



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: TEBENTAFUSP**

**INDICAȚIA: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A\*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic**

**Data depunerii dosarului**

**09.05.2023**

**Număr dosar**

**14634**

**PUNCTAJ: 80**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: TEBENTAFUSP  
1.2. DC: Kimmtrak 100 micrograme/0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1.3. Cod ATC: L01XX75  
1.4. Data eliberării APP: 09.12.2022  
1.5. Deținătorul APP: Immunocore Ireland Limited - Irlanda  
1.6. Tip DCI: orfană  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrație</b>	100 micrograme/0,5 ml 1 flacon de 0,5 ml conține tebentafusp 100 micrograme, corespunzător cu o concentrație înainte de diluție de 200 µg/ml
<b>Calea de administrare</b>	perfuzie intravenoasă
<b>Marime ambalaj</b>	Cutie cu un flacon de sticlă x 0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Kimmtrak:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	71563,02 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	71563,02 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kimmtrak (1):

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Kimmtrak este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic.	Doza recomandată de Kimmtrak este de 20 micrograme în ziua 1, 30 micrograme în ziua 8, 68 micrograme în ziua 15 și 68 micrograme o dată pe săptămână ulterior.	Tratamentul cu Kimmtrak trebuie continuat atât timp cât pacientul obține beneficii clinice și în absența unor toxicități inacceptabile

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea KIMMTRAK la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥65 ani).

#### *Insuficiență renală*

Pe baza analizelor de siguranță și eficacitate, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată. Nu se pot face recomandări privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza lipsei datelor farmacocinetice; prin urmare, administrarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie făcută cu prudență și monitorizare atentă



*Pacienți cu antecedente de boli cardiace*

Kimmtrak nu a fost studiat la pacienții cu antecedente de boală cardiacă semnificativă. Pacienții cu boală cardiacă, prelungirea intervalului QT și factori de risc pentru insuficiență cardiacă trebuie monitorizați cu atenție.

## **2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA MELANOMUL UVEAL**

Melanomul uveal (uveal melanoma - UM) este un tip de cancer rar, agresiv, care se dezvoltă în interiorul ochiului din celulele melanocite pigmentare situate în coroidă, iris sau corp ciliar. De regulă, melanomul uveal primar apare predominant la nivelul tractului uveal în coroid, (85% până la 90% din cazuri), uneori fiind denumit melanom coroidian, și rareori în celulele din corpul ciliar (5% până la 8%) sau iris (3% până la 5%).<sup>2</sup>

Melanomul uveal este diferit de alte tipuri de melanoame, în special melanomul cutanat (cutaneus melanoma - CM), și este asociat cu o serie de factori de risc. Deși UM și CM sunt derivate din melanocite, acestea sunt neoplasme distincte din punct de vedere fiziopatologic, cu caracteristici clinice și moleculare diferite, precum și diferiți factori de risc, genetică și moduri de răspândire metastatică.<sup>3</sup>

UM diferă de toate celelalte forme de melanom datorită profilului său specific de mutație genetică, în special în comparație cu CM. Mutațiile BRAF și NRAS apar predominant în CM, în timp ce UM prezintă de obicei mutații la nivelul proteinelor G (Guanine nucleotide-binding proteins). Aproximativ 80% din melanoamele uveale provin din mutațiile componentelor căii G alfa (ex. genele GNAQ, GNA11, PLCB4 sau CYSLTR2); mutații în BAP1, o genă de supresie tumorală, pot fi găsite în ~40% din cazuri.

Diferențele dintre UM și CM se reflectă în răspunsurile lor profund diferite la terapiile aprobate pentru melanom.

UM metastatic se dezvoltă în până la 50% din cazuri, cu răspândire hematogenă (prin sistemul circulator) mai întâi la nivelul ficatului la 90% dintre persoanele care dezvoltă boală metastatică.

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu metastaze hepatice au afectare extrahepatică; cele mai frecvente locuri de metastază extrahepatică fiind plămânii (24%-30%), pielea (11%-17%) și țesutul osos (8%-23%). Metastazele hepatice sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu UM metastatic; aproximativ 50% dintre pacienții cu UM metastatic mor în primele 12 luni de la detectarea bolii metastatice.

Perioada de la diagnosticarea UM primară până la diagnosticarea bolii metastatice variază de la 27 la 53 de luni. Diferențele tipuri de UM sunt asociate cu rate diferite de metastaze: ratele la 5 ani și 10 ani pentru melanom la nivelul irisului (4% și 7%) sunt mai mici decât cel în corpul ciliar (19% și 33%) și melanomul coroidian (15% și 25%).

După tratamentul bolii primare, pacienții pot fi evaluați pentru riscul de a dezvolta boli metastatice și pot fi supuși supravegherii. Nivelul de supraveghere poate fi evaluat folosind profilarea expresiei genelor tumorale primare, care s-a dovedit că determină cu exactitate dacă pacienții au un risc scăzut sau ridicat de a dezvolta metastaze. Alterările genetice specifice pot fi, de asemenea, evaluate; de exemplu, o pierdere a expresiei BAP1 este raportată în ~ 50% din cazurile de UM, predominant cele care sunt metastatice, și se asociază cu o supraviețuire redusă.



Deoarece UM metastatic e caracterizat de o povară clinică semnificativă, prognosticul și consecințele la nivelul pacientului nu s-au îmbunătățit în aproape 40 de ani; la aproximativ 50% dintre pacienți intervine decesul în primul an după diagnostic, iar supraviețuirea relativă la 5 ani este de ~15%.

Melanomul uveal este cel mai frecvent cancer care afectează ochiul, anual fiind afectați între 1,3 și 10,6 la un milion de adulți în Europa.

Incidența UM în Europa urmează, în general, un gradient descrescător de la nord la sud. Ratele de incidență variază de la aproximativ 1,9 per milion în Spania și 3,3 per milion în sudul Italiei și aproximativ 4 până la 5 per milion în Franța, Elveția și Germania, până la peste 6 per milion în Marea Britanie, și peste 8 per milion în Norvegia și Danemarca. <sup>4</sup>

Nu există nicio diferență consistentă legată de sex; totuși, în studiile epidemiologice, incidența ajustată în funcție de vârstă a relevat că bărbații au o predominanță crescută (5,8 la un milion la bărbați față de 4,4 la un milion la femei).

Pacienții cu mutația BRCA1 asociată proteinei 1 (BAP1) sunt considerați a avea un risc mai mare de a dezvolta melanoame uveale la o vârstă mai fragedă. <sup>5</sup>

Majoritatea melanoamelor uveale prezintă însă mutații în genele subunității proteinei G alfa Q (GNAQ) sau subunității proteinei G alfa 11 (GNA11) (90%)<sup>37</sup> și în fosfo-lipaza C β4 (PLCB4) și receptorul 2 cisteinil leucotrienă cuplat cu proteina G (CYSLTR2).

În prezent, nu există un standard terapeutic universal acceptat pentru pacienții care au fost diagnosticați cu UM metastatic. Progresele clinice recente în melanomul cutanat au fost evaluate și la pacienții cu melanom uveal, dar astfel de terapii nu au arătat o îmbunătățire semnificativ statistică a rezultatelor, sau un beneficiu substanțial pentru pacienții cu melanom uveal.

O serie de modalități de tratament au fost explorate în contextul UM metastatic, inclusiv terapii direcționate către ficat (de exemplu, rezecție hepatică, chimioterapie hepatică intra-arterială, chimoembolizare arterială hepatică, perfuzie hepatică izolată), chimioterapie sistemică, imunoterapie și terapii țintă (de exemplu, inhibitori ai proteinei kinazei activate de mitogen [MEK]).

Regimurile chimioterapice împrumutate din CM care au fost studiate în UM includ: dacarbazină, temozolomidă, cisplatină, treosulfan, fotemustină și diverse alte combinații. Ratele de răspuns au fost slabe, variind de la 0% la 15%. Supraviețuirea globală (SG) a rămas limitată în cazul chimioterapiei; o revizuire sistematică și meta-analize ale datelor de SG din 1980 până în 2017 au raportat o SG mediană de 10,9 luni pentru pacienții cu UM metastatic tratați cu chimioterapii convenționale. <sup>6</sup>

Imunoterapiile, cum ar fi inhibitorii punctelor de control imune care vizează CTLA-4 și PD-1 au dat rezultate bune la pacienții cu CM avansat; cu toate acestea, răspunsul a fost minim la pacienții cu UM metastatic (Kaštelan 2020).



### 3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului este autoritatea responsabilă pentru emiterea de avize cu privire la cererile de încadrare în categoria de medicamente orfane.

Pentru a fi desemnat orfan, un medicament trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

- să fie destinat tratamentului, prevenirii sau diagnosticării unei boli care pune viața în pericol sau e debilitantă cronic;
- prevalența afecțiunii în UE nu trebuie să fie mai mare de 5 din 10.000, sau să fie puțin probabil ca profiturile generate de vânzarea medicamentului să fie suficiente pentru a justifica investiția necesară cercetării-dezvoltării acestuia;
- nu există metode alternative satisfăcătoare pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratamentul afecțiunii sau, dacă există o astfel de metodă, medicamentul analizat aduce un beneficiu semnificativ pentru pacienții respectivi.

În cadrul întâlnirii din 19-21 ianuarie 2021, Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) a analizat solicitarea inițială a DAPP de clasificare a TEBENTAFUSP ca medicament orfan pentru indicația: *"tratamentul melanomului uveal"*.

În analiza sa, COMP a avut în vedere clasificarea OMS și a recunoscut dovezile din ghidurile clinice conform cărora melanomul cutanat și melanomul uveal sunt afecțiuni diferite. În baza etiologiei distincte și a caracteristicilor clinice, histopatologice, fiziopatologice, genetice diferite melanomul uveal a fost considerat de către COMP o entitate medicală distinctă, acceptabilă pentru scopul analizării statutului de medicament orfan al tebentafusp.

- În plus, COMP a concluzionat că melanomul uveal pune viața în pericol, cu o supraviețuire redusă în boala metastatică recidivantă/refractară, fiind o boală cronic debilitantă din cauza afectării vederii (enucleare oculară) și a durerii.

- De asemenea, la momentul depunerii cererii, COMP a estimat că aproximativ 0,88 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană ar putea fi afectați de această maladie.

- Deși COMP a observat ca în Uniunea Europeană existau unele metode de tratament ale melanomului uveal, deținătorul a furnizat date clinice suficiente pentru a demonstra că medicamentul care conține TEBENTAFUSP aduce un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu boală recidivă/refractară.

Astfel, în baza argumentelor prezentate de deținător, COMP a emis aviz pozitiv pentru TEBENTAFUSP în tratamentul melanomului uveal, cererea de acordare a statutului de medicament orfan fiind adoptată cu majoritate de voturi, iar TEBENTAFUSP a fost înregistrat cu nr. EU/3/21/2397 în registrul comunitar al medicamentelor orfane. La data de 1 aprilie 2022, la momentul autorizării de introducere pe piață prin procedura centralizată a



TEBENTAFUSP sub denumirea comercială KIMMTRAK, COMP a emis un Raport de revizuire a criteriilor pentru desemnarea statutului de orfan.

Concluziile COMP au fost:

- indicația terapeutică propusă spre aprobarea CHMP „KIMMTRAK este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A\*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic” se încadrează în sfera de aplicare a statutului de medicament orfan desemnat inițial „tratamentul melanomului uveal”;

- afecțiunea pune viața în pericol, cu o supraviețuire redusă în boala recidivantă/refractară și debilitantă cronic în special din cauza enucleării, iar în boala metastatică din cauza durerii și insuficienței unor organe; nu există un standard de îngrijire pentru pacienții cu melanom uveal, dar există o mare nevoie medicală nesatisfăcută pentru tratamente noi și eficiente; CHMP a confirmat evaluarea pozitivă beneficiu/risc pentru Kimmtrak.

- prevalența melanomului uveal a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 de persoane, iar la momentul revizurii criteriilor de desemnare a statutului de medicament orfan COMP a ajuns la concluzia că este de 0,9 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană;

- deși la momentul re-evaluării COMP a constatat că în UE există abordări terapeutice pentru melanomul uveal, ipoteza că tebentafusp poate aduce un potențial beneficiu semnificativ pentru pacienții afectați de UM rămâne valabilă în continuare. DAPP a furnizat date din studiul clinic pivot demonstrând că tebentafusp a îmbunătățit supraviețuirea globală în comparație cu standardul de îngrijire la pacienții cu melanom uveal metastatic, care nu au primit anterior tratament sistemic.

Având în vedere informațiile transmise de sponsor și în baza art. 5 alineatul (12) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP a considerat că:

- sunt îndeplinite criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf; • sunt îndeplinite criteriile de desemnare prevăzute la articolul 3 alineatul (1) litera (b). Prin urmare, recomandarea COMP în Raportul de revizuire a criteriilor pentru desemnarea statutului de orfan din data de 01 aprilie 2022 a fost ca produsul Kimmtrak (DCI TEBENTAFUSP) în tratamentul melanomului uveal (EU/3/21/2397) să fie menținut în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane.

#### **4. LOCUL TEBENTAFUSP ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU MELANOMULUI UVEAL METASTATIC**

În ianuarie 2022, Kimmtrak (Tebentafusp) - primul dintr-o nouă clasă de agenți de imunoterapie denumiți receptori de celule T monoclonale care mobilizează imunitatea împotriva cancerului (ImmTAC®) - a primit aprobarea FDA pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A\*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic, iar în aprilie 2022, Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat aprobarea pentru aceeași indicație.



Tebentafusp (cunoscut anterior ca IMCgp100) este o proteină de fuziune bispecifică, alcătuită dintr-un receptor de celule T (TCR; domeniu de țintire) fuzionat cu un fragment de anticorp care vizează CD3 (cluster de diferențiere 3; domeniu efector). Capătul TCR se leagă cu afinitate mare de o peptidă gp100 prezentată de antigenul leucocitar uman – A\*02:01 (HLA-A\*02:01) pe suprafața celulelor tumorale de melanom uveal, iar domeniul efector se leagă de receptorul CD3 din celula T policlonală.

**Rezultatele obținute privind eficacitatea și siguranța în cadrul studiului IMCgp100-20260** - pacienți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A\*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic netratat anterior:

i. conform primei analize intermediare, obiectivul primar de supraviețuire globală (SG) a favorizat TEBENTAFUSP cu un hazard ratio (HR) de 0,51 (95% CI, 0,37-0,71;  $P < 0,0001$ ). Supraviețuirea globală la 1 an a fost de 73% în grupul TEBENTAFUSP față de 59% în grupul de control (raportul de risc, 0,51;  $P < 0,001$ ).

ii. supraviețuirea fără progresie (SFP) în studiul IMCgp100-202 a fost de 3,3 luni în grupul TEBENTAFUSP față de 2,9 luni în grupul ales de investigator (HR: 0,73,  $P = 0,0139$ ). La 6 luni, rata estimată a SFP a fost de 31% la cei care au primit TEBENTAFUSP, comparativ cu 19% la cei care au primit opțiunea investigatorului.

iii. în comparație cu pacienții care au primit terapii conform opțiunii investigatorului (pembrolizumab, ipilimumab sau dacarbazină), cei tratați cu TEBENTAFUSP au înregistrat:

- rata de răspuns obiectiv (ORR) per evaluarea investigatorului în brațul TEBENTAFUSP în comparație cu brațul ales de investigator (9,1% [95% CI, 5,9-13,4] și, respectiv, 4,8% [95% CI, 1,8-10,1]).

- rata de control al bolii (DCR; definită ca răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă  $\geq 12$  săptămâni), favorizând brațul TEBENTAFUSP comparativ cu alegerea investigatorului, cu rate de 45,6% (IC 95%, 39,4-52,0) și 27,0% (95% CI, 19,5-35,6), respectiv.

Profilul de siguranță al TEBENTAFUSP s-a demonstrat a fi previzibil, tranzitoriu și gestionabil.

Evenimentele adverse experimentate de pacienții tratați cu TEBENTAFUSP au fost în concordanță cu mecanismul său de acțiune. În studiul IMCgp100-202, evenimentele adverse legate de tratament au fost în principal legate de apariția sindromului de eliberare de citokine (SEC) - manifestat la 89% dintre pacienții tratați, sau de tip cutanat - la 91% dintre pacienții tratați. Nu au existat evenimente adverse de gradul 5 sau decese legate de tratament în studiile clinice cu TEBENTAFUSP. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost mai mică la pacienții tratați cu TEBENTAFUSP (2%), comparativ cu brațul de control (5%).<sup>7</sup>

#### *Sindrom de eliberare de citokine (SEC)*

În studiul IMCgp100-202, 89% dintre pacienți au prezentat grade diferite de SEC. Majoritatea pacienților au avut SEC de gradul 1 (12%) sau de gradul 2 (76%); incidența SEC de gradul 3 a fost de 0,8%. Nu au existat SEC de gradul 4 sau deces din cauza SEC. Diagnosticul de SEC după perfuzia de TEBENTAFUSP sa bazat cel mai frecvent pe pirexie urmată de hipotensiune arterială și mai rar hipoxie.



Pirexie și hipotensiune arterială au fost raportate la 76% și, respectiv, 38% dintre pacienți. Alte simptome observate frecvent cu SEC au inclus frisoane (47%), greață (43%), vărsături (26%), oboseală (41%) și dureri de cap (22%). Aceste evenimente au apărut la o frecvență cu >10 puncte mai mare în brațul de tratament cu TEBENTAFUSP decât în brațul ales de investigator; ele sunt, de asemenea, în concordanță cu mecanismul de acțiune al TEBENTAFUSP.<sup>8</sup>

Majoritatea (84%) episoadelor de SEC au debutat în ziua perfuziei. Timpul median până la remisia SEC a fost de 2 zile. SEC a dus rareori (1,2%) la oprirea tratamentului. Toate simptomele SEC au fost reversibile și au fost în mare parte tratate cu lichide intravenoase, antipiretice sau o singură doză de corticosteroid. La doi pacienți (0,8 %) s-a administrat tocilizumab.

#### *Reacții cutanate acute*

În studiul IMCgp100-202, reacții cutanate acute au apărut la 91% dintre pacienții tratați cu TEBENTAFUSP, inclusiv erupție cutanată de orice grad (termen grupat, 83,0%), prurit (69,0%), eritem (25,0%) și edem cutanat (termen grupat, 27,0%). (Erupția cutanată a fost definită ca un compus al termenilor preferați AE, inclusiv erupție cutanată, dermatită, eczemă și alți termeni selecționați pentru AE cutanați.) Majoritatea reacțiilor cutanate au fost de gradul 1 (27,0%) sau 2 (38,0%), iar unii pacienți tratați cu TEBENTAFUSP au prezentat gradul 3. (18,4%). Reacțiile de gradul 3 cu cea mai mare incidență au fost erupții cutanate și erupții cutanate maculo-papulare. Nu au fost observate evenimente sau decese de gradul 4 sau 5 legate de reacții cutanate.

Reacțiile cutanate acute au apărut de obicei după fiecare dintre primele trei perfuzii cu TEBENTAFUSP, cu o frecvență descrescătoare a reacțiilor de gradul  $\geq 3$  (doza 1: 17%, doza 2: 10%, doza 3: 8%, doza 4: 3%). Timpul median până la debutul reacțiilor cutanate acute a fost de 1 zi la pacienții tratați cu TEBENTAFUSP și timpul median până la ameliorare la  $\leq$  gradul 1 a fost de 6 zile.

## **6. PRECIZARI DETM**

Reprezentantul din România, Medison Pharma SRL, al deținătorului de autorizației de punere pe piață Immunocore Ireland Limited - Irlanda, a solicitat în dosarul cu documentația Kimmtrak transmis pentru evaluare, aplicarea *criteriile nr. 1 și 2 lit.d) ale Tabelului nr. 5 prevăzute în Anexa nr.1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.*

Solicitantul a inclus în dosar avizul de donație eliberat de ANMDMR nr. 1990/ 03.04.2023 pentru un total de 364 flacoane (UT) Kimmtrak și copiile contractelor de donație încheiate cu fiecare unitate spitalicească menționată în Anexa la Avizul de donație, care certifică accesul la tratamentul Kimmtrak în indicația aprobată conform RCP pentru 50% din pacienții eligibili estimați, pe o perioadă de 12 luni, respectiv pentru un număr de 7 pacienți eligibili.





## 7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>80</b>

## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI TEBENTAFUSP** pentru indicația: *“ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A\*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic”*, întrunește punctajul de admitere **necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

Totodată, având în vedere precizarea cuprinsă în RCP KIMMTRAK: *“Pacienților tratați cu KIMMTRAK trebuie să li se determine genotipul HLA-A\*02:01 prin orice test de genotipare HLA validat”* necesitatea efectuării testelor genetice (ce implică costuri corespunzătoare) pentru identificarea afecțiunii, emitem recomandarea de decontare parțială/totală de către companie a testelor genetice la indicația medicului curant, pentru diagnosticarea melanomului uveal metastatic.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TEBENTAFUSP** pentru indicația: *“ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu rezultat pozitiv la antigenul leucocitar uman (HLA)-A\*02:01 cu melanom uveal nerezecabil sau metastatic”*



#### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics KIMMTRAK 100 micrograms/0.5 ml concentrate for solution for infusion, [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx\\_155304\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_ro.pdf), accesat iul. 2023];
2. Nathan P. Cohen V. Coupland S. Curtis K. Damato B. Evans J. Fenwick S. Kirkpatrick L. Li O. Marshall E. McGuirk K. Ottensmeier C. Pearce N. Salvi S. Stedman B. Szlosarek P. Turnbull N. Uveal Melanoma UK National Guidelines [Internet]. Vol 51. European Journal of Cancer. Elsevier BV. 2015. p. 24 04 2412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.013>
3. Van der Kooij Monique K. Sp eetiens Frank M. van der Burg Sjoerd H. Kapiteijn Ellen Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types [Internet]. Vol 11. Cancers. MDPI AG. 2019. p. 845 --. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11060845>
4. Virgili Gianni Gatta Gemma Ciccolallo Laura Capocaccia Riccardo Biggeri Annibale Crocetti Emanuele Lutz Jean-Michel Paci Eugenio Incidence of Uveal Melanoma in Europe [Internet]. Vol 114. Ophthalmology. Elsevier BV. 2007. p. 2309-2315.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>
5. Harbour JW, On ken MD, Roberson ED, DuanS, Cao L , Worley LA, Council ML, Matatall KA, Helms C and Bowcock AM: Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. Science 330:1410 -1413, 2010.
6. Rantala Elina S. Hernberg Micaela Kivelä Tero T. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol 29. Melanoma Research. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2019. p. 561-568. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0000000000000575>
7. Piperno-Neumann Sophie Hassel Jessica C. Rutkowski Piotr Baurain Jean-Francois Butler Marcus O. Schlaak Max Sullivan Ryan J. Ochsenreither Sebastian Dummer Reinhard Kirkwood John M. Joshua Anthony M. Sacco Joseph J. Shoushtari Alexander N. Orloff Marlana Carvajal Richard D. Hamid Omid Abdullah Shaad E. Holland Chris Goodall Howard Nathan Paul Abstract CT002: Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma [Internet]. Vol undefined. Clinical Trials. American Association for Cancer Research. 2021. p. undefined-undefined. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.am2021-ct002>
8. Salama A. K. S. Cheshuk V. Siveke J. Berrocal A. Abdullah S.E. Lockwood S. McCully M.L. Kee D. 1014P Characterization of cytokine release syndrome(CRS) following treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic uveal melanoma [Internet]. Vol 32. Annals of Oncology. Elsevier BV. 2021. p. S855-. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1398>
9. Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs - Uveal melanoma [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=623531](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=623531), accesat iul 2023;
10. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 05.12.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**