6.8.2022

Farmakoekonomická analýza léčivého přípravku

**KIMMTRAK
K terapií pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s mutací HLA-A\*02:01**

**Celý název**: KIMMTRAK 100MCG/0,5ML INF CNC SOL 1X0,5ML

**Účinná látka:** fúzní proteinTEBENTAFUSP

**Mechanismus účinku:** Enhancer T-buněk via CD3 – tj. druh imunoterapie. Tebentafusp je bispecifické proteinové léčivo sestávající z vysoce afinitní domény rozpustného T buněčného receptoru (tzv. TCR) fúzovaného s anti-CD3 jednořetězcovým variabilním fragmentem (tzv. scFv). Doména TCR se zaměřuje na peptidový fragment glykoproteinu 100 (tzv. gp100) (YLEPGPVTA), když je prezentován lidským leukocytárním antigenem (tzv. HLA)-A\*02:01 na povrchu buňky. Cílený peptid gp100 je prezentován podskupinou populace, která exprimuje specifickou variantu (sérotyp) HLA-A2. Tuto variantu nese přibližně 50 % populace v severoamerické a západoevropské populaci. Imunitní synapse se vytvoří, když se TCR zaměřovací doména tebentafuspu naváže na buňky uveálního melanomu a CD3 efektorová doména se naváže na polyklonální T buňky. Tato imunitní synapse pak vede k přesměrování, proliferaci a aktivaci polyklonálních T buněk bez ohledu na jejich nativní TCR specifičnost. Tebentafuspem aktivované polyklonální T buňky uvolňují zánětlivé cytokiny a cytolytické proteiny, které vedou k přímé lýze nádorových buněk. Lýza zprostředkovaná tebentafuspem může navíc vyvolat endogenní protinádorovou imunitní odpověď prostřednictvím šíření epitopu.4

**Výrobce:** AstraZeneca

**Indikace dle SPC:** *Přípravek KIMMTRAK je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01.*

**Stav LP v ČR:** Registrován centrální procedurou jako **orphan**, úhrada nestanovena, žádost držitelem registrace nebyla k 6.8.2022 zatím podána.

**Úhradové omezení:**   *-*

**Základní charakterizace onemocnění:**

**Uveální melanom (dále jen „UM“) je vzácná a vysoce maligní podskupina melanomu**, která představuje < 5 % všech případů melanomu v USA. V Evropě incidence UM sleduje klesající gradient od severu k jihu, v rozmezí od 2 do 8 na milion obyvatel. UM vzniká výhradně z melanocytů uvey a je biologicky, klinicky a geneticky odlišný od kožního melanomu. Kožní melanom má jednu z nejvyšších nádorových mutací (tzv. TMB), zatímco TMB u UM patří mezi nejnižší ze všech rakovin. UM je život ohrožující onemocnění, které je bez účinné terapie v okamžiku objevení metastáz. **Navzdory lokální terapii (ozařování a chirurgie) se až u 50 % pacientů s UM rozvinou systémové metastázy**, převážně do jater (~90 % pacientů) a méně často pak do plic a kostí. **Jakmile se rozvine metastatická UM (dále jen „mUM“), prognóza a výsledky jsou neutěšené, s mediánem přežití ≤ 12 měsíců**. Za posledních 40 let nedošlo k žádnému významnému zlepšení přežití pacientů s mUM.4

**Postavení v klinické praxi a relevantní komparátory:**

Dosud neexistovaly žádné systémové ani lokální terapie schválené speciálně pro léčbu mUM4. **Dle aktuálních doporučení NCCN z 5.4.2022 je doporučen v 1. linii v případě potvrzené mutace HLA-A\*02:01 preferenčně tebentafusp, a to s doporučením nejvyšší kategorie 12**. **ESMO přiřazuje tebentafuspu u neresekovatelného či mUM s pozitivním HLA-A\*02:01 skóre ESMO-MCBS ve výši 4 (pozn.: stupnice je od 1 do 5 a jen stupně 4 a 5 znamenají podstatný klinický přínos)**5. Bez ohledu na mutaci je dle NCCN2 doporučen pembrolizumab, nivolumab, nivolumab/ipilimumab, ipilimumab, dacarbazin, temozolomid, paclitaxel, karboplatina/paclitaxel a trametinib – všechny ale jen s **doporučením kategorie 2A** (tj. jedná se o doporučení s nižší úrovní evidence než je kategorie 1). Registrační studie LP KIMMTRAK je jediná, do které byli zařazeni pouze pacienti s HLA-A\*02:01 mutací. V kontrolním rameni (n = 126) byl podáván jeden ze tří režimů: pembrolizumab (82 %), ipilimumab (13 %) a dakarbazin (5 %). Většina pacientů byla léčena pembrolizumabem. **Z tohoto důvodu byl jako jediný komparátor vybrán pembrolizumab.**

**Specifikace FE analýzy:**

* Byla realizována **cost-effectivness analýza.**
* Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice a z celoživotního horizontu.
* Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků (zejména pro **syndrom „cytokinové bouře“ (CRS) po tebentafuspu – ten byl nejčastější ve stupni závažnosti 2 (cca u 70% pacientů) a tocilizumab byl ve studiích4 použit jen u 1-2% pacientů**).
* Do CEA nebyly započítávány náklady na následující linie léčby mUM.

**Výsledky:**

1. **Účinnost a bezpečnost:**

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pochází ze práce Nathan *et al*. (2021)3. Je to prospektivní nezaslepená randomizovaná studie III. fáze - crossover z kontrolního ramene do aktivního ramene po progresi byl povolen až v update části studie (n = 16)4. **Nepředléčeným (a to jen pro pokročilý či mUM)** pacientům v aktivním rameni (n = 252) byl podáván tebentafusp každých sedm dní, pacientům v kontrolním rameni (n = 126) byla podávaná terapie dle volby lékaře: pembrolizumab (82 %), ipilimumab (13 %) a dakarbazin (5 %). mOS v primární analýze (tj. před cross-overem) byl 21,7 (18,6 – 28,6) měsíců v aktivním rameni a 16,0 (9,7 – 18,4) v kontrolním rameni, **HR OS 0,51** (0,37 – 0,71). mPFS byl 3,3 (3,0 – 5,0) měsíců v aktivním rameni a 2,9 (2,9 – 3,0) v kontrolním rameni, **HR PFS 0,73** (0,58 – 0,94). HR OS proti podskupině pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab bylo 0,51 (0,35-0,75). Nežádoucí účinky grade ≥3 spojené s léčbou byly pozorovány u 44,5 % pacientů v aktivním rameni a u 17,1 % pacientů v kontrolním rameni. NÚ vedoucí k přerušení léčby bylo zaznamenáno u 2 % pacientů v aktivním rameni a u 4,5 % v kontrolním rameni. Tebentafusp má poměrně rozsáhlý stupeň toxicity. Vyskytlo se více NÚ a vážných NÚ souvisejících s jeho léčbou, než bylo pozorováno při léčbě dle výběru zkoušejícího (inhibitory imunitního kontrolního bodu a chemoterapie). NÚ se však postupem času zmenšovaly s pokračující léčbou po několika prvních (často 3) léčebných cyklech, výskyt NÚ 4. stupně byl nízký a žádný 5. stupeň nebyl registrován. Míra vysazení a míra snížení dávky byla nízká a nebyla hlášena žádná úmrtí související s léčbou. Celkový závěr z prezentovaných údajů je, že toxicita tebentafuspu, i když je široká, je zvládnutelná. Nežádoucí lékové reakce tebentafuspu lze do značné míry vysvětlit jeho mechanismem působení. Nejčastějšími jsou CRS a (akutní) kožní toxicita. Povaha a vysoká frekvence NÚ, zejména CRS, se zcela liší od většiny v současnosti dostupných protirakovinných léčebných postupů a znamená, že podmínky, za kterých pacienti dostávají tuto léčbu, musí být přiměřené.

1. **Náklady:**

Dávkování bylo v souladu se studií Nathan *et al*. (2021) a s SPC příslušných LP:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **LP** | **látka** | **dávkovací schéma** |
| KIMMTRAK 100MCG/0,5ML INF CNC SOL 1X0,5ML | tebentafusp | 1. den 20 ug, 8. den 30 ug, 15. den 68 ug. **Dále 68 ug každý týden** |
| KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML | pembrolizumab | 2 mg/kg každých 21 dní |
|  |  |  |

Dávkování LP KEYTRUDA bylo počítáno na člověka průměrné tělesné konstituce, tj. hmotnost 80 kg a BSA 2 m2.

Aktuální ceny k 28.7.2022 vč. DPH 10 % jsou následující:

|  |  |
| --- | --- |
| **LP** | **cena za balení** |
| KIMMTRAK 100MCG/0,5ML INF CNC SOL 1X0,5ML | 342 817, 00 Kč |
| KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML | 59 093, 00 Kč |

Zde jsou uvedený ceny za 6 měsíců **rovnoměrně rozložené** terapie:

|  |  |
| --- | --- |
| **LP** | **cena za 6 měsíců terapie** |
| KIMMTRAK 100MCG/0,5ML INF CNC SOL 1X0,5ML | 8 815 294, 29 Kč |
| KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML | 680 228, 57 Kč |
|  |  |

Pro zrcadlení reálné situace byla použita data ze studie Nathan *et al*. (2021)3. Pro výpočet ceny terapie byl použit **průměr** doby, po kterou bylo dané léčivo podáváno. Tebentafusp byl podáván průměrně 218 dní (SD = 190), pembrolizumab 132 dní (SD = 140). Byla taky započítána hodnota relativní intenzity dávky (T = 1, P = 0,91) do bodových hodnot vycházející z průměru. Do hodnot odchylek započítána nebyla.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **LP** | **Cena za průměrnou délku podávání** | **dolní hranice SD** | **horní hranice SD** |
| KIMMTRAK | **10 665 036,87 Kč** | 1 360 004,01 Kč | 19 970 069,73 Kč |
| KEYTRUDA | **452 219,73 Kč** | 79 360,00 Kč | 981 286,40 Kč |

*Pozn: SD – směrodatná odchylka. Vzhledem k tomu, že u skupiny pacientů léčených pembrolizumabem je SD větší než hodnota samotného průměru, dolní hranice by vyšla v záporných hodnotách. Z podstaty věci tohle není možné. Jako dolní hranice byla tedy uvažována cena za jeden podaný cyklus pembrolizumabu.*



Graficky znázorněné možné cenové rozpětí za průměrnou dobu terapie ± SD. Z grafu ve vidět, že KEYTRUDA bude velmi pravděpodobně ve většině případů levnější variantou.

1. **Nákladová efektivita:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Cena za průměrnou délku terapie | dolní hranice cenového rozpětí | horní hranice cenového rozpětí |
| Poměr cen KIMMTRAK/KEYTRUDA | **23,58** | 17,14 | 20,35 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Použití LP KIMMTRAK bude v tuto chvíli přibližně dvacetinásobně nákladnější než použití LP KEYTRUDA. V parametru celkové přežití je LP KIMMTRAK přibližně dvakrát tak lepší jak LP KEYTRUDA, vykazuje však významně vyšší četnost nežádoucích účinků (přibližně 2,5x) stupně 3 a vyšší.**



**Závěr:**

Tato farmakoekonomická analýza hodnotí nákladovou efektivitu léčivého přípravku KIMMTRAK (tebentafusp) v terapii pacientů s metastatickým nebo neresekovatelným uveálním melanomem s mutací HLA-A\*02:01. Tento LP je registrován jako orphan, t.č. držitel registrace nepodal žádost o stanovení úhrady v dané indikaci. **Přípravek KIMMTRAK získal v EU standardní registraci** **(souhlas členů CHMP byl jednomyslný6.** Jako komparátor byl použit pro účely této analýzy pembrolizumab (LP KEYTRUDA). **Dle studie *Nathan* *et al*. (2021) tebentafusp v 1. linii prodlužoval celkové přežití oproti kontrolnímu rameni (pembrolizumabu) statisticky významně přibližně dvojnásobně (absolutně o necelých 6 měsíců), nicméně se významně zvýšila (více než 2x) i četnost nežádoucích účinků grade 3 a vyšší.** **Celkový závěr z prezentovaných údajů je, že toxicita tebentafuspu, i když je široká, je zvládnutelná. Nejčastějšími jsou CRS a (akutní) kožní toxicita.** Rozdíly v kvalitě života mezi oběma rameny nebyly významné4. Dle nepřímých srovnání v 2. linii a výše použitý tebentafusp může prodlužovat přežití oproti checkpoint inhibitorům o 10-12 měsíců4. V tuto chvíli je cena za jedno balení LP KIMMTRAK přibližně 343 tisíc Kč. **Průměrná cena za léčbu jednoho pacienta je přibližně 10,5 mil. Kč** (1,3 mil kč až 20 mil Kč). **Terapie přípravkem KIMMTRAK je přibližně dvacetinásobně nákladnější oproti použití přípravku KEYTRUDA. Předpokládaný počet pacientů léčených tímto přípravkem ve FN Olomouc má být 2 za rok.** Je třeba poznamenat, že ve studii *Nathan* *et al*. (2021) byla celá řada vylučovacích kritérií (např. klin. významné KV onemocnění, historie ILD, kolitidy či IBD, symptomatické CNS metastáze), skutečnost, že v 75% případů byla původním místem UM chorioidní vrstva, téměř všichni pacienti měli ECOG 0-1 a také některé nejasnosti uvedené v Příloze č. 14.

Zpracoval: Mgr. Jan Klobouk a Mgr. Jaroslav Duda 6.8.2022

**Zdroje:**

1. KIMMTRAK: EPAR – Public assessment report, dostupné online na: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report\_en.pdf
2. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
3. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196-1206. doi:10.1056/NEJMoa2103485
4. European Medicines Agency. Kimmtrak. Assessment report (procedure No. EMEA/H/C/004929/0000). 24 February 2022
5. ESMO-MCBS Scorecards na www.esmo.org (ze dne 28.4.2022)
6. [Kimmtrak | European Medicines Agency (europa.eu)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kimmtrak) (staženo 6.8.2022)

**PŘÍLOHY:**

 **Příloha č. 1 – z diskuze ve zdroji pod pozn. 4:**

Celkem 109 pacientů (43,3 %) v rameni s tebentafuspem a 18 pacientů (14,3 %) v rameni podle volby zkoušejícího bylo léčeno po progresi RECIST kritérií. Můžeme tedy pozorovat jasnou nerovnováhu s vyšším podílem pacientů z ramene tebentafusp léčených po progresi ve srovnání s ramenem volby léčby zkoušejícím. Vzhledem k tomu, že studie probíhala v otevřeném prostředí, existují obavy, že rozhodnutí o léčbě po progresi může být zkreslené a také nevíme do jaké míry mohly být ovlivněny výsledky OS. Je třeba poznamenat, že podíl pacientů, kteří pokračovali v léčbě po progresi (tzv. TBP) v rámci této podskupiny vhodných pacientů, byl mnohem vyšší v rameni tebentafusp (59,6 %) ve srovnání s ramenem léčbu vybíranou zkoušejícím (18,6 %), zatímco způsobilost pro TBP byla podobná pro obě dvě skupiny (78,6 % versus 77,0 %). Navíc se zdá, že incidence následných protinádorových terapií byla vyšší v rameni s tebentafuspem ve srovnání s kontrolním ramenem (39,3 % vs. 32,0 %). To naznačuje, že mezi léčebnými skupinami existuje rozdíl v léčbě TBP. Nelze vyloučit, že takový rozdíl by mohl potenciálně souviset s otevřeným designem studie. Nicméně, vezmeme-li v úvahu vliv velikosti pozorovaný v primární analýze s konzistentní analýzou citlivosti a skutečnost, že další analýza TBP by byla čistě výzkumná, je nepravděpodobné, že by další analýza mohla ovlivnit závěry o poměru přínosů a rizik.

Data naznačují, že u několika pacientů radiologická progrese nenaznačovala špatnou prognózu; ale je obtížné učinit nějaké pevné závěry, protože tito pacienti byli pečlivě vybráni dle klinických a paraklinických parametrů. Zkreslení selekce je tedy považováno za součást výsledků pozorovaných u pacientů, kteří byli vybráni pro pokračování v léčbě navzdory progresivnímu onemocnění. Byl učiněn závěr, že léčba po progresi byla součástí celkové léčebné strategie v pivotní studii 202. Navíc, protože OS bylo primárním cílovým parametrem této studie, nelze vyloučit, že tato strategie byla podstatnou součástí pozorovaného přínosu OS. Nepovažovalo se za smysluplné žádat o další analýzy k objasnění tohoto problému, protože design studie a prvek zkreslení výběru znemožňují jakékoli absolutní závěry v této otázce. Proto byl učiněn závěr, že léčba tebentafuspem po progresi je přijatelná.