

## Liečivo tebentafusp (Kimmtrak) na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 29029; ATC skupina: L01XX75; ŠÚKL kód: 0363E).

**Zadávatel:** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 06.11.2023\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** MUDr. Matej Palenčár

**Vedúci projektu pre ekonomickú časť:** Daniel Kozák, MSc.

**Autori:** Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo tebentafusp (Kimmtrak) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania žiadosti, t.j. 29.06.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.06.2023), t.j. termín 06.11.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Kimmtrak aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Kimmtrak je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Kimmtrak zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 06.11.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29029>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Kimmtrak. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

### Problematika:

Uveálny melanóm (UM) je najčastejším a najagresívnejším typom vnútroočného nádoru u dospelých (85 – 90 %) reprezentujúc 3 – 5 % všetkých melanómov. Postihuje všetky vekové kategórie, no riziko vzniku ochorenia s vekom narastá – medián veku počas diagnózy je približne 60 rokov. Príznaky ochorenia sa môžu alebo nemusia prejavíť. Pacienti môžu pociťovať zhoršenie zraku, výpadky zorného poľa, zrakové fenomény, či bolesti.

Liečba primárneho ochorenia je efektívna v prevencii lokálneho návratu ochorenia, no v približne polovici prípadov dochádza k vzniku metastatického UM. Prejavy metastatického ochorenia sú špecifické pre lokalizáciu metastatických lézií alebo, rovnako ako v prípade primárneho UM, ide o bezpríznakové ochorenie, ktoré sa identifikuje počas kontrolných prehliadok. Až 67 % pacientov prežije 30 rokov po diagnostikovaní UM, avšak pri vyvinutí neliečiteľného metastatického ochorenia je medián celkového prežívania približne 13 mesiacov.

Liečivo tebentafusp (liek Kimmtrak) je forma imunoterapie cieľiaca na (HLA)-2\*02:01 pozitívne nádorové bunky, na ktoré sa naviaže a prezentuje ich imunitným bunkám, ktoré tak aktivuje. To by malo následne viesť ku smrti nádorových buniek. Tebentafusp je určený na liečbu dospelých pacientov s (HLA)-2\*02:01 pozitívnym neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.

EMA<sup>1</sup> schválila použitie lieku Kimmtrak v krajinách Európskej únie 01.04.2022 (marketing authorisation). Kimmtrak má EMA orphan dezináciu pre liečbu uveálneho melanómu od 19.02.2021. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Kimmtrak do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 29.06.2023 a žiada o jeho kategorizáciu vo forme koncentráту pre infúzny roztok 100 µg/0,5 ml. Liek je určený na intravenózne použitie.

### Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

### Výskumné otázky:

1. Je liečivo tebentafusp (liek Kimmtrak) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte liečby dospelých pacientov s (HLA)-2\*02:01 pozitívnym neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom účinnejšie a bezpečnejšie na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo tebentafusp (liek Kimmtrak) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tebentafusp (liek Kimmtrak)?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neresekovateľný alebo metastatický uveálny melanómom (UM)</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C69.3, C69.4</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Melanoma, Uveal; Melanoma of the Uvea</p> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>4</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti pozitívni na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti pozitívni na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.</li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tebentafusp</b> je forma imunoterapie zameraná na detekciu (HLA)-2*02:01 pozitívnych nádorových buniek UM a ich prezentáciu T-bunkám, ktoré sa aktivujú a majú spôsobiť lýzu nádorových buniek.</li> <li>• <b>Tebentafusp</b> sa podáva intravenózne v dávke 20 µg v 1. deň, 30 µg v 8. deň, 68 µg v 15. deň a potom v dávke 68 µg raz týždenne.</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Tebentafusp</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dakarbazín</b> (DAK) je chemoterapeutikum s indikáciou na liečbu malígnych melanómov. DAK sa má podľa DR užívať raz za 3 týždne v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ako intravenózna infúzia.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liečiv na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH<sup>3</sup>: Dacarbazine</p>
<b>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</b>	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (progression-free survival; prežívanie bez progresie)</li> <li>• <b>TTD</b> (time to treatment discontinuation; čas do ukončenia liečby)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom)</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<sup>4</sup> Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO, NCCN a odporúčania UpToDate a Českej onkologickej spoločnosti (Modrá kniha).
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL<sup>5</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>6</sup>, IQWiG<sup>7</sup>, CADTH<sup>8</sup>, HAS<sup>9</sup>, ZIN<sup>10</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>5</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>6</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>7</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>8</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>9</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>10</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

## **Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**

### **Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

### **Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

### **Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.