,92, C70-C70.1, C70.9-C73, C74-C75.5, C75.8-C79.9, C80-C81.49, C81.7-C81.79, C81.9-C85.29, C85.7-C86.6, C88-C90.32, C91-C93.7, C93.9-C95.2, C95.7-C97.9, D00-D24.9, D26.0-D39.9, D4-D49.9, E34.0, K51.4-K51.419, K62.0-K62.3, K63.5, N60-N60.99, N84.0-N84.1, N87-N87.9, Z03.1, Z08-Z09.9, Z12-Z12.9, Z80-Z80.9, Z85-Z85.9, Z86.0-Z86.03).

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 3 034,7 nowych przypadków, chorobowość związana z nowotworami wynosiła odpowiednio 5 024,5 u obu płci.

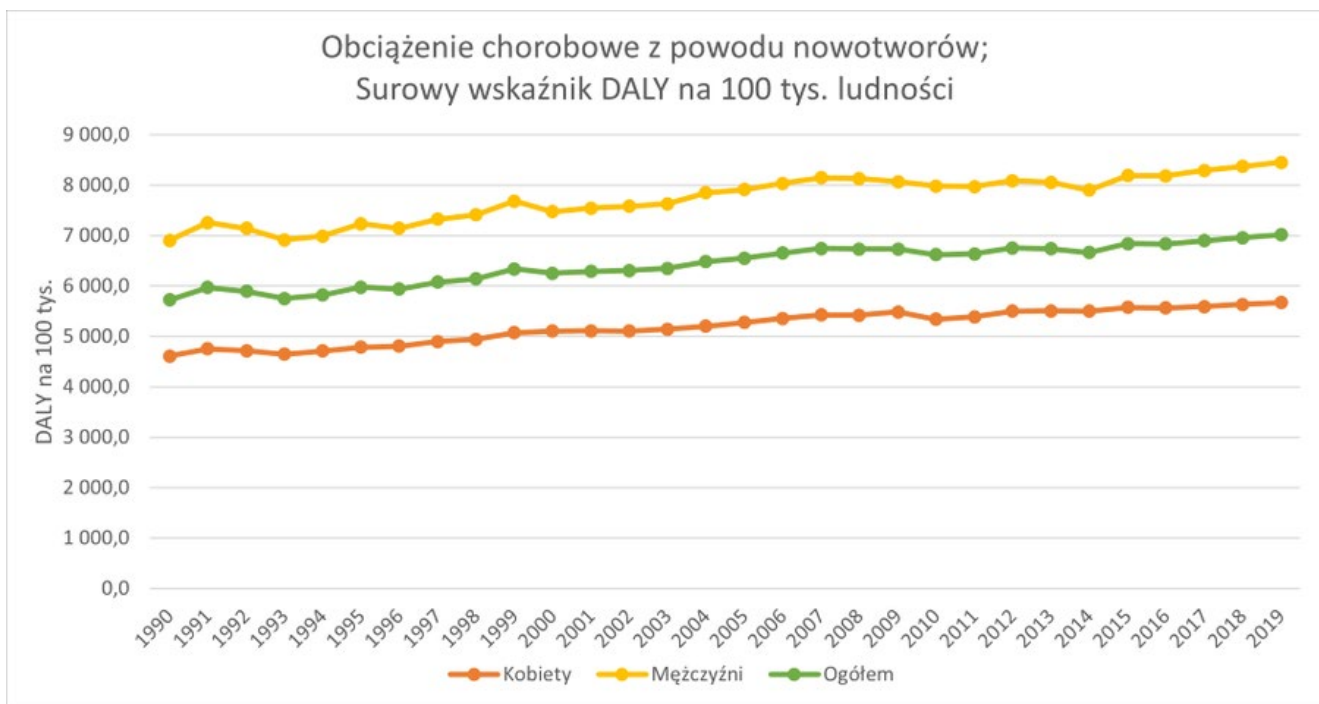
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 7 018,7 (5 899,0 – 8 217,3);
 - Kobiety: 5 671,7 (4 541,6 – 7 029,7);
 - Mężczyźni: 8 453,9 (6 709,5 – 10 510,1).

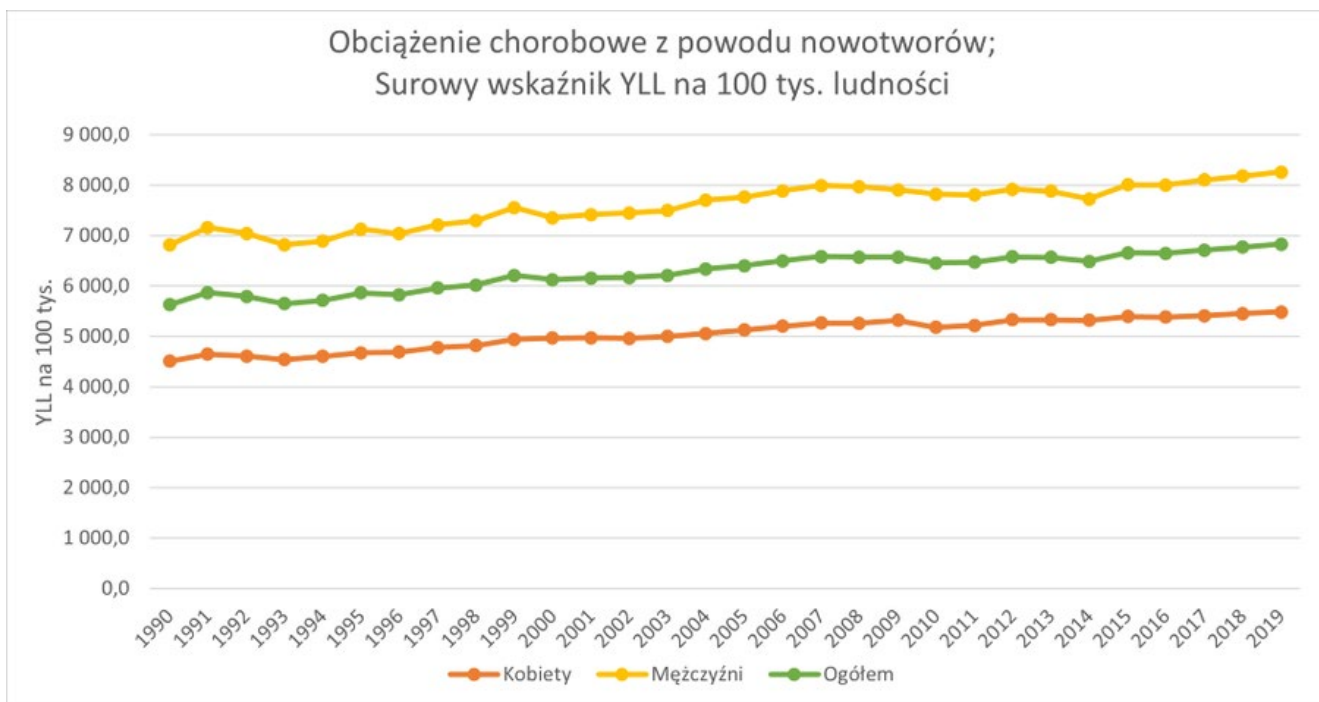
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 6 827,7 (5 720,6 – 8 028,5);
 - Kobiety: 5 484,6 (4 370,4 – 6 815,4);
 - Mężczyźni: 8 258,7 (6 507,3 – 10 347,5).

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019.



Rysunek 1. Surowy wskaźnik DALY na 100 tys. ludności
Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022].



Rysunek 2. Surowy wskaźnik YLL na 100 tys. ludności
Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Nowotwory	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193 – 0,399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307 – 0,6)

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu unieszkodliwienia bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377 – 0,687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0,389 – 0,727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi.	0,57 (0,391 – 0,727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi.	0,591 (0,414 – 0,743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi.	0,631 (0,456 – 0,782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp 21.12.2022 r.].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z nowotworami

	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
YLL	1 087 365,1	21 536 825,4	2 624 190,6
DALY	1 124 453,7	1 573 158,4	2 697 612,1

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp 21.12.2022 r.].

Komentarz od Analityków:

Z uwagi na to, iż kod ICD-10 (C69, C69.3, C69.4) czerniaka błony naczyniowej oka ujęty jest w danych z GBD w zbiorczym agregacie wszystkich nowotworów, przedstawione powyżej dane dotyczą znacznie szerszej liczby wskazań i są w związku z tym przeszacowane.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja^{2,3}

Czerniak błony naczyniowej (C69 – nowotwór złośliwy oka i przydatków oka, C69.3 – naczyniówka, C69.4 – ciało rzęskowe) (Uveal melanoma, UM) to najczęstszy złośliwy, pierwotny nowotwór wewnątrzgałkowy u osób dorosłych. Powstaje on wyłącznie z melanocytów błony naczyniowej i jest biologicznie, klinicznie i genetycznie odmienny od czerniaka skóry (CM). W CM dominują mutacje BRAF i NRAS, natomiast w UM dominują mutacje w białku wiążącym nukleotydy guaninowe, polipeptydzie q i alfa 11. Sposób rozprzestrzeniania się choroby jest odmienny w przypadku tych 2 chorób, przy czym w UM najczęstszy jest rozsiew hematogeny, podczas gdy w CM dominuje limfatyczny. Czerniak błony naczyniowej oka jest chorobą zagrażającą życiu, w przypadku której nie ma skutecznej terapii po wystąpieniu przerzutów. Pomimo leczenia miejscowego (radioterapia i chirurgia), do 50% pacjentów z UM rozwija przerzuty systemowe (mUM), głównie do wątroby (~90% pacjentów), rzadziej do płuc i kości. Gdy u chorych rozwinięte są przerzuty, rokowania są złe, z medianą przeżycia ≤ 12 miesięcy. W ciągu ostatnich 40 lat nie nastąpiła znacząca poprawa przeżycia u pacjentów z mUM.

² Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniak i zalecenia ekspertów, 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf [data dostępu 03.10.2022].

³ EMA, Assessment report, EPAR produktu leczniczego Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 03.10.2022].

Epidemiologia^{4,5,6}

Czerniak błony naczyniowej jest najczęstszym pierwotnym wewnątrzgałkowym nowotworem złośliwym oka u dorosłych (~85%). Choroba ta jest rzadkim i wysoce złośliwym podzbiorem czerniaka, stanowiącym <5% wszystkich przypadków czerniaka w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania różni się w zależności od czynników geograficznych, rasowych i wiekowych, wahając się od 5,3 do 10,9 przypadków na milion. Zapadalność jest największa wśród rasy kaukaskiej (98% wszystkich chorych). W Europie częstość występowania UM zmniejsza się z północy na południe i wynosi od 2 do 8 na milion mieszkańców. Dzieci rzadko chorują na ten typ nowotworu, a dodatkowo rokowanie w ich przypadku jest lepsze (5- i 10-letnie przeżycie wynosi 97% i 92%). Na świecie diagnozuje się około 4 000 nowych przypadków, w każdym stadium rocznie. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2019 roku nowotwory oka (C69) stanowią 0,3% wszystkich nowotworów w Polsce (517 przypadki), z czego większość stanowi czerniak błony naczyniowej. Śmiertelność z tego powodu wynosiła 0,1% wszystkich nowotworów (107 zgonów). Choroba występowała nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn, odpowiednio 288 i 229 przypadków.

Rozpoznanie⁷

Podczas gdy czerniak tęczówki może być łatwo zauważony przez samego pacjenta lub zdiagnozowany podczas rutynowej oceny w lampie szczelinowej, stały odsetek guzów tylnej części błony naczyniowej jest przypadkowo diagnozowany podczas oceny dna oka, ponieważ mogą się rozwijać bezobjawowo przez lata, zwłaszcza jeśli są zlokalizowane na obwodzie. Ultrabiomikroskopia (UBM) i optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka (AS-OCT) są pomocnymi narzędziami w ocenie małych guzów przednich, dzięki ultrasonografii B-Scan można lepiej ocenić większe guzy z tylnym rozszerzeniem. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNAB) potwierdza rozpoznanie.

Znaczenie HLA-A*02:01

Główny kompleks zgodności tkankowej (MHC ang. *major histocompatibility complex*) odpowiedzialny jest za wiązanie peptydów pochodzących od patogenów i prezentowanie ich na powierzchni komórki w celu rozpoznania przez odpowiednie limfocyty T.

Geny MHC u ludzi określane są ludzkimi antygenami leukocytarnymi (HLA, ang. *human leukocyte antigen*). W klasie I wyróżnia się geny typu HLA-A, -B i -C. Klasa II zawiera trzy pary genów zwanych HLA-DR, -DP oraz -DQ⁸. Niektóre allele HLA mogą mieć znaczenie jako biomarkery tj. wskazywać na obecność stanu chorobowego lub/i mogą posłużyć do kontroli odpowiedzi na zastosowane leczenie. Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka posiadający allel HLA-A*02:01 wykazują aktywność przeciwnowotworową wobec substancji czynnej leku Kimmtrak (tebentafusp)⁹.

Tebentafusp to bispecyficzne białko fuzyjne, złożone z receptora komórek T (TCR; domena docelowa) połączonego z fragmentem przeciwciała łączącego się z CD3 (antygen różnicowania komórkowego 3; domena efektorowa). Koniec TCR wiąże się z dużym powinowactwem z peptydem gp100 prezentowanym przez ludzki antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01) na powierzchni komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa wiąże się z receptorem CD3 na poliklonalnej komórce T. Synapsa immunologiczna powstaje, gdy domena docelowa TCR tebentafuspu łączy się z komórkami czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa CD3 łączy się z poliklonalnymi komórkami T. Ta synapsa immunologiczna skutkuje przekierowaniem i aktywacją poliklonalnych komórek T, niezależnie od ich pierwotnej swoistości w stosunku do TCR. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka¹⁰.

Glikoproteina 100 (Gp-100) jest transmembranowym białkiem, specyficznym dla komórek melanocytów skóry, błon śluzowych i siatkówki. Gp-100 jest glikozylowanym białkiem transmembranowym biorącym udział

⁴ EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 03.10.2022].

⁵ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniak i- zalecenia ekspertów, 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf [data dostępu 03.10.2022].

⁶ Krajowy Rejestr Nowotworów KRN <http://onkologia.org.pl/> [data dostępu 03.10.2022].

⁷ D.C. Branisteanu, C.M. Bogdanici, D.E. Branisteanu, M.A. Maranduca, M. Zemba, F. Balta, C.I. Branisteanu, A.D. Moraru, Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review), 11 Oct 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8543295/>. [data dostępu 03.10.2022].

⁸ C.A. Janeway Jr, P. Travers, M. Walport, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/> [dostęp 04.01.2023].

⁹ EMA, Assessment report, EPAR Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 04.01.2023].

¹⁰ ChPL, Kimmtrak, str. 13, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 03.10.2022].

w dojrzewaniu melanosomów, które są organellami transportującymi melaninę. Białko to wykazuje wysoka ekspresję w komórkach czerniaka. Czerniak błon naczyniowych i czerniak skóry różnią się ekspresją białka gp-100¹¹.

W związku z powyższym genotyp HLA-A*02:01 jest obowiązkowym biomarkerem, który oznacza się u pacjentów kwalifikowanych do leczenia Kimmtrak¹².

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania¹³

Około 1/3 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej nie zgłasza żadnych objawów, a jeśli jakieś wystąpią, to nie są one charakterystyczne. Pacjenci najczęściej podają pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia w polu widzenia. Może również wystąpić ból z powodu podwyższonych wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także pojawić się zasłona przed okiem lub zniekształcenie obrazu. Miejscowa kontrola po leczeniu czerniaka naczyniówki oka jest bardzo wysoka (86–98%) i uzyskiwana w wyniku zastosowania różnych zachowawczych metod leczenia. W bardzo dużych guzach, czyli takich, których średnica podstawy jest większa od 20 mm, lub wysokość przekracza 12 mm, oraz jeśli nowotwór w znacznym stopniu zajmuje tarczę nerwu wzrokowego, najlepszym sposobem leczenia nadal jest zabieg usunięcia gałki ocznej.

Rokowanie¹⁴

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest wielkość guza pierwotnego - guzy większe charakteryzują się gorszym przeżyciem. Zwiększenie wysokości guza o 1 mm powoduje wzrost ryzyka powstania przerzutów o 5% w ciągu 10 lat. Kolejnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie jest zajęcie przez guza ciała rzęskowego, typ nabłonkowatokomórkowy czerniaka, głębokie naciekanie ściany gałki ocznej, obecność nacieków zewnątrzgałkowych, wysoki indeks mitotyczny, naciek nerwu wzrokowego, unaczynienie własne guza oraz naciek zapalny w masie guza. Zaburzenia genetyczne, takie jak monosomia chromosomu 3, liczne kopie 1q, 6p i 8q, utrata 1p, 6q i 8p oraz mutacje genów BAP1, GNAQ i GNA11 związane są z wysokim ryzykiem powstania przerzutów. Przeciwnie, mutacja w genie EIF1AX wiąże się z dobrym rokowaniem. Największym problemem w UM jest wysoka, około 50% śmiertelność z powodu uogólnionego rozsiewu, na którego skuteczne leczenie nie ma nadal terapii. W zdecydowanej większości, bo w ponad 90% przypadków, przerzuty lokalizują się w wątrobie, pomimo dobrych efektów leczenia miejscowego. Jest to spowodowane skłonnością czerniaka błony naczyniowej do przerzutowania we wczesnych stadiach rozwoju (tworzenie mikroprzerzutów) oraz obecnością komórek nowotworowych w łożysku naczyniowym przed podjęciem leczenia.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej leku Kimmtrak oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Kimmtrak	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego Study 202
<p><u>Wskazanie:</u> Produkt leczniczy Kimmtrak jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwas cytrynowy jednowodny; • Wodorofosforan disodowy; • Mannitol; • Trehaloza; • Polisorbat 20; • Woda do wstrzykiwań. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku \geq 18 lat w momencie wyrażania świadomej zgody; • Zdolność do udzielenia i zrozumienia pisemnej świadomej zgody przed wszelkimi procedurami badania; • Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie mUM; • Konieczność spełnienia poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brak wcześniejszej terapii systemowej w ustawieniu przerzutowym lub zaawansowanym, w tym chemioterapii, immunoterapii, lub terapii celowanej; ○ Brak wcześniejszej terapii ukierunkowanej na wątrobę, w tym chemioterapii, radioterapii lub embolizacji; ○ Dopuszczalna jest wcześniejsza resekcja chirurgiczna choroby oligometastatycznej;

¹¹ D. Martin-Perez et. al., *Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma*, 27 Oct 2021 <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/5968> [dostęp 04.01.2023]

¹² EMA, Assessment report, EPAR produktu leczniczego Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 04.01.2023].

¹³ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniak i zalecenia ekspertów, 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf [data dostępu 03.10.2022].

¹⁴ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniak i zalecenia ekspertów, 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf [data dostępu 03.10.2022].

Kryteria wg ChPL Kimmtrak	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego Study 202
<p><u>Z badania rejestracyjnego IMCgp100-202: Wcześniej nieleczony przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka, wykluczano pacjentów:</u></p> <p>w przypadku obecności objawowych lub nieleczonych przerzutów do mózgu, objawowej zastoinowej niewydolności serca, odstępu QT skorygowanego według wzoru Fridericia (QTcF) >470 ms lub wrodzonego zespołu długiego odstępu QT, ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej w okresie krótszym niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p><u>Z badania rejestracyjnego IMCgp100-102: Wcześniej leczony przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka, wykluczano pacjentów:</u></p> <p>w przypadku klinicznie istotnej choroby serca i obecności objawowych lub nieleczonych przerzutów do mózgu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczalna jest wcześniejsza terapia neoadjuwantywna lub adjuwantowa, pod warunkiem że była stosowana w celu wyleczenia pacjentów z chorobą miejscową. Pacjenci nie mogli być ponownie leczeni wybraną przez badacza terapią, która była stosowana jako leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe. Ponadto pacjenci, którzy otrzymywali niwolumab jako wcześniejsze leczenie adjuwantowe/neoadjuwantowe, nie powinni otrzymywać pembrolizumabu jako terapii z wyboru badacza; • HLA-A*02:01 dodatni w centralnym oznaczeniu; • Oszacowana długość życia >3 miesiące; • Stopień sprawności ECOG 0 lub 1; • Pacjenci mieli mierzalną lub niemierzalną chorobę według RECIST v1.1.; • Wszystkie inne istotne stany chorobowe musiały być dobrze opanowane i stabilne, w opinii badacza, przez co najmniej 28 dni przed pierwszym podaniem leku. <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent z jakimikolwiek wartościami laboratoryjnymi poza zakresem zdefiniowanym jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatynina w surowicy > 1,5 × ULN lub klirens kreatyniny (obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub zmierzony) < 50 ml/minutę; ○ Bilirubina całkowita > 1,5 × ULN, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, którzy zostali wykluczeni, jeśli bilirubina całkowita > 3,0 × ULN lub bilirubina bezpośrednia > 1,5 × ULN; ○ Aminotransferaza alaninowa (ALT) > 3 × ULN; ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) > 3 × ULN; ○ Bezwzględna liczba neutrofilów < 1,0 × 10⁹/L; ○ Bezwzględna liczba limfocytów < 0,5 × 10⁹/L; ○ Liczba płytek krwi < 75 × 10⁹/L; ○ Hemoglobina < 8 g/dl; • Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja) na inne leki biologiczne lub przeciwciała monoklonalne; • Klinicznie istotna choroba serca lub zaburzona czynność serca, w tym którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinicznie istotna lub niekontrolowana choroba serca, taka jak zastoinowa niewydolność serca (New York Heart Association ≥ 2), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub klinicznie istotna arytmia, która wymagała leczenia; ○ QTc skorygowany według wzoru Fridericia (QTcF) > 470 msec na przesiewowym elektrokardiogramie (EKG) lub wrodzony zespół długiego QT; ○ Ostry zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa <6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • Obecność objawowych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub przerzutów do OUN, które wymagały podawania dawek kortykosteroidów w ciągu 3 tygodni poprzedzających pierwszy dzień badania. Pacjenci z przerzutami do mózgu byli kwalifikowani, jeśli zmiany były leczone miejscowo i nie było dowodów progresji przez co najmniej 4 tygodnie w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) przed podaniem pierwszej dawki leku; • Aktywne zakażenie, które wymagało ogólnoustrojowej antybiotykoterapii. Pacjenci byli kwalifikowani, jeśli terapia antybiotykiem zakończyła się co najmniej 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki leku; • Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HVB) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HVC); • Choroba nowotworowa, inna niż leczona w tym badaniu. Wyjątki od tego wyłączenia obejmowały: nowotwory złośliwe, które zostały wyleczone i nie wystąpił ich nawrót w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania; całkowicie wycięte raki podstawnomórkowe i kolczystokomórkowe skóry; wszelkie nowotwory złośliwe uważany za łagodny i który nigdy nie wymagał leczenia; oraz całkowicie wycięty rak in situ dowolnego typu;

Kryteria wg ChPL Kimmtrak	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego Study 202
	<ul style="list-style-type: none"> • Jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza lub sponsora uniemożliwiał pacjentowi udział w badaniu klinicznym z powodu obaw o bezpieczeństwo, przestrzeganie procedur badania klinicznego lub interpretację wyników badania; • Pacjenci, którzy otrzymywali systemową steroidoterapię lub inne leki immunosupresyjne w dowolnej dawce, ponieważ mogły one zakłócić mechanizm działania leczenia w ramach badania. Dopuszczalne były miejscowe terapie steroidowe (np. leki doustne, okulistyczne, wewnątrzstawowe lub wziewne); • Niewydolność nadnerczy w wywiadzie; • Śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; • Zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało leczenia kortykosteroidami lub aktualne zapalenie płuc; • Zapalenie jelita grubego lub choroba zapalna jelita w wywiadzie; • Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku (zabiegi małoinwazyjne, np. bronchoskopia, biopsja guza, założenie urządzenia do centralnego dostępu żylnego i założenie rurki do karmienia nie były uważane za poważny zabieg chirurgiczny i nie były wykluczone); • Radioterapia w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku badanego, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej z ograniczonym polem, np. w leczeniu bólu kostnego lub ogniskowo bolesnej masy nowotworowej; • Stosowanie czynników wzrostu stymulujących kolonie krwiotwórcze (np. czynnik stymulujący kolonie granulocytów, czynnik stymulujący kolonie makrofagów) \leq 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Dopuszczalne jest stosowanie leku stymulującego erytrocyty, o ile został on rozpoczęty co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku, a pacjent nie był zależny od przetaczania czerwonych krwinek; • Kobiety w ciąży, mogące zająć w ciążę lub karmiące; • Kobiety w wieku rozrodczym, które były aktywne seksualnie z niewysterylizowanym partnerem płci męskiej, zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, chyba że stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia w ramach badania i zgodziły się na kontynuowanie stosowania takich środków ostrożności przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu; zaprzestanie kontroli urodzeń po tym punkcie musiało być omówione z odpowiedzialnym lekarzem; • Pacjenci płci męskiej musieli być chirurgicznie wysterylizowani lub stosować podwójnie barierowe metody antykoncepcji od momentu zapisania do badania poprzez leczenie oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku badanego; • Pacjenci, którzy przebywali w placówce z powodu nakazu urzędowego lub sądowego; • Pacjenci, którzy byli spokrewnieni z badaczem lub jakimkolwiek podinspektorem, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem, bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania; • Przeciwwskazania do leczenia alternatywami wybranymi przez badacza (dakarbazyna, ipilimumab i pembrolizumab) zgodnie z obowiązującą etykietą.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

EMA, ChPL Kimmtrak, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 03.10.2022],

EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 03.10.2022].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- The American Melanoma Foundation, AMF (<https://melanomafoundation.org/>);

- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://www.asco.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 04.10.2022 r. oraz 07.11.2022 r., aktualizację przeprowadzono 04.01.2023 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2021 (Polska)</p> <p>http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_2021_230.pdf</p> <p>[data dostępu 04.10.2022]</p>	<p>Leczenie miejscowe czerniaka błony naczyniowej można podzielić na dwa zasadnicze typy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia (III, 2A): <ul style="list-style-type: none"> ○ Brachyterapia; ○ Radioterapia protonowa; ○ Radioterapia stereotaktyczna. • Miejscowe, oszczędzające leczenie chirurgiczne (III, 2A): <ul style="list-style-type: none"> ○ Miejscowe wycięcie (egzoresekcja lub endoresekcja); ○ Leczenie laserowe (przezreniczna termoterapia (TTT) lub terapia fotodynamiczna). <p>W przypadku, gdy konieczne jest wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego, rekomenduje się enukleację lub egzenterację.</p> <p>W trakcie leczenia w stadium uogólnienia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgiczne wycięcie (jeśli występują pojedyncze ogniska); • Chemoembolizację; • Radioembolizację; • Termoablację przerzutów w wątrobie; • Leczenie systemowe; • Zastosowanie tebentafuspu (IMCgp100), osób posiadających antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01. <p>1. <i>Jakość naukowych dowodów</i></p> <p><i>I — Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności</i></p> <p><i>II — Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością</i></p> <p><i>III — Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV — Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p>2. <i>Siła zaleceń</i></p> <p>1 — Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p> <p>2A — Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p> <p>2B — Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2022 (USA)</p> <p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf</p> <p>[data dostępu 04.10.2022]</p>	<p>TERAPIA SYSTEMOWA W PRZYPADKU CHOROBY Z ODLEGŁYMI PRZERZUTAMI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli jest to możliwe i klinicznie właściwe, zaleca się włączenie do badania klinicznego; ○ Tebentafusp, u osób posiadających antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01. <p>Inne schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pembrolizumab; ○ Niwolumab; ○ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem; ○ Ipilimumab; • Schematy leczenia cytotoksycznego: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dakarbazyna; ○ Temozolomid; ○ Paklitaksel; ○ Paklitaksel związany z albuminą; ○ Karboplatyna w skojarzeniu z paklitaksemem; • Terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ Trametynib.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<i>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i>
American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2022 (USA) https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00944 [data dostępu 07.11.2022]	Wcześniej nieleczonym pacjentom HLA A*02:01-dodatnim z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej należy zaproponować tebentafusp. <i>Typ: Oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: duża.</i> W przypadku wszystkich pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej, innych niż ci, których dotyczy wyżej wymienione zalecenie, nie można obecnie formułować zaleceń dotyczących stosowania lub odrzucania jakiegokolwiek konkretnej terapii systemowej. Pacjentom należy w miarę możliwości zaproponować lub skierować do włączenia do badań klinicznych <i>Typ: brak zalecenia; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: nie dotyczy.</i>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych wymienionych w powyższej tabeli.

PODSUMOWANIE:

W odnalezionych wytycznych rekomendowaną linią leczenia u osób posiadających antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, jest zastosowanie tebentafuspu (ocena 4 wg. ESMO-MCBS v.1.1.¹⁵), czyli produktu leczniczego będącego przedmiotem niniejszego opracowania. Pozostałe opcje leczenia, są ogólne i nie odnoszą się bezpośrednio do populacji osób z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01. Obejmują one zastosowanie chemioterapii, terapii celowanej lub immunoterapii. Wytyczne opublikowane przez ASCO rekomendują udział w badaniach klinicznych.

Według wytycznych NCCN piśmiennictwo nie jest jednoznaczne co do innych terapii systemowych poza tebentafuspem. Wytyczne te wskazują, iż poszczególni pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej mogą niekiedy odnieść korzyść z zastosowania leków stosowanych w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry (immunoterapia, chemioterapia).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Kimmtrak oraz substancja czynna tebentafusp nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania: czerniak błony naczyniowej oka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP/ Rekomendacja Prezesa AOTMiT
182/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 251/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r.	Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/SRP/U_30_495_140825_stanowisko_251_treosulfan_oko.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69)” jako świadczenia gwarantowanego.
	Rekomendacja nr 201/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Treosulfan we wskazaniu: leczenie czerniaka błony naczyniowej oka (kod ICD-10: C69)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/REK/RP_201_2014_treosulfan_oko.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69) jako świadczenia gwarantowanego.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [data dostępu 04.01.2023].

Jako uzasadnienie negatywnej opinii, w Rekomendacji Prezesa AOTMiT podano: ”Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że chemioterapia złożona z gemcytabiny i treosulfanu jest schematem zbadanym klinicznie wyłącznie w badaniach I i II fazy, na małych populacjach, a wyniki badań uniemożliwiają jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności treosulfanu. Pomimo wieloletniej obecności na rynku, lek nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.”

¹⁵ https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=tebentafusp [dostęp 16.12.2022].

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - chemioterapia cytotoksyczna;
 - radioterapia;
 - immunoterapia;
 - udział w badaniach klinicznych;
 - terapie przeznaczone dla zaawansowanego czerniaka skóry.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - immunoterapia, w tym podanie leku tebentafusp osobom, które posiadają antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01;
 - chemioterapia;
 - radioterapia;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne. W badaniu rejestracyjnym IMCgp100-202 (Study 202) ramię kontrolne stanowiły pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna wg decyzji lekarza.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia¹⁶ Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbium.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR, przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka słabo reaguje na chemioterapię, radioterapię oraz immunoterapię. Żadne terapie systemowe ani miejscowe nie zostały zatwierdzone specjalnie do leczenia mUM. Standardem w leczeniu mUM jest udział w badaniach klinicznych. Gdy badania kliniczne nie są dostępne, stosuje się terapie przeznaczone do leczenia zaawansowanego czerniaka skóry.

Zarówno wytyczne kliniczne, jak i EPAR rekomendują chemioterapię. W Polsce w ramach chemioterapii refundowanych jest kilka leków, w tym dakarbazyna, która jest rekomendowana w wytycznych klinicznych. W wytycznych klinicznych NCCN, rekomendowana jest również karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem. Karboplatyna jest refundowana w Polsce we wskazaniu ICD-10: C.69. Paklitaksel, nie jest refundowany we wskazaniu ICD-10: C.69.

Obecnie w Polsce nie ma programu lekowego dla osób, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Wytyczne kliniczne opublikowane przez NCCN, rekomendują schematy takie jak: niwolumab, pembrolizumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Schematy te są refundowane w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych” (ICD-10:C43).

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu 22.12.2022].

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Czerniak błony naczyniowej (Uveal melanoma, UM) to najczęstszy złośliwy, pierwotny nowotwór wewnątrzgałkowy u osób dorosłych. Powstaje on wyłącznie z melanocytów błony naczyniowej i jest biologicznie, klinicznie i genetycznie odmienny od czerniaka skóry (CM). W CM dominują mutacje BRAF i NRAS, natomiast w UM dominują mutacje w białku wiążącym nukleotydy guaninowe, polipeptydzie q i alfa 11¹⁷.

Przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest chorobą nieuleczalną, w której od kilkudziesięciu lat nie ma postępów w leczeniu systemowym przynoszących korzyść w postaci przeżycia. U około 50% pacjentów, u których rozpoznano pierwotnego czerniaka błony naczyniowej, rozwija się choroba przerzutowa, zwykle w postaci mnogich przerzutów do wątroby. Ponieważ nie ma standardów opieki nad chorymi z mUM, którym zaleca się udział w badaniu klinicznym, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie nowych i skutecznych metod leczenia. Gdy u pacjentów rozwinię się przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka, mediana przeżycia wynosi około 12 miesięcy¹⁸.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z wystąpieniem nowotworu wynosi 6 827,7 na 100 tys. (5 484,6 na 100 tys. kobiet; 8 258,7 na 100 tys. mężczyzn), a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) 7 018,7 na 100 tys. (5 671,7 na 100 tys. kobiet; 8 453,9 na 100 tys. mężczyzn). Należy podkreślić, iż, powyższe dane dotyczą znacznie szerszej liczby wskazań niż wskazanie do stosowania ocenianej technologii i są w związku z tym przeszacowane.

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej. Wytyczne PTOK i NCCN odnoszą się do ogólnej populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka. W rekomendowanych schematach leczenia znajdują się: immunoterapia, schematy leczenia cytotoksycznego, terapia celowana oraz chemioterapia. Wszystkie odnalezione wytyczne (PTOK, NCCN, ASCO) rekomendują dla osób, które posiadają antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 terapię tebentafusem.

W Polsce w ramach chemioterapii, refundowana jest między innymi dakarbazyna, która jest również rekomendowana przez wytyczne kliniczne.

Pembrolizumab oraz ipilimumab stanowiły ramię kontrolne w banii rejestracyjnym leku Kimmtrak. Leki te są rekomendowane przez wytyczne kliniczne NCCN. W Polsce pembrolizumab i ipilimumab są refundowane w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych” (ICD-10:C43).

Dodatkowo w Tabeli 7 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 18,75. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,82, w przypadku komparatora 16,81. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,99, co stanowi 5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) w oparciu o ekstrapolację rozkładem logN

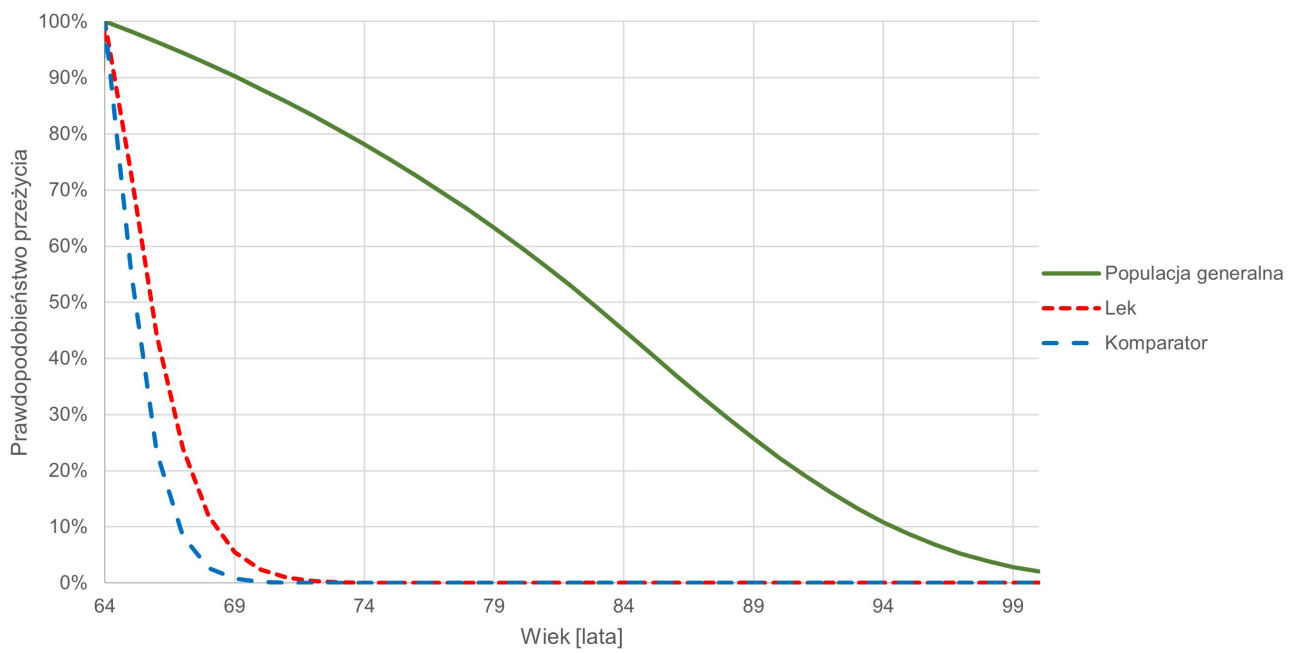
Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	18,75	2,93	1,94
Utracone lata życia związane z chorobą		15,82	16,81
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		0,99	ND*
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		5%	ND*

* Nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

¹⁷ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniak i zalecenia ekspertów, 2021 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf [data dostępu 03.10.2022].

¹⁸ EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 05.10.2022].



Rysunek 3. Wykres niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „uveal melanoma” (czerniak błony naczyniowej oka). W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie otrzymane wyniki wyszukiwania.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu czerniak błony naczyniowej oka

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga Podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Kimtrak	Tebentafusp	Immunocore, Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> CD3 (antygen różnicowania komórkowego) gp100 HLA-A Układ odpornościowy MHC (główny układ zgodności tkankowej) Limfocyty T 	Białko	Dopuszczony do obrotu	100%	01/2022	Dożylnie	
Hepzato	Chlorowodorek melfalanu	Delcath Systems, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> DNA 	Mała cząsteczka	III	91%		Cewnik przezskórny / Zastrzyk	Planowana data zakończenia: 31/03/23
IDE196	Darowasertib	IDEAYA Biosciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Kinaza białkowa C (PKC) 	Mała cząsteczka	I	13%		Doustnie	Planowana data zakończenia: 31/03/23
VS-6766	Awutometinib	Verastem, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Kinaza RAF Kinaza ERK aktywowana mitogenem (MEK, MAPKK, MAP2K) 	Mała cząsteczka	II	11%		Doustnie	
AU-011	–	Aura Biosciences, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Nieokreślony 	Wirus	I/II	11%		Wewnątrzgałkowe / podsiatkówkowe / pods spojówkowe	Planowana data zakończenia: 31/03/23
FHD-286	–	Foghorn Therapeutics Inc.	<ul style="list-style-type: none"> BRM (SMARCA2) 	Mała cząsteczka	I	5%		Doustne	Planowana data

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga Podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
									zakończenia: 30/06/23
SD-101 (TriSalus)	–	TriSalus Life Sciences	<ul style="list-style-type: none"> Receptor toll-podobny 9 (TLR9) 	Cząsteczka antysensowna	I	5%		Wdychane, domięśniowe (IM), intratumoralne	Planowana data zakończenia: 31/03/23
PV-10	Disodowy róż bengalski	Provectus Biopharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> System odpornościowy 	Mała cząsteczka	I	6%		Intratumoralne	
Yervoy	Ipilimumab	Bristol Myers Squibb Company	<ul style="list-style-type: none"> Antygen cytotoksycznych limfocytów T-4 (CTLA4) Układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	Zainicjowana przez Badacza			Dożylne	
Cabometyx / Cometriq	Kabozantinib	Exelixis, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Receptory angiopoetyny (TIE-1 i TIE-2) FMS-podobna kinaza tyrozynowa-3 Receptor czynnika wzrostu hepatocytów (c-Met, HGFR) KIT/c-KIT RET 	Mała cząsteczka	Zainicjowane przez Badacza			Doustne	
Entolimod	Entolimod	Coepit Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Receptor toll-podobny 5 (TLR5) 	Cząsteczka pochodzenia bakteryjnego	Przedkliniczna			Podskórne	
OXU-004	–	Oxular Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> Środek do chemioterapii 	N/A	Przedkliniczna			N/A	
MN-166	Ibudilast	MediciNova, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF) Fosfodiesteraza 10 (PDE10) Fosfodiesteraza 4 (PDE4) 	Mała cząsteczka	Przedkliniczna			Doustne	
HSB-1216	Salinomycyna	Hillstream BioPharma, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> ferroportyna 	Mała cząsteczka	Przedkliniczna			Dożylne	Planowana data

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga Podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
									zakończenia: 30/06/2023
VCN-01	–	Theriva Biologics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Kwas hialuronowy Terapia wirusami onkolitycznymi 	Wirus	Przedkliniczna			Dożylne/ Intratumoralne	Planowana data rozpoczęcia i zakończenia: 01/07/2023 - 31/12/2023
Pegzilarginase	Pegzilarginaza	Aeglea BioTherapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Arginina 	Białko	Zawieszona			Dożylne	
Glembatumumab Vedotin	Glembatumumab vedotin	Celldex Therapeutics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Koniugat przeciwciało-lek (ADC) Glikoproteina NMB (GPNMB) Mikrotubule (tubulina) 	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszona			Dożylne	
Merestin b	Merestinib	Eli Lilly and Company	<ul style="list-style-type: none"> Kinaza tyrozynowa receptora Axl Receptor czynnika wzrostu hepatocytów (c-Met, HGFR) 	Mała cząsteczka	Zawieszona			Doustne	
ADI-PEG 20	–	Polaris Group	<ul style="list-style-type: none"> Arginina 	Białko	Zawieszona			Domięśniowe	
Marqibo	Siarczan winkrystyny	Aurobindo Pharma Limited	<ul style="list-style-type: none"> Mikrotubule (tubulina) 	Mała cząsteczka z liposomalnym systemem dostarczenia	Zawieszona			Dożylne	
AEB071	Sotrastaurin	Novartis AG	<ul style="list-style-type: none"> Kinaza proteinowa C (PKC) 	Mała cząsteczka	Zawieszona			Doustne	
Koselugo	Selumetinib	AstraZeneca PLC	<ul style="list-style-type: none"> Kinaza ERK aktywowana mitogenem (MEK, MAPKK, MAP2K) 	Mała cząsteczka	Zawieszona			Doustne	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Biomedtracker <https://www.biomedtracker.com/> [data dostępu 20.02.2023].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Szacowana populacja jest populacją bardzo zawężoną. Ze względu na brak szczegółowych danych w bazach takich jak: Global Cancer Observatory (Globocan) czy Global Burden of Disease (GBD), skorzystano z danych zawartych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów. Wykonano ekstrapolację danych dla wskazania C69 - Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka. Następnie jako przedział przyjęto arbitralne $\pm 10\%$.

Tabela 9. Oszacowanie wielkości populacji osób dla wskazania ICD-10: C69, na podstawie KRN

Populacja	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Przedział zachorowań	563-688	604-738	646-789	689-842	733-896	778-951
Średnia wartość	625	671	717	765	814	865

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR¹⁹ produktu leczniczego Kimmtrak, założono że:

- Wśród wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór oka (ICD-10: C69) ~85% pacjentów choruje na czerniaka błony naczyniowej oka;
- U ~50% populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka, zdiagnozowano przerzuty;
- U ~50% populacji występuje antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01).

W związku z brakiem danych, nie uwzględniono odsetka pacjentów z nieresekcyjnym miejscowym czerniakiem błony naczyniowej oka, co może wpływać na przeszacowanie populacji.

Uwzględniając powyższe założenia oraz korzystając z obliczonych danych na podstawie informacji zawartych w KRN, oszacowano populację, tj. dorośli pacjenci, u których zdiagnozowano przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, posiadający antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01). Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Oszacowanie wielkości populacji dla leku Kimmtrak na podstawie KRN

Populacja	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Przedział zachorowań	120-146	128-157	137-168	146-179	156-190	165-202
Średnia wartość	133	143	152	163	173	184

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Obliczenia te posłużyły do określenia nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Za dolną granicę przyjęto 156 pacjentów, a za górną 202. Ostatecznie oszacowano liczbę osób kwalifikujących się do przyjęcia leku Kimmtrak w latach 2024 i 2025, która wynosi 180 (160 – 200).

Komentarz od Analityków:

W powyższych oszacowaniach przyjęto, że około 50% populacji chorych posiada HLA-A*02:01 – na podstawie danych zawartych w EPAR produktu leczniczego Kimmtrak²⁰.

W bazie Allele Frequencies in Worldwide Population²¹ dla populacji europejskiej odsetek populacji posiadającej HLA-A*02:01 waha się w zakresie od 38,5% do 53,5%. Najniższy procent osób posiadających antygen leukocytarny A*02:01 występuje w populacji południowej Francji, a najwyższy w populacji północnych Włoch.

¹⁹ EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 07.10.2022]

²⁰ EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 05.01.2022]

²¹ <http://www.allelefrequencies.net/default.asp> [dostęp 05.01.2023]

*Dane w bazie są niekompletne i nie oszacowano częstości występowania HLA-A*02:01 we wszystkich krajach Europy, w tym dla Polski.*

Powyższe oszacowania należy uznać za przeszacowane.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 180 (160 – 200)*

Liczba osób leczonych rocznie: 180 (160 – 200)*

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku w okresie stabilnym: 75 (70 – 80)*

Szacowana populacja w pierwszym roku (osobolata): 35 (30 – 40)*

Szacowana populacja w drugim roku i w kolejnych latach (osobolata): 75 (70 – 80)*

*po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana roczna liczba pacjentów kwalifikujących się do przyjęcia leku Kimmtrak wynosi 180 (160-200) pacjentów rocznie.

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego dla pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem błony naczyniowej, którzy posiadają antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01) wyliczono z wykorzystaniem rozkładu Weibulla wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 5,6 miesiąca, którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. Nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 40 osobolat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 80 osobolat.

Szacowania te mogą być obarczone błędem, ze względu na przyjętą dużą liczbę założeń. Ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji:

- Medline (przez PubMed);
- Embase (przez Ovid);
- Cochrane Library.

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku (Strategie wyszukiwania). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do analizy.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	tebentafusp	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W wyniku przeglądu baz Medline, Embase oraz Cochrane włączono 1²² publikację. Odstąpiono od jej analizy, ponieważ odnosiła się do badania rejestracyjnego leku Kimmtrak. Badanie rejestracyjne dla leku Kimmtrak zostało scharakteryzowane w poniższym rozdziale.

²² P. Nathan et al., *Overall survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma*, 23 Sep 2021, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2103485?articleTools=true> [dostęp 15.12.2022].

5.2 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne IMCgp100-202 (Study 202) oraz wyodrębniono dodatkowe trzy wspierające badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Kimmtrak – badanie IMCgp100-102 (Study 102) fazy I/II, badanie IMCgp100-01 (Study 01) fazy I oraz IMCgp100-402 (Study 402) fazy II. Charakterystykę badań IMCgp100-102 oraz IMCgp100-01 przedstawiono w tabeli poniżej. Odstąpiono od charakterystyki badania Study 402, ponieważ jest to badanie z udziałem 3 osób wcześniej leczonych tebentafuspem, oceniające bezpieczeństwo leku.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>IMCgp100-202 (Study 202)</p> <p>Typ badania: Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Immunocore Ireland Limited</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • III fazy; • wieloośrodkowe (USA, Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Polska, Kanada, Australia, Belgia, Hiszpania, Szwajcaria, Ukraina, Rosja, Włochy i Holandia); • randomizowane; • dwuramienne; • brak zaślepienia. <p>Hipoteza: Superiority</p> <p>Okres obserwacji: Pierwotna data odcięcia danych: 13.10.2020. Mediana czasu obserwacji w czasie analizy pierwotnej wynosiła 14,1 miesiąca (zakres: 12,7 – 15,6 miesiąca). Zaktualizowana data odcięcia danych: 12.08.2021. Mediana czasu obserwacji dla zaktualizowanej daty odcięcia danych wynosiła 22,4 miesiąca (zakres: 20,7 – 24,0 miesiąca). Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniano co 3 miesiące od randomizacji do progresji choroby lub śmierci, do 36 miesięcy. Jakość życia oceniano na początku 1. dnia każdego rozpoczętego cyklu (do 5 cyklu).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażania świadomej zgody; • Zdolność do udzielenia i zrozumienia pisemnej świadomej zgody przed wsze kimi procedurami badania; • Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie mUM; • Konieczność spełnienia poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o Brak wcześniejszej terapii systemowej w ustawieniu przerzutowym lub zaawansowanym, w tym chemioterapii, immunoterapii, lub terapii celowanej; o Brak wcześniejszej terapii ukierunkowanej na wątrobę, w tym chemioterapii, radioterapii lub embolizacji; o Dopuszczalna jest wcześniejsza resekcja chirurgiczna choroby oligometastatycznej; o Dopuszczalna jest wcześniejsza terapia neoadjuwantywna lub adjuwantowa, pod warunkiem że była stosowana w celu wyleczenia pacjentów z chorobą miejscową. Pacjenci nie mogli być ponownie leczeni wybraną przez badacza terapią, która była stosowana jako leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe. Ponadto pacjenci, którzy otrzymywali niwolumab jako wcześniejsze leczenie adjuwantowe/neoadjuwantowe, nie powinni otrzymywać pembrolizumabu jako terapii z wyboru badacza; • HLA-A*02:01 dodatni w centralnym oznaczeniu; • Oszacowana długość życia >3 miesiące; • Stopień sprawności ECOG 0 lub 1; • Pacjenci mieli mierzalną lub niemierzalną chorobę według RECIST v1.1.; • Wszystkie inne istotne stany chorobowe musiały być dobrze opanowane i stabilne, w opinii badacza, przez co najmniej 28 dni przed pierwszym podaniem leku. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent z jakimikolwiek wartościami laboratoryjnymi poza zakresem zdefiniowanym jako: 	<p>Uczestników przydzielono losowo w stosunku 2:1 do ramienia A (tebentafusp) lub ramienia B (wybrany przez badacza pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna).</p> <p>Interwencja: Pacjentom podano tebentafusp w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mikrogramów w dniu 1, • 30 mikrogramów w dniu 8, • 68 mikrogramów w dniu 15, • 68 mikrogramów raz na tydzień. <p>Komparator: Uczestnicy otrzymywali według decyzji badacza we wlewie dożylnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg lub 200 mg w stałej dawce (n=103; 81,8%) lub • ipilimumab 3 mg/kg (n=16; 12,7%) lub • dakarbazyna 1000 mg/m² w postaci 30-60 minutowego wlewu (n=7; 5,6%). <p>Uczestnicy dostawali wlew co 3 tygodnie.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); • najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i> BoR); • ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR); • wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>następnie co czwarty cykl, począwszy od cyklu 9 aż do końca leczenia.</p> <p>Randomizacja była stratyfikowana na podstawie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>, LDH), znanego czynnika prognostycznego dla nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p>Randomizacja uczestników badania odbywała się centralnie za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology</i>, IRT).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatynina w surowicy > 1,5 × ULN lub klirens kreatyniny (obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub zmierzony) < 50 ml/minutę; ○ Bilirubina całkowita >1,5×ULN, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, którzy zostali wykluczeni, jeśli bilirubina całkowita >3,0×ULN lub bilirubina bezpośrednia >1,5×ULN; ○ Aminotransferaza alaninowa (ALT) >3×ULN; ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) >3×ULN; ○ Bezwzględna liczba neutrofilów <1,0×10⁹/L; ○ Bezwzględna liczba limfocytów <0,5×10⁹/L; ○ Liczba płytek krwi <75×10⁹/L; ○ Hemoglobina < 8 g/dl; ● Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja) na inne leki biologiczne lub przeciwciała monoklonalne; ● Klinicznie istotna choroba serca lub zaburzona czynność serca, w tym którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinicznie istotna lub niekontrolowana choroba serca, taka jak zastoinowa niewydolność serca (New York Heart Association ≥ 2), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub klinicznie istotna arytmia, która wymagała leczenia; ○ QTc skorygowany według wzoru Fridericia (QTcF) > 470 msec na przesiewowym elektrokardiogramie (EKG) lub wrodzony zespół długiego QT; ○ Ostry zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa < 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; ● Obecność objawowych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub przerzutów do OUN, które wymagały podawania dawek kortykosteroidów w ciągu 3 tygodni poprzedzających pierwszy dzień badania. Pacjenci z przerzutami do mózgu byli kwalifikowani, jeśli zmiany były leczone miejscowo i nie było dowodów progresji przez co najmniej 4 tygodnie w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) przed podaniem pierwszej dawki leku; ● Aktywne zakażenie, które wymagało ogólnoustrojowej antybiotykoterapii. Pacjenci byli kwalifikowani, jeśli terapia antybiotykiem zakończyła się co najmniej 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki leku; ● Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); ● Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HVB) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HVC); ● Choroba nowotworowa, inna niż leczona w tym badaniu. Wyjątki od tego wykluczenia obejmowały: nowotwory złośliwe, które zostały wyleczone i nie wystąpił ich nawrót w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania; całkowicie wycięte raki podstawnokomórkowe i kolczystokomórkowe skóry; wszelkie nowotwory złośliwe uważany 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>za łagodny i który nigdy nie wymagał leczenia; oraz całkowicie wycięty rak in situ dowolnego typu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakikolwiek stan medyczny, który w ocenie badacza lub sponsora uniemożliwił pacjentowi udział w badaniu klinicznym z powodu obaw o bezpieczeństwo, przestrzeganie procedur badania klinicznego lub interpretację wyników badania; • Pacjenci, którzy otrzymywali systemową steroidoterapię lub inne leki immunosupresyjne w dowolnej dawce, ponieważ mogły one zakłócić mechanizm działania leczenia w ramach badania. Dopuszczalne były miejscowe terapie steroidowe (np. leki doustne, okulistyczne, wewnątrzstawowe lub wziewne); • Niewydolność nadnerczy w wywiadzie; • Śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; • Zapalenie płuc w wywiadzie, które wymagało leczenia kortykosteroidami lub aktualne zapalenie płuc; • Zapalenie jelita grubego lub choroba zapalna jelita w wywiadzie; • Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku (zabiegi małoinwazyjne, np. bronchoskopia, biopsja guza, założenie urządzenia do centralnego dostępu żylnego i założenie rurki do karmienia nie były uważane za poważny zabieg chirurgiczny i nie były wykluczone); • Radioterapia w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku badanego, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej z ograniczonym polem, np. w leczeniu bólu kostnego lub ogniskowo bolesnej masy nowotworowej; • Stosowanie czynników wzrostu stymulujących kolonie krwiotwórcze (np. czynnik stymulujący kolonie granulocytów, czynnik stymulujący kolonie makrofagów) \leq 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Dopuszczalne jest stosowanie leku stymulującego erytrocyty, o ile został on rozpoczęty co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku, a pacjent nie był zależny od przetaczania czerwonych krwinek; • Kobiety w ciąży, mogące zajść w ciążę lub karmiące; • Kobiety w wieku rozrodczym, które były aktywne seksualnie z niewysterylizowanym partnerem płci męskiej, zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, chyba że stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia w ramach badania i zgodziły się na kontynuowanie stosowania takich środków ostrożności przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu; zaprzestanie kontroli urodzeń po tym punkcie musiało być omówione z odpowiedzialnym lekarzem; • Pacjenci płci męskiej musieli być chirurgicznie wysterylizowani lub stosować podwójnie barierowe metody antykoncepcji od momentu zapisania do badania poprzez leczenie oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku badanego; 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy przebywali w placówce z powodu nakazu urzędowego lub sądowego; • Pacjenci, którzy byli spokrewnieni z badaczem lub jakimkolwiek podinspektorem, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym personelem, bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania; • Przeciwwskazania do leczenia alternatywami wybranymi przez badacza (dakarbazyna, ipilimumab i pembrolizumab) zgodnie z obowiązującą etykietą. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie n=378 Interwencja: n=252 Komparator: n=126</p>		
<p>IMCgp100-102 (Study 102)</p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunocore Ireland Limited</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I/II fazy; • wielośrodkowe (USA, Kanada, Niemcy, Hiszpania, Wielka Brytania); • brak randomizacji; • jednoramienne; • brak zaślepienia. <p><u>Okres obserwacji:</u> Pierwotna data odcięcia danych: 20.03.2020. Mediana czasu obserwacji w czasie fazy II wynosiła 19,6 miesiąca (zakres: 16,0 – 22,2 miesiąca).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uczestnicy płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody; • Umiejętność dostarczenia i zrozumienia pisemnej świadomej zgody przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur badawczych; • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (mUM); • Chirurgicznie sterylizacja uczestniczki lub uczestnicy w wieku rozrodczym, którzy zgodzą się na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas badania i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku; • Ludzki antygen leukocytów (HLA)-A*0201 dodatni; • Stan sprawności ECOG 0 lub 1 podczas badania przesiewowego; • Faza 2 obejmie uczestników z wcześniej leczonym czerniakiem błony naczyniowej oka w warunkach przerzutowych. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność objawowych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub przerzutów do OUN, które wymagają dawek kortykosteroidów; • Historia ciężkich reakcji nadwrażliwości na inne leki biologiczne lub przeciwciała monoklonalne; • Uczestnicy z dowolnymi wartościami laboratoryjnymi poza zakresem; • Klinicznie istotna choroba serca lub zaburzenia czynności serca; • Aktywna infekcja wymagająca ogólnoustrojowej antybiotykoterapii; • Znana historia zakażenia HIV; • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) zgodnie z protokołem instytucjonalnym; 	<p><u>Interwencja:</u> Faza I - monoterapia tebentafuspem, zwiększenie dawki Faza II - monoterapia tebentafuspem, rozszerzenie dawki</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) w fazie 2; • liczba uczestników z toksycznością ograniczającą dawkę (ang. <i>dose limiting toxicity</i>, DLT) w fazie 1. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) w fazie 1; • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); • czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>, TTR); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Uczestnicy otrzymujący systemowe leczenie ogólnoustrojową steroidoterapią lub innymi lekami immunosupresyjnymi na dowolnym poziomie dawki, który zakłócałby działanie badanych leków w opinii badacza; • Nowotwór złośliwy, inni niż ten leczony w tym badaniu; • Każdy stan chorobowy, który w ocenie badacza uniemożliwiłby udział w badaniu klinicznym ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa, zgodność z procedurami badania klinicznego lub interpretację wyników badania; • Obecność NCI CTCAE \geq toksyczności stopnia 2. (z wyjątkiem łysienia, neuropatii obwodowej i ototoksyczności, które są wykluczone, jeśli \geq stopnia 3. wg NCI CTCAE) ze względu na wcześniejsze leczenie raka; • Kobiety w ciąży lub które prawdopodobnie zajdą w ciążę lub karmiące piersią. <p>Liczba pacjentów: Łącznie n=146 Faza I n=19 Faza II n=127</p>		
<p>IMCgp100-01 (Study 01)</p> <p>Typ badania: Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Immunocore Ireland Limited</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I fazy; • wielośrodkowe; • brak randomizacji; • dwuramienne; • brak zaślepienia. <p>Okres obserwacji: Zdarzenia niepożądane pojawiające się po leczeniu (TEAE) obserwowano od pierwszej podanej dawki i w ciągu 30 dni po ostatnim podaniu badanego leku.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologicznie udokumentowany czerniak złośliwy w stadium IV lub nieoperacyjny czerniak III stopnia, dla którego nie istnieje standardowa skuteczna terapia lub dla którego istnieje odpowiednie okno między alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. Uczestnicy, u których wskazane jest wczesne leczenie wemurafenibem, np. szybko postępująca lub objawowa choroba, są wykluczeni z tego badania; • Poprzednia operacja (inna niż wycięcie przerzutów do skóry), radioterapia, chemioterapia, immunoterapia lub terapia eksperymentalna zakończona > 4 tygodnie wcześniej, a wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły do stopnia \leq1. W przypadkach, w których zastosowano miejscową radioterapię, leczenie IMCgp100 można rozpocząć po upływie dwóch tygodni; • Ludzki antygen leukocytów (HLA) A2 dodatni; • \geq 18 lat; • Stan sprawności wg ECOG \leq 1; • Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) 1.1 kryteria. Uczestnicy uczestniczący w części zwiększającej dawkę w ramieniu 2 wymagają jedynie możliwej do oceny choroby; • Średnia długość życia > 3 miesiące; • Badania krwi w ramach następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> o Liczba płytek krwi \geq 100 x 10⁹/l; 	<p>Interwencja:</p> <p>Ramię 1: co tygodniowe dożylnie infuzje tebentafuspu w cyklach leczenia trwających 8 tygodni każdy;</p> <p>Ramię 2: codzienne dożylnie infuzje tebentafuspu podawane w dniach od 1. do 4. i od 22. do 25. sześciotygodniowego cyklu leczenia.</p> <p>Komparator: brak</p>	<p>Pierwszorzędowe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>, MTD) leku podawanego co tydzień; • Maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>, MTD) leku podawanego codziennie; • Liczba uczestników zgłaszających zdarzenia niepożądane pojawiające się po leczeniu (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>, TEAEs)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hemoglobina ≥ 9 g / dl (dozwolona jest transfuzja krwi w celu osiągnięcia tego poziomu); ○ Obliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min przy użyciu zmodyfikowanego równania Cockrofta-Gaulta; ○ Liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; ○ Liczba limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$; • Uczestniczki w wieku rozrodczym muszą stosować maksymalnie skuteczną kontrolę urodzeń w okresie leczenia, muszą być skłonne do stosowania antykoncepcji przez 6 miesięcy po ostatniej infuzji badanego leku i muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego moczu lub surowicy po wejściu do tego badania. W przeciwnym razie uczestniczki muszą być po menopauzie (brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy) lub chirurgicznie wysterylizowane; • Uczestnicy płci męskiej muszą być chirurgicznie wysterylizowani lub chętni do stosowania dwubarierowej metody antykoncepcji po włączeniu, w trakcie badania i przez 6 miesięcy po ostatniej infuzji badanego leku; • Uczestnicy z niewydolnością nadnerczy w wywiadzie, utrzymujący się na stabilnej dawce zastępczej kortykosteroidu (< 10 mg/d prednizonu lub równoważnym) kwalifikują się do leczenia IMCgp100, chyba że w przeszłości występował przełom nadnerczy. Kwalifikujący się uczestnicy z niewydolnością nadnerczy w wywiadzie otrzymujący kortykosteroid w dawce zastępczej muszą otrzymać profilaktyczną dawkę kortykosteroidu w dawce wysiłkowej przed podaniem podczas pierwszych czterech dawek leczenia IMCgp100, niezależnie od tygodniowego lub dziennego schematu dawkowania; • Potrafi wyrazić świadomą zgodę. <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objawowe przerzuty do mózgu, które są niestabilne, wymagają sterydów lub które wymagały promieniowania w ciągu ostatnich 28 dni; • Inne aktywne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem raka in situ, całkowicie wyciętego nieczerniakowego raka skóry lub jakiegokolwiek innego nowotworu złośliwego, który w opinii badacza uważa się za wyleczony; • Współistniejące schorzenie, które zwiększyłoby ryzyko toksyczności w opinii badacza lub sponsora. Objawowe trwające zakażenie musi zostać rozwiązane, zanim pacjent będzie mógł być leczony w badaniu; • Zapalenie błony naczyniowej oka; • Miał zawał mięśnia sercowego w ciągu 1 roku przed włączeniem, objawową zastoinową niewydolność serca (New York Heart Association > klasa II), niestabilną dławicę piersiową lub niestabilną arytmie serca wymagającą leków; • Ma frakcję wyrzutową $< 50\%$; 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne zmiany w elektrokardiogramie (EKG), które przesłaniają zdolność do oceny odstępów RR, PR i QT. Uczestnicy z skorygowanym odstępem QT (QTc) obliczonym przez Bazetta lub lokalnie preferowaną formułę, która jest większa niż 500 ms; • Ma czynność wątroby w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aminotransferaza asparaginianowa >2,5 x górna granica normy (ULN); ○ Aminotransferaza alaninowa >2,5 x ULN; ○ Bilirubina >2,0 x ULN; ○ Czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny >1,5 x ULN; • Skaza krwotoczna; • Stan immunosupresyjny lub leczenie, w tym wcześniejsze przeszczepienie, splenektomia lub znane zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV); • Ma historię napadów u dorosłych; • Uczestnicy z dowodami podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego w ramieniu 2 badania, którzy będą mieli pobraną próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego; • Uczestnicy otrzymujący przewlekłe leczenie kortykosteroidami (trwające dłużej niż 8 tygodni) w celu leczenia wcześniej istniejących zdarzeń niepożądanych w dowolnej dawce lub uczestnicy z przewlekłym leczeniem kortykosteroidami w wywiadzie dłuższym niż 8 tygodni w przypadku zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 miesięcy. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie n=84 Pacjenci z mUM n=19</p>		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 06.10.2022];

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070392?term=IMCgp100&draw=2&rank=2> [data dostępu 06.10.2022];

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570308?term=IMCgp100&draw=2&rank=4> [data dostępu 06.10.2022];

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01211262?term=IMCgp100&draw=2&rank=3> [data dostępu 06.10.2022].

Charakterystyka głównego badania rejestracyjnego Study 202

Skuteczność produktu leczniczego Kimmtrak oceniano w badaniu Study 202 - otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy, do którego włączono 378 pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia (OS), a drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), najlepsza odpowiedź całkowita (BOR), ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do odpowiedzi (TTR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR).

Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1, otrzymali oni odpowiednio tebentafusp (w dawce 20 mcg w dniu 1., 30 mcg w dniu 2. oraz 68 mcg w dniu 15. i tą samą dawkę następnie co tydzień) lub jedną z następujących terapii według decyzji badacza: dakarbazyna 1000 mg/m² 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu, ipilimumab 3 mg/kg w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu dla maksymalnie 4 dawek lub pembrolizumab 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg w 1. dniu 21-dniowego cyklu.

Charakterystyka pacjentów, którym podano badany produkt leczniczy była następująca: mediana wieku wśród pacjentów wynosiła 63,5 lat (23 – 92), kobiety stanowiły 49,2%, rasa biała stanowiła 88,1%. 76,2% pacjentów otrzymało 0 w skali sprawności według ECOG. 100% osób w grupie nie otrzymało wcześniej żadnej linii leczenia. 55,2% pacjentów posiadało przerzuty o wielkości ≤ 3cm, 36,5% o wielkości 3,1 – 8,0 cm, 8,3% o wielkości ≥ 8,1 cm.

Charakterystyka pacjentów, którym podano komparator według wyboru badacza była następująca: mediana wieku wśród pacjentów wynosiła 65,5 lat (25 – 88), kobiety stanowiły 50,8%, rasa biała stanowiła 84,9%. 67,5% pacjentów otrzymało 0 w skali sprawności według ECOG. 100% osób w grupie nie otrzymało wcześniej żadnej linii leczenia. 55,6% pacjentów posiadało przerzuty o wielkości ≤ 3cm, 36,5% o wielkości 3,1 – 8,0 cm, 7,9% o wielkości ≥ 8,1 cm.

Populacja ITT (n=378) definiuje się jako wszystkich pacjentów poddanych randomizacji niezależnie od otrzymanego leczenia. Populacja ITT została wykorzystana do oceny wszystkich punktów końcowych.

Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii C, tj. RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)).

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 13. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących Tebentafusp

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT04960891: A Cohort IND Expanded Access Program (EAP) for Tebentafusp for Treatment of HLA-A*02:01 Positive Patients With Metastatic Uveal Melanoma	Rozszerzenie dostępu	Dostępny	Kolejna	02.07.2021	bd	bd	bd	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04960891?term=Tebentafusp&draw=2&rank=3	brak
Nie	NCT02570308: A Phase I/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients With Advanced Uveal Melanoma	I/II	Aktywny/nierekrutujący	Pierwsza/kolejna	Luty 2016	20.03.2024	20.03.2024	146	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02570308?term=Tebentafusp&draw=2&rank=5	01.09.2021
Tak	NCT03070392: A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared With Investigator Choice in HLA-A*0201 Positive Patients With Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma	II	Aktywny/nierekrutujący	Pierwsza/kolejna	16.10.2017	Marzec 2023	Marzec 2023	378	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03070392?term=Tebentafusp&draw=2&rank=6	14.09.2021
bd	NCT05282901: A Phase II, Monocentric, Single Arm Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal Melanoma Patients	II	Rekrutacja	Pierwsza/kolejna	07.07.2022	30.09.2026	30.09.2026	54	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05282901?term=Tebentafusp&draw=2&rank=7	brak
bd	NCT05415072: A Phase I/II, Multi-center, Open Label Study of DYP688	I/II	Rekrutacja	Pierwsza/kolejna	04.07.2022	04.11.2025	04.11.2025	124	https://clinicaltrials.gov/ct2/show	brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	in Patients With Metastatic Uveal Melanoma (MUM) and Other GNAQ/11 Mutant Melanomas								/study/NC T0541507 2?term=T ebentafus p&draw=2 &rank=8	
bd	NCT05315258: Tebentafusp in Molecular Relapsed Disease (MRD) Melanoma	II	Rekrutacja	Pierwsza/ kolejna	25.07.2022	30.06.2025	30.06.2026	850	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05315258?term=tebentafusp&draw=2&rank=1&view=record	brak

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [data dostępu 04.10.2022] oraz <https://www.biomedtracker.com/> [data dostępu 07.11.2022].

PODSUMOWANIE

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono łącznie 5 badań klinicznych, w których jako lek zastosowano tebentafusp we wskazaniu przerzutowy lub nieresekcyjny czerniak błony naczyniowej oka, oraz 1 (NCT05315258), gdzie ocenianą technologię podano pacjentom chorym na czerniaka błony naczyniowej oka z minimalną chorobą resztkową (MRD). Badanie NCT03070392 jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Badanie to jest prowadzone w 56 ośrodkach, w tym również w Polsce (Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Badania zebrane w powyższej tabeli są to głównie badania fazy II. Badania NCT02570308, NCT03070392, NCT05282901, NCT05415072 oraz NCT05315258 są badaniami interwencyjnymi. Powyższe badania nadal trwają.

Komentarz od Analityków:

Zauważono nieścisłość dotyczącą fazy głównego badania rejestracyjnego badanego produktu leczniczego Kimmtrak. EPAR Kimmtrak podaje, że jest to badanie fazy III, na stronie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, znajduje się informacja, że jest to badanie fazy II. Protokół badania podaje informację, że jest to badanie fazy II. W niniejszym opracowaniu przyjęto, że badanie główne Study 202 jest badaniem fazy III.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0.

W związku z faktem, iż badania Study 102 oraz Study 101 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (Study 202) produktu leczniczego Kimmtrak, odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego Study 202.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wnioski:

Przeprowadzono ocenę jakości badania Study 202 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu jako komparator przyjęto terapię wybraną według decyzji badacza: immunoterapię – pembrolizumab, ipilimumab lub chemioterapię – dakarbazynę.

Do leczenia UM nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Zarówno wytyczne kliniczne, jak i EPAR rekomendują chemioterapię i immunoterapię. Standardem w leczeniu mUM jest udział w badaniach klinicznych. Gdy badania kliniczne nie są dostępne, stosuje się terapie przeznaczone do leczenia zaawansowanego czerniaka skóry.

Według polskich wytycznych czerniaka błony naczyniowej leczy się radioterapią, chirurgicznie, a w stanie uogólnienia systemowo. W ramach chemioterapii refundowanych jest kilka leków, w tym dakarbazyna oraz karboplatyna, które są rekomendowane przez odnalezione wytyczne kliniczne. NCCN oraz ASCO, dla osób posiadających antygen leukocytarny (HLA)-A*-2:01, rekomenduje leczenie z zastosowaniem tebentafuspu. W wytycznych polskich wspomniano o pozytywnych wynikach stosowania ocenianej technologii, natomiast ukazały się one w 2021 roku, jeszcze przed rejestracją leku na terenie Unii Europejskiej.

5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Kimmtrak dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- jakości życia:
 - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D,5L;
- wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia;
- surogatów:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);

- najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR);
- ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR);
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Kimmtrak.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników dotyczących jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych. Ramię kontrolne stanowiło leczenie trzema różnymi substancjami.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Wybrany komparator w postaci immunoterapii (pembrolizumab, ipilimumab) jest ogólnie zgodny z zalecaniami wytycznych, jednakże nie jest opcją leczenia dostępną w Polsce w ocenianym wskazaniu. Trzecią opcją wyboru badacza w badaniu rejestracyjnym była dakarbazyna, która stosowana jest również w polskich warunkach, jako jedna z opcji refundowanego leczenia chemioterapią.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla produktu Kimmtrak wskazanego do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Badanie Study 01 to otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane, jednoramiennie badanie I fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Badanie Study 102 to otwarte, wieloośrodkowe, jednoramiennie, nierandomizowane badanie fazy I i II, które zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu. Study 202 to badanie otwarte, randomizowane, dwuramiennie, wieloośrodkowe fazy III, którego celem było porównanie całkowitego przeżycia (OS) uczestników z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka z OS uczestników leczonych komparatorem (immunoterapią lub chemioterapią).

W związku z faktem, iż badania Study 01 oraz Study 102 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (Study 202) produktu leczniczego Kimmtrak, odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Jakość głównego badania rejestracyjnego Study 202 oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badania Study 01 i Study 102 są badaniami fazy 1 i 2, stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Kimmtrak, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym, odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

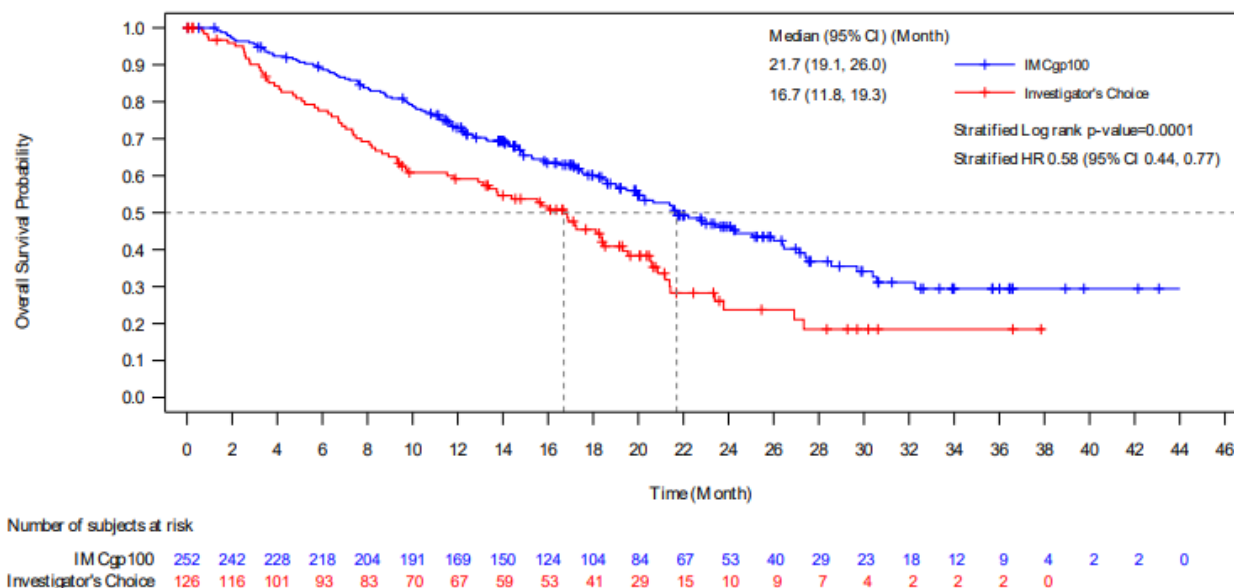
Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Przeżycie całkowite (OS):

W dniu odcięcia danych, tj. 13.10.2020, w głównym badaniu Study 202, pierwszorzędowy punkt końcowy OS klinicznie oraz statystycznie poprawił się przy zastosowaniu tebentafuspu w porównaniu do komparatora, ponieważ mediana OS została wydłużona o 5,7 miesiąca z 16,0 miesiąca (95% CI: 9,7, 18,4) do 21,7 miesiąca (95% CI: 18,6, 28,6), HR 0,51 (95% CI: 0,37, 0,71), $p < 0,0001$. Dane dotyczące OS są uważane za stosunkowo dojrzałe, ponieważ zaobserwowano ~60% oczekiwanych zdarzeń, z czego 34,5% zdarzeń w ramieniu tebentafuspu w porównaniu z 50% zdarzeń w ramieniu kontrolnym po medianie obserwacji wynoszącej ~14 miesięcy.

W dniu uaktualnionej daty odcięcia danych, tj. 12.08.2021, mediana przeżycia całkowitego w ramieniu badanego leku wynosiła 21,7 miesiąca (95% CI: 19,1 – 26,0), natomiast w ramieniu komparatora mediana wynosiła 16,7 miesiąca (95% CI: 11,8 – 19,3), HR 0,58 (95% CI: 0,44 – 0,77), p niedostępne. Aktualizacja powyższych danych miała miejsce po tym, jak pacjenci otrzymujący terapię wybraną przez badacza zaczęli przyjmować tebentafusp. Przechodzenie pacjentów do ramienia tebentafuspu było dozwolone, chociaż dane dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego OS nie zostały uznane za w pełni dojrzałe, co utrudnia aktualizację i przyszłe wyniki tego punktu. Dopuszczenie zmiany terapii z ramienia komparatora na tebentafusp wynikało głównie ze względów etycznych.

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera.



Wykres 1. Oszacowanie całkowitego przeżycia metodą Kaplana-Meiera; populacja skuteczności ITT; data odcięcia danych: 12.08.2021

Źródło: EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 06.10.2022].

Jakość życia (HRQoL):

Dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem zbierano za pomocą EORTC QLQ-C30 i EQ-5D,5L PRO. Na podstawie EORTC-QLQ-C30:

Podczas całego badania wyniki EORTC-QLC-C30 były podobne pomiędzy ramionami leczenia i pozostały stabilne dla większości domen. Jednak statystycznie istotną i klinicznie znaczącą średnią poprawę LS w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowano w przypadku zmęczenia w EOT (10,9 vs. 20,1; p=0,0445) i bezsenności w C5D1 (-9,3 vs. 2,8; p=0,0176), w obu przypadkach na korzyść tebentafuspu, oraz w przypadku zaparcia w EOT (3,2 vs. -3,5; p=0,0296), na korzyść wyboru badacza. Nie było istotnej różnicy pomiędzy ramieniem tebentafuspu i ramieniem wyboru badacza w odniesieniu do czasu do trwałego pogorszenia w różnych domenach EORTC-QLQ-C30.

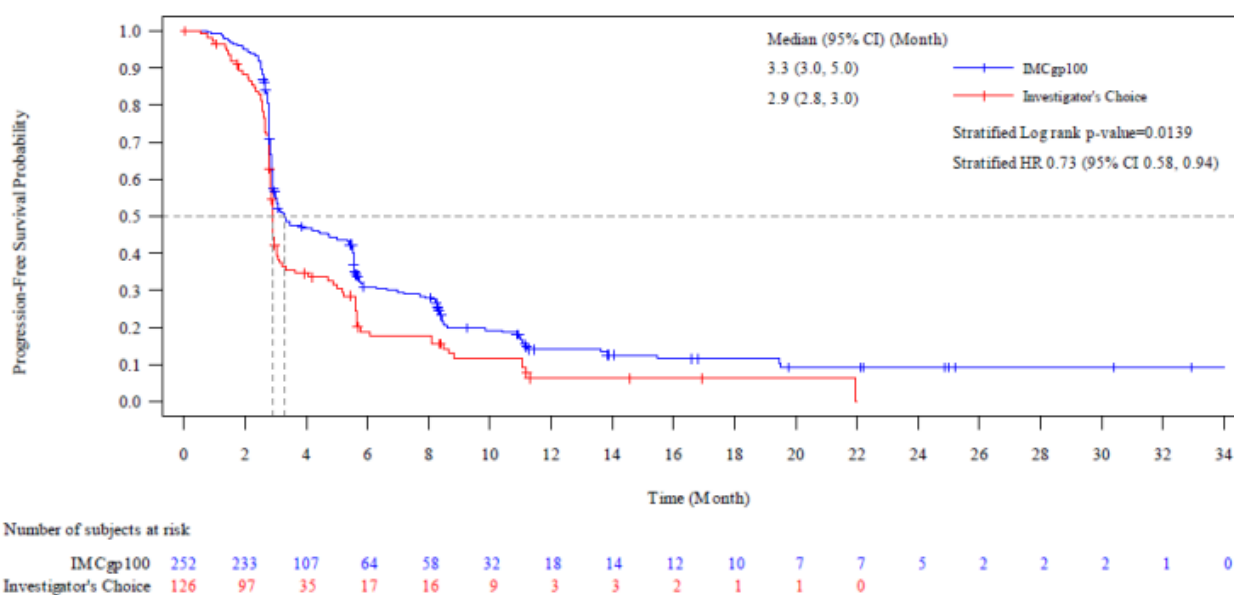
Na podstawie EQ-5D, 5L:

Zarówno w ramieniu tebentafuspu, jak i w ramieniu wyboru badacza, pacjenci zostali uznani za zgodnych z domeną do C17D1, przy czym wskaźniki między ramionami były ogólnie podobne. Następnie pacjenci w ramieniu tebentafuspu pozostawali zgodni z domeną do C29D1, podczas gdy zgodność w ramieniu wyboru badacza zmniejszyła się do 40,0% w C21D1 i 33,3% w każdym z C25D1 i EOT. Na początku nie zaobserwowano różnic w punktacji EQ-5D, 5L pomiędzy ramionami leczenia dla żadnej z domen. Ogólnie, w trakcie całego badania, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej była podobna pomiędzy ramionami leczenia dla wszystkich domen.

Przeżycie wolne od progresji (PFS):

Przeżycie wolne od progresji, było oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy. W ramieniu tebentafuspu 198 (78,6%) pacjentów doświadczyło zdarzenia PFS, a w ramieniu komparatora 97 (77,0%) pacjentów.

Dla ramienia, w którym pacjenci otrzymali badany produkt leczniczy oszacowano medianę wyniosła 3,3 miesiąca (95% CI: 3,0 – 5,0). Natomiast dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza, medianę oszacowano na 2,9 miesiąca (95% CI: 2,8 – 3,0), HR 0,73 (95% CI: 0,58 – 0,94), p=0,0139. Czas obserwacji wynosił odpowiednio 13,8 (10,9 – 16,8) oraz 11,3 (8,3 – 16,9), dla ramienia, w którym pacjentom podawano tebentafusp oraz ramienia, w którym podawano pacjentom wybrany komparator. Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera.



Wykres 2. Oszacowanie przeżycia wolnego od progresji metodą Kaplana-Meiera; populacja skuteczności ITT; data odcięcia danych 13.10.2020

Źródło: EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 06.10.2022].

Wskaźnik najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR):

Wskaźnik najlepszej odpowiedzi był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Data odcięcia danych to 12.08.2021. Otrzymane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Podsumowanie najlepszej odpowiedzi; populacja ITT; data odcięcia danych 12.08.2021

Parametr	Tebentafup (n=252)	Wybór badacza (n=126)
Odpowiedź całkowita n (%)	1 (0,4)	0

Parametr	Tebentafup (n=252)	Wybór badacza (n=126)
Odpowiedź częściowa n (%)	22 (8,7)	6 (4,8)
Choroba stabilna n (%)	92 (36,5)	28 (22,2)
Choroba postępująca n (%)	131 (52,0)	78 (61,9)
Nie do oceny n (%)	6 (2,4)	14 (11,1)

Źródło: EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 04.11.2022].

Analizując powyższe wyniki, można stwierdzić, że lepszą odpowiedź na leczenie uzyskano w ramieniu, w którym uczestnikom badania podawano badany produkt leczniczy.

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR):

Ogólny odsetek odpowiedzi był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W dniu odcięcia danych, tj. 12.08.2021 dla ramienia, w którym pacjenci otrzymali badany produkt leczniczy, wskaźnik ten wyniósł 10,3% (95% CI: 6,9 – 14,8). Natomiast w ramieniu komparatora ORR wyniósł 4,8% (95% CI: 1,8 – 10,1).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR):

Punkt końcowy był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W dniu odcięcia danych, tj. 12.08.2021 dla ramienia, w którym pacjenci otrzymali badany produkt leczniczy oszacowano medianę na 9,9 miesiąca (95% CI: 5,6 – 22,1). Natomiast dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza, medianę oszacowano na 9,7 miesiąca (95% CI: 2,7 – bd). Wartość prawdopodobieństwa p nie została oszacowana, dlatego nie można stwierdzić czy wyniki są istotne statystycznie.

Czas do odpowiedzi (TTR):

Punkt końcowy, był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W dniu pierwotnego odcięcia danych, tj. 13.10.2020 w podgrupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (23 w ramieniu tebentafusp i 6 w ramieniu z wyborem badacza), TTR wystąpił wcześniej w ramieniu tebentafusp niż w ramieniu z wyborem badacza, z medianą wynoszącą odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 1,2 do 22,2) w porównaniu z 4,1 miesiąca (zakres 2,0 do 11,8).

Wskaźnik kontroli choroby (DCR):

Punkt końcowy, był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W dniu odcięcia danych, tj. 12.08.2021 wskaźnik kontroli choroby (zdefiniowany jako CR + PR + SD \geq 24 tygodni) w ramieniu tebentafuspu wynosił 31,0% (95% CI: 25,3 – 37,1), a w ramieniu komparatora 17,5% (95%CI: 11,3 – 25,2).

PODSUMOWANIE

Mediana przeżycia całkowitego dla ramienia tebentafuspu wynosiła 21,7 miesiący (95%CI: 19,1 – 26,0), a dla ramienia komparatora 16,7 miesiący (95.%CI: 11,8 – 19,3), HR 0,58 (95% CI: 0,44 – 0,77), p nie oszacowane. Nie zauważono znaczącego wpływu na poprawę jakości życia, wśród pacjentów przyjmujących badany produkt leczniczy. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 3,0 – 5,0) u pacjentów leczonych tebentafuspem, natomiast u pacjentów, z drugiego ramienia mediana ta wynosiła 2,9 miesiąca (95% CI: 2,8 – 3,0). Pozostałe punkty końcowe takie jak wskaźnik najlepszej odpowiedzi, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do odpowiedzi oraz wskaźnik kontroli choroby faworyzowały ramię, w którym podawano pacjentom badany produkt leczniczy.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków uznał badany produkt leczniczy za produkt o dużym znaczeniu dla zdrowia publicznego. „Opierało się to na wysokiej niezaspokojonej potrzebie medycznej w deklarowanym wskazaniu czerniaka błony naczyniowej z przerzutami, a dostarczone dane dotyczące tebentafuspu potwierdzają, że produkt leczniczy jest przedmiotem istotnego zainteresowania z punktu widzenia zdrowia publicznego. Wniosek ten opiera się na dostępnych danych porównawczych z randomizowanego badania klinicznego z odpowiednim komparatorem (wybór badacza ze względu na brak zatwierdzonych terapii dla docelowej populacji pacjentów), które wykazują istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę OS. Ponadto istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna w proponowanym ustawieniu, ponieważ u około 50% pacjentów z nowo zdiagnozowanym czerniakiem błony naczyniowej oka rozwinie się choroba przerzutowa, która ma złe rokowanie i medianę OS poniżej roku. Ta niezaspokojona potrzeba wydaje się być zaspokojona przez leczenie tebentafuspem, ponieważ mediana OS w ramieniu tebentafusp wynosi 21,7 miesiąca²³”.

²³ EMA, Assessment report, Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 04.11.2022], s. 11.

Randomizacja uczestników włączonych do badania, pozytywnie wpływa na wiarygodność oceny wpływu przedmiotowej technologii na przebieg choroby i analizowane w badaniu punkty końcowe.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Do oceny bezpieczeństwa włączono 410 pacjentów, biorących udział w głównym badaniu rejestracyjnym Study 202 (n=245) oraz badaniach wspomagających Study 01 (n=19) oraz Study 101 (n=146).

U wszystkich pacjentów włączonych do badań wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość z nich to zdarzenia 3. i 2. stopnia, stanowiące odpowiednio 49,0% i 37,1%. Częstotliwość wystąpienia zdarzenia 4. stopnia wynosiła 9,0%, a zdarzenie 5. stopnia wystąpiło u jednego pacjenta (uznane jako niezwiązane ze stosowaniem badanego leku).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) zgłaszanymi przez wszystkich pacjentów leczonych tebentafuspem (Study 01, Study 102, Study 202) były: zespół uwalniania cytokin (86%), gorączka (78,5%), świąd (72%), nudności (57,1%), zmęczenie (56,5%), dreszcze (54,9%), wysypka (51%), niedociśnienie (41,5%), wymioty (36,1%), suchość skóry (35,1%) i ból głowy (32,9%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) zgłaszanymi przez wszystkich pacjentów w badaniu Study 202 były: zespół uwalniania cytokin (89%), gorączka (76,3%), świąd (69%), nudności (49%), zmęczenie (51%), dreszcze (47,8%), wysypka (55,1%), niedociśnienie (38,8%), wymioty (29,8%), suchość skóry (31,4%) i ból głowy (30,6%).

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. odnotowano u 58,3% wszystkich pacjentów i u 54,3% pacjentów w badaniu Study 202, i większość z nich była związana z leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. wśród wszystkich pacjentów to: wysypka plamista (9,5%), wysypka (7,6%), nadciśnienie (7,6%), hipofosfatemia (6,1%), zwiększenie ASAT (6,1%), niedociśnienie (5,6%), zmęczenie (4,9%) i gorączka (4,6%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. wśród pacjentów z badania Study 202 to: wysypka plamista (8,6%), wysypka (9,4%), nadciśnienie (8,6%), hipofosfatemia (4,1%), zwiększenie ASAT (5,3%), niedociśnienie (3,3%), zmęczenie (5,3%) i gorączka (3,7%).

86% wszystkich pacjentów leczonych tebentafuspem doświadczyło CRS. U większości pacjentów, zdarzenie to było stopnia 2. (262 osoby – 67,1%). Stopień 1. zaobserwowano u 47 osób (12,02%), stopień 3. u 75 (0,02%), a stopień 4. u 1 osoby (0,002%). Nie odnotowano zgonu związanego z wystąpieniem CRS, a częstość i nasilenie zmniejszają się wraz z kolejnymi infuzjami.

U 217 pacjentów (89%) z badania Study 202 zaobserwowano wystąpienie zespołu CRS. 186 (75,92%) osób doświadczyło zdarzenia stopnia 2. 29 (11,84%) stopnia 1, a 2 (0,82%) osoby stopnia 4.

Odnotowano w sumie 8 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tebentafuspu, które spowodowały przerwanie stosowania leku, w tym omówione wcześniej zaburzenia sercowe (2), zmęczenie (1), niewydolność wielonarządowa (1), hepatotoksyczność (1), CRS (2), reakcja anafilaktyczna (1), niedociśnienie (1).

Zgodnie z protokołem badania prowadzono schemat dawkowania tygodniowego do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, pacjentom nie zabroniono robienia przerw w leczeniu do dwóch kolejnych dawek z jakiegokolwiek powodu. 104 pacjentów (42,2%) miało jedną lub więcej przerw w leczeniu. Przyczynami były: zdarzenia niepożądane (AE - 34,6%), opóźnienie podania (20,2%) i inne (68,3%- duża część tych powodów nie została opisana, poza tym najczęstszym powodem był urlop/decyzja pacjenta).

U 10,7% wszystkich pacjentów zmniejszono dawkę, przy czym 7,5% wynikało ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Kimmtrak były zespół uwalniania cytokin (88%), wysypka (85%), gorączka (79%), świąd (72%), zmęczenie (66%), nudności (56%), dreszcze (55%), ból brzucha (49%), obrzęk (49%), hipo- /hiperpigmentacja (48%), niedociśnienie (43%), suchość skóry (35%), ból głowy (32%) i wymioty (34%).

Działania niepożądane prowadziły do całkowitego przerwania leczenia u 4% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania leku był zespół uwalniania cytokin.

Działania niepożądane, które skutkowały przerwaniem podania co najmniej jednej dawki, wystąpiły u 26% leczonych pacjentów (podawanym raz na tydzień) i prowadziły do pominięcia mediany jednej dawki. Działania niepożądane wymagające przerwania podawania dawki u $\geq 2\%$ pacjentów obejmowały zmęczenie (3%, stopnia 1-3), gorączkę (2,7%, stopnia 1-3), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%, stopnia 1-4), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (2,4%, stopnia 1-3), ból brzucha (2,1%, stopnia 1-3) i zwiększenie aktywności lipazy (2,1%, stopnia 1-3).

Działania niepożądane, które prowadziły do zmiany co najmniej jednej dawki, wystąpiły u 4,2% pacjentów. Działaniami niepożądanymi, w przypadku których wymagana była zmiana dawki u $\geq 1\%$ pacjentów, były zespół uwalniania cytokin (1,9%, stopnia 1-3) i niedociśnienie (1,1%, stopnia 2-4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 16 przedstawia podsumowanie działań niepożądanych, które wystąpiły u 378 pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka w dwóch badaniach klinicznych (IMCgp100-102, IMCgp100-202) otrzymujących zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Kimmtrak wynoszący 20 mikrogramów w dniu 1., 30 mikrogramów w dniu 8. oraz 68 mikrogramów w dniu 15., a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA i według preferowanych terminów. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 16. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Kimmtrak

Działania niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipokaliemia
Niezbyt często	Zespół lizy guza
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenna
Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy ² , zawroty głowy, parestezja
Często	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Tachykardia ²
Często	Zaburzenia rytmu serca ² , migotanie przedsionków ²
Niezbyt często	Dławica piersiowa ² , niewydolność serca ²
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Niedociśnienie ² , uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel, duszność
Często	Ból jamy ustnej i gardła, hipoksja ²
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności ² , wymioty ² , biegunka, ból brzucha, zaparcie, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd, suchość skóry, hipo- /hiperpigmentacja ⁴ , rumień
Często	Łysienie, poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	

Działania niepożądane	
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni, ból kończyn
Często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka ² , zmęczenie ³ , dreszcze ² , obrzęk ⁵ , choroba grypopodobna
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi
Niezbędnie często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

¹ CRS oceniano na podstawie konsensusu ASTCT dotyczącego kryteriów klasyfikacji stopnia nasilenia CRS (Lee i wsp. 2019). Podano oceniony CRS zamiast CRS zgłaszanego przez badacza.

² Niektóre zdarzenia mogą być związane z CRS lub mogą być zgłaszane jako zdarzenia izolowane.

³ Obejmuje zmęczenie i astenię.

⁴ Obejmuje siwienie nabyte, piegi, przebarwienie rzęs, hipopigmentację rzęs, zmianę koloru włosów, plamę soczewicowatą, zaburzenia pigmentacji, depigmentację siatkówki, depigmentację skóry, przebarwienie skóry, hiperpigmentację skóry, hipopigmentację skóry, plamę soczewicowatą słoneczną, bielactwo nabyte.

⁵ Obejmuje obrzęk oka, opuchnięcie oka, obrzęk powieki, opuchnięcie okolic okołoooczodołowych, obrzęk okołoooczodołowy, opuchnięcie powieki, obrzęk gardła, obrzęk warg, opuchnięcie warg, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, zlokalizowany obrzęk, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchnięcie obwodowe, opuchnięcie, opuchnięcie twarzy.

Źródło: EMA, ChPL Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_en.pdf [data dostępu 04.10.2022].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Kimmtrak jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

W ChPL zawarto również informację o wymaganiu do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs) tego produktu leczniczego. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy raport dotyczący tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W ChPL umieszczono również informację o Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który zawiera następujące działania: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Co więcej, uaktualniony RMP należy przedstawić na życzenie Europejskiej Komisji Leków, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²⁴, na dzień 03.01.2023 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Kimmtrak.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²⁵ na dzień 03.01.2023 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kimmtrak. Zidentyfikowano 44 przypadki działań niepożądanych, z czego 34 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 8 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (17);
- zaburzeń naczyniowych (11);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (11);
- pojawienia się nowotworu - łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym cysty i polipy (10);
- zaburzeń układu odpornościowego (10);
- zaburzeń systemu nerwowego (7);
- zaburzeń w wynikach badaniach laboratoryjnych (6);

²⁴ https://www.urpl.gov.pl/pl/komun_katy-bezpiecze%C5%84stwa [data dostępu 03.01.2023].

²⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 03.01.2023].

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (5);
- urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (5);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5);
- zaburzeń psychicznych (4);
- zaburzeń sercowych (3);
- zaburzeń oka (2);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (2);
- procedur chirurgicznych i medycznych (2);
- problemów z produktem (2);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (1);
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (1);
- zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (1).

W bazie EudraVigilance²⁶ do dnia 03.01.2023 r. odnotowano 23 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Kimmtrak i dotyczyły one:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15);
- zaburzenia naczyniowe (8);
- pojawienie się nowotworu (łagodny, złośliwy i nieokreślony, w tym cysty i polipy) (6);
- zaburzenia układu odpornościowego (6);
- zaburzenia układu nerwowego (6);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (5);
- zaburzenia w wynikach badaniach laboratoryjnych (4);
- zaburzenia psychiczne (3);
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (2);
- zaburzenia sercowe (2);
- procedury chirurgiczne i medyczne (2);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1);
- zaburzenia nerek i układu moczowego (1);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania (1);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1);
- sytuacja społeczna (1).

W bazie VigiAccess²⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 03.01.2023 r. odnotowano 173 przypadki działań niepożądanych leku Kimmtrak:

- zaburzenia układu immunologicznego (83);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (78);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (51);
- zaburzenia naczyniowe (42);
- zaburzenia w wynikach badaniach laboratoryjnych (31);
- pojawienia się nowotworu (łagodny, złośliwy i nieokreślony, w tym cysty i polipy) (15);
- zaburzenia układu nerwowego (15);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (13);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (12);

²⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 03.01.2023].

²⁷ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 03.01.2023].

- urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach (9);
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (8);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania (6);
- zaburzenia sercowe (6);
- zaburzenia psychiczne (6);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (5);
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (4);
- zaburzenia oka (3);
- zaburzenia nerek i układu moczowego (3);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2);
- procedury chirurgiczne i medyczne (2);
- problemy związane z produktem (2).

Podsumowanie

W badaniach opisanych w dokumencie EPAR wystąpiło więcej zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem niż w przypadku komparatora. Częstość występowania AE stopnia 4. była jednak niska i nie zarejestrowano AE stopnia 5 związanego z podaniem leku. Przypadki przerwania leczenia i zmniejszania dawki były rzadkie, ponadto nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe (niedociśnienie i nadciśnienie) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. U większości pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 1. lub 2.

Ogólny wniosek z przedstawionych danych jest taki, że toksyczność tebentafuspu, choć znaczna, jest możliwa do opanowania. Działania niepożądane preparatu Kimmtrak związane są z jego mechanizmem działania. Do najczęstszych należą zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz toksyczność skórna. Charakter i wysoka częstotliwość działań niepożądanych, zwłaszcza CRS, jest zupełnie inny niż w przypadku większości obecnie dostępnych terapii przeciwnowotworowych i oznacza, że warunki, w których pacjenci otrzymują leczenie, muszą być odpowiednie.

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Obecność grupy kontrolnej pozwala na obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Otrzymane dane dla wybranych punktów końcowych, wskazują większą skuteczność tebentafuspu w porównaniu do komparatorów. Mediana przeżycia całkowitego dla ramienia tebentafuspu wynosiła 21,7 miesięcy (95% CI: 18,6, 28,6), a dla ramienia wyboru badacza 16,0 miesięcy (95.%CI: 9,7, 18,4).

Nie zauważono znaczącego wpływu na poprawę jakości życia wśród pacjentów przyjmujących badany produkt leczniczy.

Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 3,0 – 5,0) u pacjentów leczonych tebentafuspem, natomiast u pacjentów z drugiego ramienia mediana ta wynosiła 2,9 miesiąca (95% CI: 2,8 – 3,0).

Wyniki uzyskane dla wskaźnika najlepszej odpowiedzi, faworyzowały ramię, w którym pacjenci przyjmowali tebentafusp.

Ogólny odsetek odpowiedzi wśród pacjentów z ramienia, w którym podawano uczestnikom badany produkt leczniczy wyniósł 10,3% (95% CI: 6,9 – 14,8). Natomiast dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza, ORR wyniósł 4,8% (95% CI: 1,8 – 10,1).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ramienia tebentafuspu wynosiła 9,9 miesiąca (95% CI: 5,4 – bd). Natomiast dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza, medianę oszacowano na 9,7 miesiąca (95% CI: 2,7 – bd).

W podgrupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (23 w ramieniu tebentafusp i 6 w ramieniu z wyborem badacza), TTR wystąpił wcześniej w ramieniu tebentafusp niż w ramieniu z wyborem badacza, z medianą wynoszącą odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 1,2 do 22,2) w porównaniu z 4,1 miesiąca (zakres 2,0 do 11,8).

Wskaźnik kontroli choroby u pacjentów, którym podawano badany produkt leczniczy wyniósł 31,0% (95%CI: 25,3 – 37,1), natomiast wśród pacjentów, którym podawano komparator wskaźnik wyniósł 17,5% (95%CI: 11,3 – 25,2).

Badany produkt leczniczy posiada dość rozległy stopień toksyczności. U wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa (n=410) wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,2% całej populacji i 28,2% populacji głównego badania rejestracyjnego Study 202 (n=252). Zarówno w całej populacji jak i w badaniu Study 202 część pacjentów przerwała lub zakończyła leczenie ze względu na TEAE, odpowiednio 26,1%/25,3% i 3,7%/3,3%. W obu grupach w trakcie trwania badania zarejestrowano zgony, odpowiednio 42,2% (0,5% związany z TEAE) dla całej populacji i 34,3% (0,8% związane z TEAE) dla populacji badania Study 202.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe (niedociśnienie i nadciśnienie) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. U większości pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 1. lub 2. Częstość występowania AE stopnia 4 była stosunkowo niska. Nie zarejestrowano AE stopnia 5 związanego z podaniem leku. Nie odnotowano również zgonów w wyniku podania preparatu Kimmtrak.

Ogólny wniosek z przedstawionych danych jest taki, że toksyczność tebentafuspu, choć znaczna, jest możliwa do opanowania.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka produktu leczniczego KIMMTRAK to 20 mikrogramów w dniu 1., 30 mikrogramów w dniu 8., 68 mikrogramów w dniu 15., a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień”.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Kimmtrak, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych z bazy [redacted] tj. 26.09.2022 r., dane o cenie leku Kimmtrak były dostępne dla 3 krajów europejskich tj. Słowenii, Wielkiej Brytanii i Holandii, w których jest on refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku Wielkiej Brytanii [redacted].
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, [redacted] użyto średniego kursu NBP z dnia 09.01.2023 r.

Założenia dla komparatorów:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto: pembrolizumab, ipilimumab i dakarbazynę, które są finansowane w Polsce, przy czym tylko dakarbazyna we wskazaniu czerniak błony naczyniowej oka.
- Zgodnie z danymi z ClinicalTrials dla badania rejestracyjnego, uczestnicy otrzymywali wybrany lek według decyzji badacza we wlewie dożylnym.
- Dawkowanie leków przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego:
 - pembrolizumab – 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg lub 200 mg w stałej dawce;
 - ipilimumab – 3 mg/kg;
 - dakarbazyna – 1000 mg/m² w postaci 30-60 minutowego wlewu.Uczestnicy otrzymywali wlew co 3 tygodnie.
- Przyjęto, że leki będą przyjmowane jako terapia ciągła, trwająca do wartości oczekiwanej PFS dla ocenianej interwencji.
- Ponieważ w EPAR produktu leczniczego Kimmtrak nie podano szczegółowych danych odnośnie wagi i wzrostu pacjentów biorących udział w badaniu, do obliczeń dawek leków podanych w ramieniu komparatora:
 - Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg;
 - Przyjęto średni wzrost pacjenta 165 cm;
 - Powierzchnia ciała została wyliczona formułą Du Bois'a:
 $BSA [m^2] = 0,007184 \times \text{wzrost [cm]}^{0,725} \times \text{masa ciała [kg]}^{0,425}$.
- Cena poszczególnych leków jest średnią ceną efektywną wyliczoną jako koszt, jaki w czerwcu 2022 roku NFZ zapłacił świadczeniodawcom za 1 mg pembrolizumabu, 1 mg ipilimumabu i 1 mg dakarbazyny – wszystkie leki podawane są we wlewie dożylnym.
- Koszty roczny terapii komparatorów oraz koszt terapii komparatorów do wartości oczekiwanej czasu do progresji oszacowano zgodnie z założeniami dla ocenianej technologii.
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 17. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 GBP [PLN]	5,3515	Tabela 005/A/NPB/2023 (z dnia 09.01.2023)
Dawka Kimmtrak zalecana na podanie [µg]	20 w dniu 1., 30 w dniu 8., 68 w dniu 15., a następnie 68	ChPL Kimmtrak
Cykl leczenia [dni]	7	ChPL Kimmtrak
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Kimmtrak
Cena za 1 µg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Dane wejściowe – komparatory

Założenie	Wartość			Źródło
	Pembrolizumab	Ipilimumab	Dakarbazylna	
Dawka leku zalecana na podanie [mg]	2mg/kg	3mg/kg	1000mg/m ²	EPAR Kimmtrak
Cykl leczenia [dn]	21			EPAR Kimmtrak
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1			EPAR Kimmtrak
Cena za 1 mg [PLN]				

* średnia cena produktu jednostkowego z bazy SWIAD NFZ

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wyznaczona wartość oczekiwana PFS w horyzoncie dożywotnym wyniosła 5,61 miesiąca (tj. 0,47 roku).

7.1.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Kimmtrak oraz komparatorów, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL.

Tabela 19. Oszacowanie kosztów rocznych terapii produktem leczniczym Kimmtrak (tebentafusp)

	Dawka na 1 podanie [µg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt cyklu [PLN]
	1	2	3=1x2	4=3x365	5	6=4x5
Oceniana technologia						
Tebentafusp	1.podanie – 20	7	1	1		
	2.podanie – 30	7	1	1		
	3.i kolejne – 68	7	1	50		
Roczny koszt terapii:						

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz od Analityków:

Roczny koszt terapii ocenianą technologią wyliczono zgodnie ze stosowaną metodyką przeliczeń, biorąc pod uwagę koszt 1 µg substancji i stosowane dawki preparatu.

W fiolce produktu leczniczego Kimmtrak znajduje się 100 µg substancji czynnej. Według ChPL Kimmtrak: „Fiolkę zawierającą niewykorzystane resztki produktu leczniczego Kimmtrak należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy przygotowywać więcej niż jednej dawki z fiolki”. Uwzględniając powyższe zalecenie, roczny koszt terapii [redacted] w czasie oczekiwanym PFS).

Tabela 20. Oszacowanie kosztów rocznych terapii komparatorem

	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
	1	2	3=1x2	4=3x365	5	6=4x5
Komparator						
Pembrolizumab	140	21	1	17		
Ipilimumab	210	21	1	17		
Dakarbazyne	1770	21	1	17		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Aby policzyć średni koszt komparatora uwzględniono liczbę pacjentów otrzymujących dany lek:

- Pembrolizumab N=103 (81,8%)
- Ipilimumab N=16 (12,7%)
- Dakarbazyne N=7 (5,6%)

Biorąc pod uwagę odsetki pacjentów, którzy dostali dany komparator i ich koszty roczne, obliczono średni koszt komparatora na []

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS w horyzoncie dożywoć.

Tabela 21. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS) przy zastosowaniu ocenianej technologii

Wariant	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,47	[]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2 Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego Study 202, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywoć.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 30. miesiąc. Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Kimmtrak:

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest

wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*).
- Zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*²⁸. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*²⁹. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład Weibulla, a także w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu – rozkład logarytmicznie normalny o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*).

3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu

²⁸ N. Liu and J. Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

²⁹ G. Baio(2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” *_Journal of Statistical Software_*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)

*flexsurv*³⁰. Horyzont dożywności zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględni dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt komparatora był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- Wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

Założenia dotyczące oszacowania kosztów terapii i komparatora zostały przedstawione w rozdziale 7.1.1.

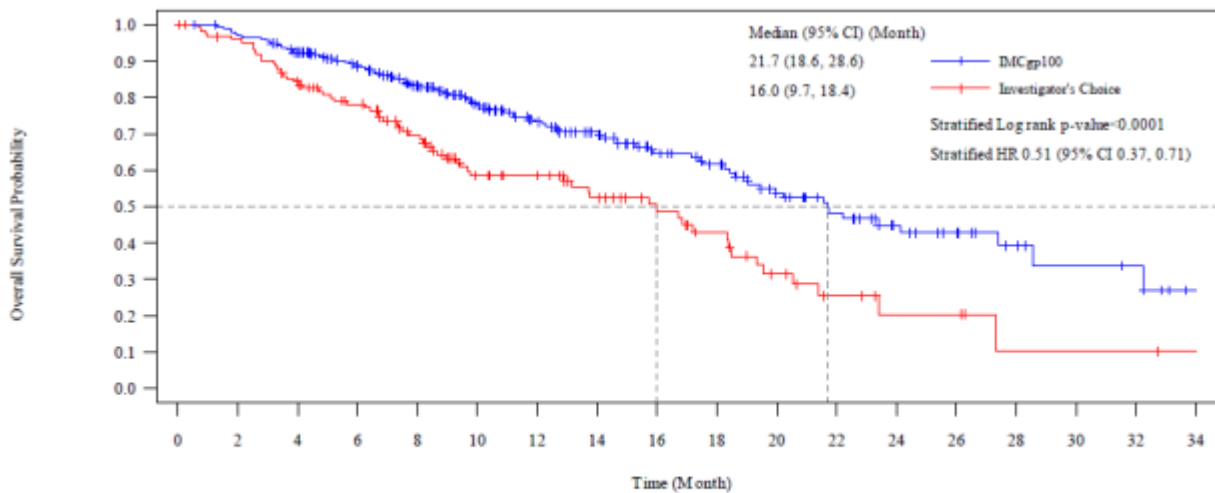
7.2.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.2.1 dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.

³⁰ Ch. Jackson (2016). *flexsurv*: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08



Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu Study 202 (populacja iTT [ang. *intend-to-treat*])

Źródło: EPAR Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 27.01.2023].

Analiza ekonomiczna

Dane wejściowe stanowiły oszacowane roczne koszty ocenianej interwencji i komparatora, dla których założenia i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7..

7.2.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładów Weibulla i log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywotniego.

Tabela 22. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim (tau=101) przy zastosowaniu rozkładu logN

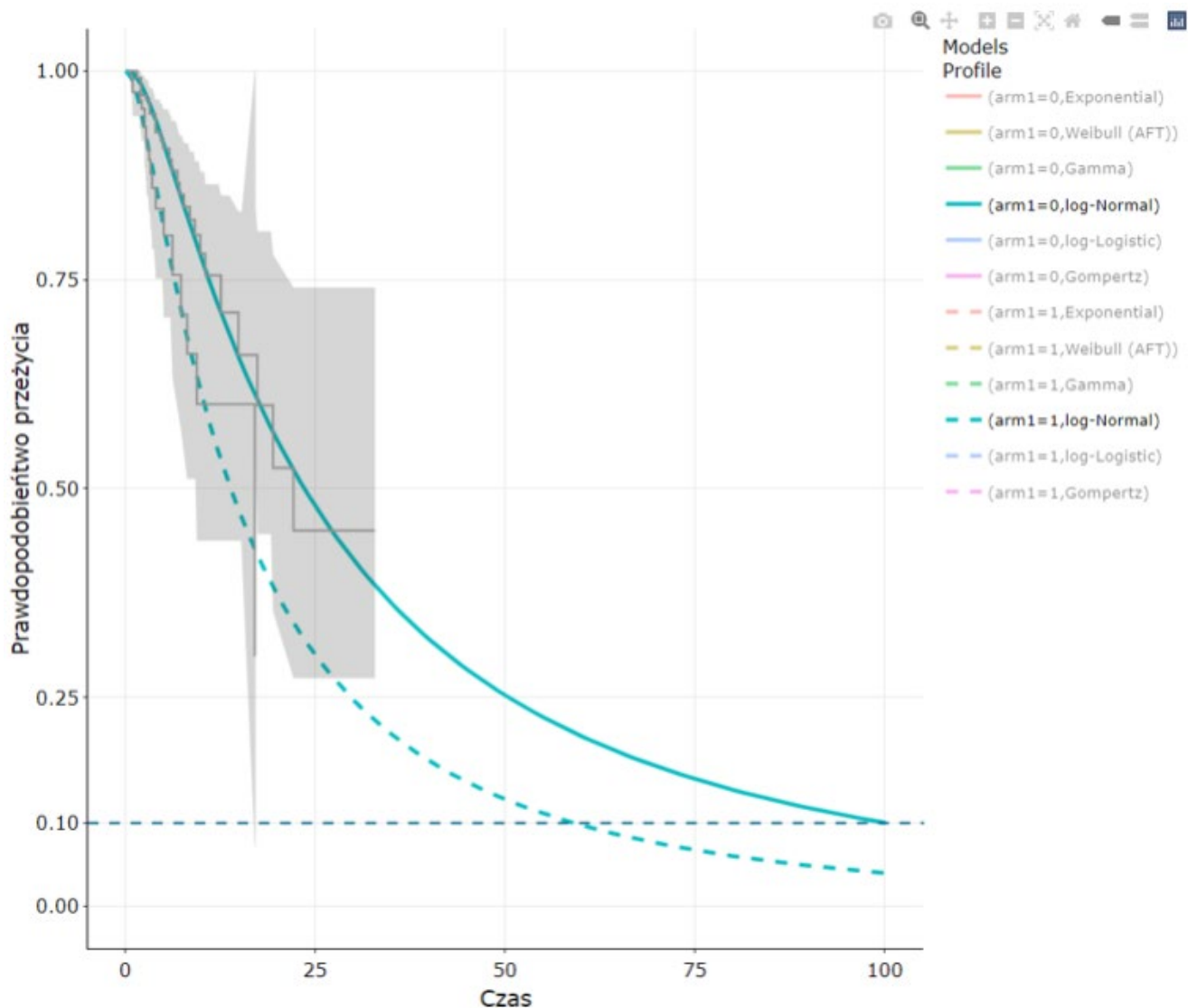
	Rozkład log-normalny		
	tau = 101	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	35,07	24,27	44,87
RMST arm1 [msc]	23,26	15,00	33,10
ΔRMST [msc]	11,81	9,27	11,77
LYG	0,99		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

W przypadku zastosowania rozkładu Weibulla wartość LYG dla tau 50 wyniosła 0,77 (95% CI: 0,65 – 0,74).

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.

Wykres 3. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 23) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 23. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

Horyzont badania			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,10	0,88	0,22
Oczekiwany	1,19	1,05	0,14
Maksymalny (95%CI)	1,28	1,21	0,07
Optymistyczny	1,28	0,88	0,40
Pesymistyczny	1,10	1,21	-0,11
Horyzont dożywotni			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	2,03	1,25	0,78
Oczekiwany	2,93	1,94	0,99
Maksymalny (95%CI)	3,74	2,76	0,98
Optymistyczny	3,74	1,25	2,49
Pesymistyczny	2,03	2,76	-0,73

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,77 LYG (95%CI: 0,65 – 0,74);
- w wariancie optymistycznym: 1,60 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,21 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,99 LYG (95%CI: 0,78 – 0,98);
- w wariancie optymistycznym: 2,49 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,73 LYG.

Analiza ekonomiczna

Poniżej oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów komparatora.

Tabela 24. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny)			
Średni			
Maksymalny (+20% ceny)			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego oszacowany, w oparciu ekstrapolację rozkładem log-normalnym, przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN]

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny				Minimalny			
Oczekiwany				Oczekiwany			
Maksymalny				Maksymalny			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela (Tabela 26) przedstawia oszacowanie (w oparciu ekstrapolację rozkładem log-normalnym) inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progmem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 26. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [] w horyzoncie badania i [] w horyzoncie dożywotnim, [] próg opłacalności kosztowej []

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano koszty interwencji uwzględniające +/- 20% ceny podstawowej leku Kimmtrak. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej [redacted]. W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted] próg efektywności kosztowej [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego [redacted]. W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach [redacted] dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego. Ze względu na to, że w obu horyzontach [redacted]

Analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted] próg refundacyjny, wskazując [redacted] w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych. W odnalezionych zagranicznych analizach HTA wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku w celu osiągnięcia efektywności kosztowej interwencji – wymagana redukcja ceny w celu osiągnięcia efektywności kosztowej wg CADTH powinna wynosić obniżenie o 91%.

Komentarz od Analityków:

Leki zastosowane w powyższym badaniu w ramieniu kontrolnym (pembrolizumab i ipilimumab) są refundowane w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych” (ICD-10:C43).

Koszt refundacji w 2021 r. pembrolizumabu wynosił 90 875 209,86 zł, przy liczbie pacjentów 727 (dane ze strony Statystyki NFZ na dzień 09.01.2023). Koszt na jednego pacjenta to 125 000,29 zł.

Koszt refundacji w 2021 r. ipilimumabu wynosił 32 851 291,60 zł, przy liczbie pacjentów 343 (dane ze strony Statystyki NFZ na dzień 09.01.2023). Koszt na jednego pacjenta to 95 776,36 zł.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Kimmtrak w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 21.10.2022 roku. Aktualizację przeprowadzono 30.12.2022. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Kimmtrak, tebentafusp, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku zastosowanej strategii w bazie informacji Medline (przez PubMed) odnaleziono 1 publikację, którą odrzucono na podstawie analizy tytułu i abstraktu.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA znaleziono 3 dokumenty, które włączono do analizy. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Porównanie	Porównanie	Wynik analizy
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021*, Wielka Brytania</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/igd-ta10428/documents/129</p> <p>[data dostępu 05.10.2022]</p>	<p><u>Wskazanie:</u> dorośli z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutami) czerniakiem błony naczyniowej oka posiadający antygen HLA-A*0201</p> <p><u>Typ analizy:</u> CEA (model typu „partitioned survival”)</p> <p><u>Perspektywa:</u> National Health Service and Personal Social Services</p> <p><u>Horyzont:</u> wystarczająco długi, aby odzwierciedlić wszystkie istotne różnice w kosztach lub wynikach między porównywanymi technologiami</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> ta sama roczna stopa dla obu kosztów i skutków zdrowotnych (obecnie 3,5%)</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> Badanie IMCgp100-202 (NCT03070392)</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 20 tys., 30 tys., 50 tys. GBP</p> <p>Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego przy rekomendacji refundacyjnej NICE</p>	<p>Lek tebentafusp porównano do takich komparatorów jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapie (pembrolizumab, ipilimumab, niwolumab [sam lub w połączeniu z ipilimumabem]) • Chemioterapia (dakarbazyna) • Najlepsza opieka wspomagająca może być dodatkowym komparatorem dla osób które były wcześniej leczone 	<p>Ze względu na poufne ustalenia handlowe dotyczące leczenia porównawczego, inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej (ICER) są poufne i nie zostały upublicznione. Ponieważ kryteria końca życia zostały spełnione, brytyjski komitet uznał, że aby tebentafusp był efektywnym wykorzystaniem zasobów NHS, ICER nie powinien być wyższy niż 50 000 £ na zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALY). Biorąc pod uwagę wszystkie poufne dane, komitet zauważył, że ICER dla scenariusza podstawowego był powyżej 50 000 £ na zyskany QALY. Usunięcie reguły zatrzymania spowodowało dalszy wzrost ICER. Eksploracyjny ICER dla przypadku podstawowego ERG wynosił powyżej 250 000 £ na zyskany QALY. Komitet był świadomy, że największym czynnikiem powodującym różnicę pomiędzy ICER firmy i ERG był wybór ekstrapolacji przeżycia całkowitego. Komitet zauważył, że ani przypadki bazowe firmy, ani ERG nie obejmowały pembrolizumabu jako kluczowego komparatora. Wyniki podgrupy dla osób przyjmujących pembrolizumab w ramieniu wyboru badacza skutkowały korzystniejszym współczynnikiem zagrożenia dla tebentafusu w porównaniu ze współczynnikiem zagrożenia dla pełnej populacji badania. Zatem uwzględnienie wyników skuteczności klinicznej dla tej podgrupy może obniżyć eksploracyjny przypadek bazowy ERG. Komitet stwierdził, że chociaż współczynniki ICER ERG nie uwzględniają preferowanego przez niego założenia dotyczącego odpowiedniego komparatora, to zawierały one preferowane założenia dotyczące zastosowania standardowego modelowania parametrycznego do oszacowania całkowitego przeżycia i brak zasady 2-letniego zatrzymania. Tak więc ERG odzwierciedlają preferowane przez komitet założenia w większym stopniu niż przypadek podstawowy firmy.</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, 2022, Niemcy</p> <p>https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5695/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tebentafusp-D-768.pdf</p> <p>[data dostępu 21.10.2022]</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, posiadający antygen HLA-A*02:01</p>	<p>Brak</p>	<p>Informacje od firmy: <u>Koszt leków:</u> 353 856,15 € <u>Koszty za dodatkowe niezbędne usługi:</u> 6 300,53 € <u>Koszty dla innych usług:</u> 1 242,00 € <u>Roczne koszty terapii:</u> 361 398,68 €</p> <p>Firma farmaceutyczna, do oszacowania kosztów przyjęła medianę czasu leczenia, tj. 163 dni, co daje 23 cykle leczenia. Ponadto, należy podkreślić, że pierwsze 3 cykle leczenia są pokrywane w ramach przychodów Diagnosis Related Groups (DGR). Firma nie wzięła pod uwagę wszystkich kosztów dodatkowo wymaganych świadczeń z tytułu ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Przyjęcie takich założeń, może znacznie zaniżyć koszty leczenia.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy,</p> <p>https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp-D-768.pdf oraz https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8897/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp-D-</p>	<p>Ocena rocznych kosztów terapii</p>	<p>Brak</p>	<p>Zgodnie z informacją o produkcie zalecane jest, aby pierwsze trzy dawki podać w szpitalu, a kolejne w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>W celu obliczenia kosztów wzięto pod uwagę dwa scenariusze leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Stosowanie leku wyłącznie w warunkach szpitalnych b) Stosowanie leku w warunkach ambulatoryjnych. <p>Na tej podstawie oszacowano, że roczny koszt leczenia wynosi: 802 758,44 – 822 354,74 €.</p> <p>Należy również uwzględnić koszty dodatkowe: 4 220,10 €</p>

Organizacja, rok	Porównanie	Porównanie	Wynik analizy
768 TrG.pdf [data dostępu 21.10.2022]			

*Analiza opublikowana przez NICE jest analizą wstępną, w związku z tym może ulec zmianie.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

PODSUMOWANIE:

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA w poszukiwaniu analiz ekonomicznych odnaleziono 3 dokumenty. Niemiecka organizacja IQWiG zwraca uwagę, na niepewność modelu farmakoekonomicznego, ze względu na przyjęte przez firmę założenia.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tebentafuspu we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Kimmtrak oraz tebentafusp. Aktualizację przeprowadzono 05.01.2023 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/129 [data dostępu 05.10.2022]</p>	<p>Dorośli z zaawansowanym (nieresekcyjnym lub przerzutowym) czerniakiem błony naczyniowej oka posiadający antygen HLA-A*0201.</p>	<p>Wstępnie negatywna*</p>	<p>Tebentafusp nie jest zalecany w ramach Cancer Drugs Fund.</p> <p>Po stwierdzeniu, że tebentafusp nie może być zalecany do rutynowego stosowania, komitet rozważył następnie, czy może być zalecany w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka w ramach Cancer Drugs Fund. Komitet omówił ustalenia dotyczące Cancer Drugs Fund uzgodnione przez NICE i NHS England w 2016 roku, uwzględniając przewodnik metodyczny NICE dotyczący Cancer Drugs Fund, zauważył, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - firma wskazała, że jest zainteresowana leczeniem rozważanym do finansowania w ramach Cancer Drugs Fund; - dane dotyczące przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu ekonomicznym były wysoce niepewne; - Badanie IMCgp100-202 jest nadal w toku, a dane z bezpośredniego badania mogłyby pomóc w zmniejszeniu niepewność dotyczącą przeżycia całkowitego; - zbiór danych dotyczących systemowej terapii przeciwnowotworowej mógłby dostarczyć dodatkowych danych dotyczących przeżycia; - model ekonomiczny jest odpowiedni do podejmowania decyzji.
<p>Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022 Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tebentafusp-kimmtrak-full-smc2549/ [data dostępu 21.10.2022]</p>	<p>Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej, posiadających antygen leukocytów ludzkich (HLA)-A*02:01.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Brak informacji o dacie publikacji rekomendacji.</p>
<p>All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2022 Walia, https://awtmc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tebentafusp-kimmtrak/ [data dostępu 05.10.2022]</p>	<p>Jako monoterapia w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u pacjentów posiadających ludzki antygen leukocytów (HLA) A*02:01.</p>	<p>Odstąpiono od oceny</p>	<p>Odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.</p>
<p>Canada's Drug and Health Technology Agency, cadth, 2022, Kanada, https://www.cadth.ca/tebentafusp [data dostępu 19.12.2022]</p>	<p>W leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u dorosłych pacjentów posiadających ludzki antygen leukocytów (HLA) A*02:01.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Komitet Ekspertów CADTH rekomenduje objęcie refundacją leku w określonym wskazaniu tylko wtedy, gdy spełnione zostaną określone warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stosowany jako pierwsza linia leczenia. - Pacjent musi mieć dobry stan sprawności oraz stabilną klinicznie chorobę OUN lub brak przerzutów do mózgu. - Należy zaprzestać stosowania leku u pacjentów, którzy nie uzyskują już korzyści klinicznych lub występuje nieakceptowalna toksyczność. - Lek powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu UM i zespołu uwalniania cytokin. - Redukcja ceny leku.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>Ministry of Health, Ministry of Long-Term Care, 2022, Ontario, https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/submitt_reports/pdf/kimmtrak.pdf [data dostępu 05.10.2022]</p>	<p>W leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u pacjentów posiadających ludzki antygen leukocytów (HLA) A*02:01.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Brak informacji o dacie publikacji rekomendacji.</p>
<p>Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tebentafusp_ap13_decision_college_et_ct.pdf oraz https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/kimmtrak_ap104_decision_et_avis_ct.pdf [data dostępu 21.10.2022]</p>	<p>Jako monoterapia w leczeniu HLA-A*02:01-dodatnich dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Dnia 27.01.2022 r. Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia (<i>la Haute Autorité de santé</i>) zezwoliło na wczesny dostęp do zastrzeżonego produktu leczniczego Tebentafusp Immunocore.</p> <p>Dodatkowo Krajowa Agencja Bezpieczeństwa Leków (<i>L'Agence nationale de sécurité du médicament</i>) stwierdziła, że skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego w rozważanym wskazaniu były mocno przypuszczalne (<i>présumées</i>).</p> <p>Ponadto Komitet ds. Przejrzystości uznał, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wskazanie, o którym mowa we wniosku, to poważna, rzadka i prowadząca do kalectwa choroba, ponieważ czerniak błony naczyniowej oka występuje we Francji od 500 do 600 nowych przypadków rocznie i wiąże się ze złymi rokowaniami z medianą przeżycia od 10 do 12 miesięcy. Czerniak błony naczyniowej oka może być odpowiedzialny za utratę wzroku i zaburzenia widzenia, co będzie miało wpływ na jakość życia pacjentów; - Nie ma odpowiedniego leczenia, ponieważ w danym wskazaniu żadna opcja leczenia nie jest dostępna w obecnej praktyce dla pacjenta; - Ponieważ jest to swoiste leczenie przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka z zamiarem wyleczenia poważnej, rzadkiej i wyniszczającej choroby i nie ma odpowiedniego leczenia, nie można odroczyć wdrożenia leczenia. - Uważa się, że ten lek jest innowacyjny, ponieważ stanowi nowy sposób postępowania, który może przynieść pacjentom znaczną zmianę pod względem skuteczności, z ogólnym wzrostem przeżycia o 5,7 miesiąca w porównaniu z lekiem pozostawionym do wyboru pacjenta. Jego profil tolerancji jest akceptowalny. <p>W związku z tym pozwolenie na dostęp jest przyznawane dla zastrzeżonego produktu leczniczego: Tebentafusp Immunocore we wskazaniu „jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 cierpiących na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka”.</p> <p>Ten produkt leczniczy należy do kategorii produktów leczniczych zarezerwowanych do użytku szpitalnego.</p> <p>Niniejsze zezwolenie jest ważne przez okres 12 miesięcy od daty decyzji.</p> <p>W związku z pojawieniem się nowej nazwy produktu leczniczego (Kimmtrak zamiast Tebentafusp Immunocore) dnia 06.07.2022 r. Komitet ds. Przejrzystości podtrzymał swoją pozytywną opinię w sprawie zezwolenia na wczesny dostęp ocenianego produktu leczniczego w rozważanym wskazaniu.</p>

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768.pdf oraz https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8897/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768_TrG.pdf [data dostępu 21.10.2022]</p>	<p>W leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u pacjentów posiadających ludzki antygen leukocytów (HLA) A*02:01</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>W ogólnej ocenie G-BA dochodzi do wniosku, że istnieje ogólna poprawa istotnych korzyści w obszarze terapeutycznym we wskazaniu dla tebentafuspu ze względu na wyraźną przewagę w zakresie przeżycia całkowitego.</p> <p>G-BA określiła istotną dodatkową korzyść ze stosowania tebentafuspu w porównaniu z terapią wybraną przez lekarza (dakarbazyną, ipilimumab lub pembrolizumab) w leczeniu HLA A*02:01 dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.</p> <p>Ważność jest klasyfikowana jako wskazówka.</p>
<p>Tandvårds- och läkemedelsförmån sverket, TLV, Szwecja, https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pag-aende-halsoekonomiska-bedomningar.html [data dostępu 21.10.2022]</p>	<p>W leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka.</p>	<p>W trakcie</p>	<p>Brak informacji o dacie publikacji rekomendacji.</p>

*Analiza opublikowana przez NICE jest analizą wstępną, w związku z tym może ulec zmianie.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W niemieckiej pozytywnej rekomendacji zwraca się uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w porównaniu z terapią wybraną przez lekarza (dakarbazyną, ipilimumab lub pembrolizumab).

W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji określono warunki objęcia refundacją. Dotyczą one czasowego, rocznego, pozwolenia na refundację.

NICE wydał wstępnie negatywną ocenę. Zastrzega, że nie jest to ostateczna decyzja i może ulec zmianie po konsultacjach.

CADTH rekomenduje objęcie leku Kimmtrak refundacją, po spełnieniu określonych warunków, w tym po obniżeniu ceny leku.

Trzy postępowania refundacyjne są w trakcie procedowania (Szkocja, Ontario, Szwecja). W Walii odstąpiono od oceny, na podstawie trwającej oceny NICE.

7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Na podstawie danych z bazy Euripid obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Kimmtrak wyniósł ok. 2 mln PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,77 LYG (95%CI: 0,65 – 0,74);
- w wariancie optymistycznym: 1,60 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,21 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,99 LYG (95%CI: 0,78 – 0,98);
- w wariancie optymistycznym: 2,49 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,73 LYG.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł 15,4 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i 5,5 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym, przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o 88 i 31 razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie 12,0–18,8 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej (175 926 PLN/QALYG) o 68–107 razy. W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten mieścił się w zakresie 4,3–6,7 mln PLN/LYG i przekraczał próg efektywności kosztowej o 25-38 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie 5,4–15,4 mln PLN/LYG w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego (próg przekroczone 31 i 88 razy). W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach 2,2–5,5 mln PLN/LYG dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego. Ze względu na to, że w obu horyzontach pesymistyczny LYG wyszedł ujemny bądź zerowy, odstąpiono od uwzględniania ICER dla tego wariantu.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (Niemcy, Francja, Kanada), 3 postępowania w trakcie procedowania (Szkocja, Ontario, Szwecja) oraz 1 wstępnie negatywną rekomendację (Wielka Brytania). Walia odstąpiła od oceny na podstawie trwającej oceny NICE.

W niemieckiej pozytywnej rekomendacji zwraca się uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w porównaniu z terapią wybieraną przez lekarza (dakarbazyńską, ipilimumab lub pembrolizumab).

W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji określono warunki objęcia refundacją. Dotyczą one czasowego, rocznego, pozwolenia na refundację.

Kanadyjska agencja rekomenduje objęcie leku Kimmtrak refundacją, po spełnieniu określonych warunków, w tym po obniżeniu ceny leku.

Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne opracowane przez zagraniczne agencje i organizacje HTA (NICE, IQWiG, G-BA).

Ocena brytyjskiego NICE jest wstępną analizą i może ulec zmianie.

Niemiecka organizacja IQWiG zwraca uwagę, na niepewność modelu farmakoekonomicznego, ze względu na przyjęte przez firmę założenia. Oszacowany roczny koszt terapii to 361 398,68 €.

Niemiecka organizacja G-BA oszacowała roczny koszt wynoszący 802 758,44 – 822 354,74 €. W kosztach leczenia nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Niezaślepiena próba.
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Dopuszczenie zmiany terapii z ramienia komparatora na tebentafusp.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem błony naczyniowej oka w warunkach rzeczywistych.
- Brak wyników punktów końcowych dla poszczególnych komparatorów.

Ze względu na krótki czas obserwacji, lek otrzymał oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymagającego przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone między innymi w Polsce (20 zrekrutowanych pacjentów – Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie).
- W badaniu 88,1% osób stanowiły osoby rasy białej.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 52% i 48%).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Mało precyzyjne oszacowanie populacji docelowej w Polsce, ze względu na brak dokładnych danych.
- Wyniki skuteczności klinicznej dla ramienia komparatora podawane są łącznie, tj. bez wyszczególnienia wyników dla każdego z trzech różnych leków.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Z uwagi na powyższe, w oszacowaniach uwzględniono 3 komparatory z badania rejestracyjnego, z których wyłącznie dakarbazyna jest refundowana w przedmiotowym wskazaniu (pembrolizumab i ipilimumab w terapii czerniaka skóry i błon śluzowych).
- Roczny koszt terapii ocenianą technologią wyliczony na podstawie kosztu 1 µg substancji jest niedoszacowany, z uwagi na schemat dawkowania (20 µg w dniu 1., 30 µg w dniu 8., 68 µg w kolejnych podaniach) oraz zalecenie przygotowywania wyłącznie jednej dawki z fiolki, zawierającej 100 µg.
- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Uwzględniono łączne wyniki skuteczności klinicznej dla leków w ramieniu komparatora.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Osoby dorosłe z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*, BOR);
- Ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- Czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR);
- Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR);
- Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL, ang. *Health-related quality of life*) przy pomocy kwestionariusza EORTV QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 21,7;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 3,3;
- Najlepsza odpowiedź całkowita; oczekiwany BOR [%]: 0,4;
- Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 10,3%;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 9,9;
- Czas do odpowiedzi: oczekiwana mediana TTR [miesiące]: 2,9;
- Wskaźnik kontroli choroby: oczekiwany DCR [%]: 31,0;
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenia.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Nathan 2021	P. Nathan et al., <i>Overall survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma</i> , 23 Sep 2021, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2103485?articleTools=true [dostęp 15.12.2022].
Study 01	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01211262?term=IMCgp100&draw=2&rank=3 [data dostępu 06.10.2022.]
Study 102	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570308?term=IMCgp100&draw=2&rank=4 [data dostępu 06.10.2022].
Study 202	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070392?term=IMCgp100&draw=2&rank=2 [data dostępu 06.10.2022].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2022	R. Seth et al., <i>Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update</i> https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00944 [dostęp 07.11.2022].
AWMSG 2021	All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2022 Walia, https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tebentafusp-kimmtrak/ [dostęp 05.10.2022].
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2022, Kanada, https://www.cadth.ca/tebentafusp [dostęp 19.12.2022].
ESMO-MCBS	ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale, Tebentafusp, https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=tebentafusp [dostęp 16.12.2022].
G-BA I 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768.pdf [dostęp 21.10.2022].
G-BA II 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8897/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768_TrG.pdf [dostęp 21.10.2022].
HAS I 2022	Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/tebentafusp_ap13_decision_college_et_ct.pdf [dostęp 21.10.2022].
HAS II 2022	Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/kimmtrak_ap104_decision_et_avis_ct.pdf [dostęp 21.10.2022].
IQWiG 2022	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, 2022, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5695/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tebentafusp-D-768.pdf [dostęp 21.10.2022].
Ministry of Health, Ministry of Long-Term Care 2022	Ministry of Health, Ministry of Long-Term Care, 2022, Ontario, https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/kimmtrak.pdf [dostęp 05.10.2022].
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf [dostęp 04.10.2022].
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/129 [dostęp 05.10.2022].
PTOK 2021	Rutkowski P. i in., <i>Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki – zalecenia ekspertów</i> http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_09_Czerniaki_skory_20211230.pdf
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium, SMC, 2022, Szkocja, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tebentafusp-kimmtrak-full-smc2549/ [dostęp 21.10.2022].
TLV 2022	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2022, Szwecja, https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html [dostęp 21.10.2022].
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 201/2014	RP Rekomendacja nr 201/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/REK/RP_201_2014_treosulfan_oko.pdf [dostęp 24.10.2022].
Allele Frequency Net Database	Allele Frequency Net Database, http://www.allelefrequencienet.net/default.asp [dostęp 05.01.2023]
AOTMiT 251/2014	SRP Stanowisko Rady Przejrzystości nr 251/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/SRP/U_30_495_140825_stanowisko_251_treosulfan_oko.pdf [dostęp 24.10.2022].
BAW NZF	Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. https://baw.nzf.gov.pl/NFZ/tabBrowser/bags/9/DSOZ [dostęp 05.01.2023].
Biomedtracker	https://www.biomedtracker.com/ [dostęp 03.01.2023]
Branisteanu 2021	D.C. Branisteanu, C.M. Bogdanici, D.E. Branisteanu, M.A. Maranduca, M. Zemba, F. Balta, C.I. Branisteanu, A.D. Moraru, <i>Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review)</i> , 11 Oct 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8543295/ [dostęp 03.10.2022].
ChPL Kimmtrak	Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_pl.pdf
Clinical Trials	https://clinicaltrials.gov/ct2/home [dostęp 04.10.2022]

EPAR Kimmtrak	Assesment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp 03.01.2023].
GBD 2019	Global Burden of Disease, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp:21.12.2022]
FDA (FAERS)	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp 03.01.2023].
Janeway 2001	C.A. Janeway Jr, P. Travers, M. Walport, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/ [dostęp 04.01.2023].
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ [dostęp 03.10.2022].
Martin-Perez 2021	D. Martin-Perez et. al., <i>Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma</i> , 27 Oct 2021 https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/5968 [dostęp 04.01.2023].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 22.12.2022].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp 03.01.2023].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp 03.01.2023].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Kimmtrak – wybrane fragmenty

Disease or condition

The applicant applied for the following indication:

Kimmtrak is indicated as monotherapy for the treatment of human leukocyte antigen (HLA) A*02:01- positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma.

Epidemiology and risk factors, screening tools/prevention

Uveal melanoma is the most frequent primary intraocular malignancy of the adult eye (~85%; Patel, 2011; Maio, 2013). Uveal melanoma is a rare and highly malignant subset of melanoma, representing < 5% of all melanoma cases in the United States (US; McLaughlin, 2005). The incidence varies by geography, race, and age, ranging from 5.3 to 10.9 cases per million (Singh, 2011). In Europe, the incidence of UM follows a decreasing gradient from north-to-south, ranging from 2 to 8 per million population (Virgili et.al 2007). Despite its rarity (representing ~3% of melanoma cases, approximately 4000 new diagnoses globally per year, any stage), UM is the most frequent primary intraocular malignancy of the adult eye (~85%; Patel 2011; Singh et al, 2011).

Biologic features

Uveal melanoma arises exclusively from melanocytes of the uvea, and it is biologically, clinically, and genetically distinct from cutaneous melanoma (CM; Jager, 2020). BRAF and NRAS mutations dominate the landscape in CM, whereas mutations in guanine nucleotide binding protein, q polypeptide, and alpha 11 dominate in UM (Shoushtari, 2014). The mode of disease spread is distinct between the 2 diseases, with hematogenous spread being most common in UM while lymphatic predominates in CM. Moreover, UM has a highly immunosuppressive tumour microenvironment (Jager, 2020; Rothermel, 2016). Cutaneous melanoma has one of the highest tumour mutational burdens (TMB), whereas the TMB of UM is among the lowest of all cancers (Lee, 2019; Yarchoan, 2017). The low TMB in UM results in few neoantigens, which limits natural antitumour immunity (Violanti, 2019), making UM less sensitive to immune checkpoint inhibitors than CM.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Uveal melanoma is a life-threatening disease with no effective therapy once it metastasizes. Despite local therapy (radiation and surgery), up to 50% of patients with UM develop systemic metastases, predominantly to the liver (~90% of patients) and less commonly to the lungs and bones (Nathan, 2015). Once patients develop metastatic UM (mUM), the prognosis and outcomes are dismal, with a median survival of ≤ 12 months (Rantala, 2019; Khoja, 2019). Over the past 40 years, there has been no significant improvement in survival for patients with mUM.

Management

In contrast to other melanomas, particularly cutaneous melanoma (CM), current treatment options for mUM are limited and have poor efficacy. Metastatic UM responds poorly to cytotoxic chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy (Buder, 2013; Pereira, 2013). No systemic or local therapies are approved specifically for the treatment of mUM (Carvajal, 2014; Luke, 2013; Maio, 2013). Treatments introduced for CM over the past decade have not significantly benefited patients with UM, reflecting the distinct biology, genetics, and clinical course of UM. The standard of care for mUM is enrollment in a clinical trial (Carvajal, 2017). When clinical trials are not available, therapies for advanced CM are used.

Representative multicentre clinical studies or case series of at least 20 patients with mUM who received available therapies are summarised in Table 1. Studies with single-agent chemotherapy arms showed a median overall survival of approximately 10 months (Buder, 2013). Single agent immune checkpoint inhibitors exhibited median OS similar to that of cytotoxic therapy in mUM (~ 6-10 months). These data are generally consistent with a global meta-analysis that included > 900 patients in Phase 2 trials in mUM, demonstrating a median OS of approximately 9 months and 1-year OS rate of 43% across treatment modalities and lines of therapy in the metastatic setting (Khoja, 2019). In a meta-analysis of > 2400 first line (1L) mUM patients, median OS was about 12 months with a 1-year OS rate of 52% (Rantala, 2019). Although the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 has a numerically higher objective response rate (ORR), this combination has a 1-year OS rate similar to checkpoint monotherapy (Pelster, 2021; Piulats, 2021).

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Kimmtrak w bazie Cochrane Library [data ostatniego wyszukiwania: 05.10.2022]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tebentafusp OR Kimmtrak	21
#2	uveal melanoma* OR uveal neoplasm* OR uveal malignant*	237
#3	Human Leukocyte Antigen* OR HLA Antigen* OR HLA OR HL-A Antigen* OR Leukocyte Antigen* OR HL-A	6 537
#4	#1 AND #2 AND #3	12

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Kimmtrak w bazie Medline via PubMed [data ostatniego wyszukiwania: 05.10.2022]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 010 769
#2	tebentafusp OR Kimmtrak	36
#3	uveal melanoma* OR uveal neoplasm* OR uveal malignant*	10 215
#4	Human Leukocyte Antigen* OR HLA Antigen* OR HLA OR HL-A Antigen* OR Leukocyte Antigen* OR HL-A	387 374
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	9

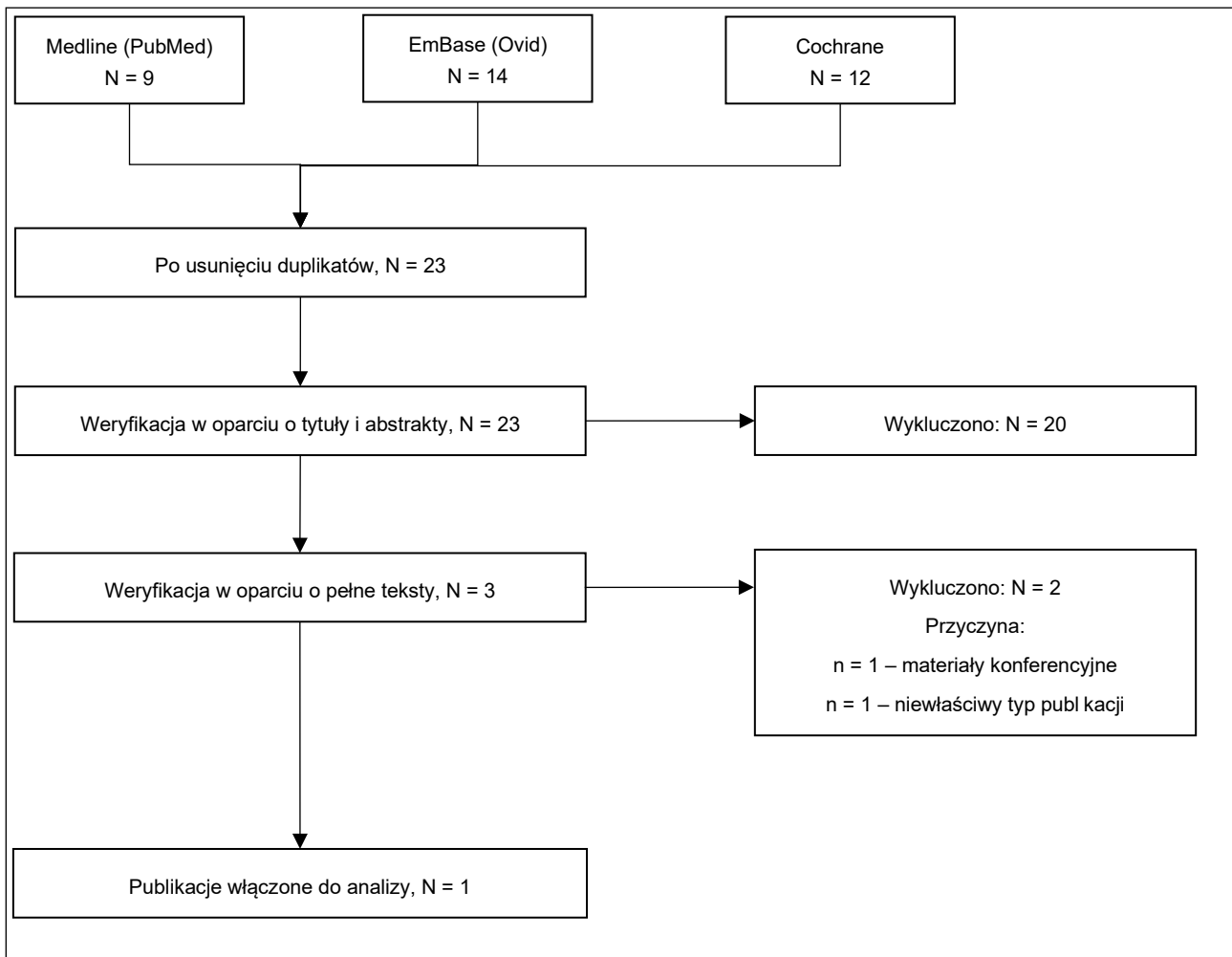
Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Kimmtrak w bazie Embase via Ovid [data ostatniego wyszukiwania: 05.10.2022]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	randomized controlled trial.af.	1 001 182
#2	"random*".af.	2 131 470
#3	controlled clinical trial.af.	495 976
#4	placebo.af.	509 814
#5	clinical trials.af.	4
#6	(tebentafusp OR Kimmtrak).af.	138
#7	(uveal melanoma* OR uveal neoplasm* OR uveal malignant*).af.	7 404
#8	(Human Leukocyte Antigen* OR HLA Antigen* OR HLA OR HL-A Antigen* OR Leukocyte Antigen* OR HL-A).af.	225 620
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 783 105
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	14

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

11.3. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Kimmtrak

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

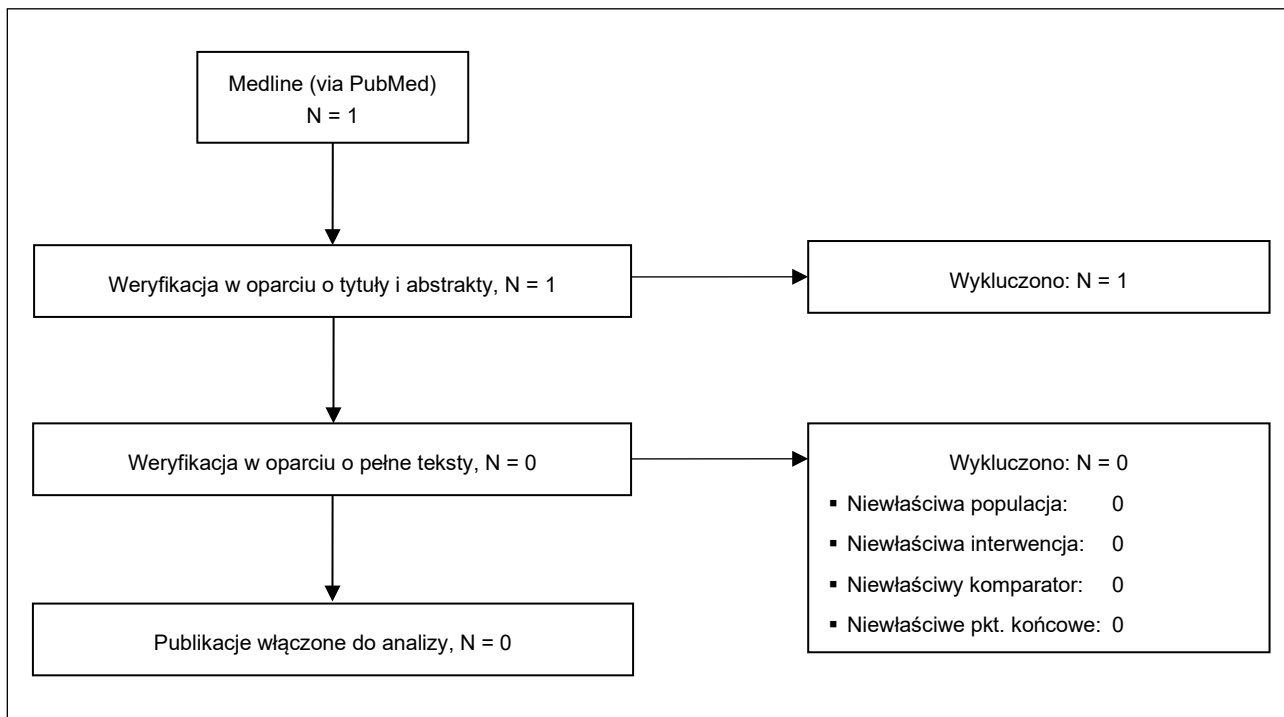
11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla leku Kimmtrak [data ostatniego wyszukiwania 21.10.2022]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((kimmtrak) OR (tebentafusp)) AND (english[Filter])	35
#2	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 529 826
#3	#1 AND #2	1

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

11.5. Diagram selekcji publikacji dotyczących HTA



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Kimmtrak

Źródło: opracowanie własne AOTMiT