

## EXPERTNÍ DOTAZOVÁNÍ: LP KIMMTRAK (tebentafusp)

Vážená paní doktorko, pane doktore,

cílem tohoto dotazníku je co nejlépe odhadnout náklady a epidemiologická data spojená s péčí o dospělé pacienty s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem na Slovensku. Vaše odpovědi budou využity při tvorbě farmakoekonomických podkladů, které budou sloužit k získání úhrady z veřejného zdravotního pojištění pro léčivý přípravek Kimmtrak.

---

V rámci tohoto dotazníku byl osloven přední slovenský expert na uveální melanom z Fakultní nemocnice Trenčín. Dotazování proběhlo dne 15 března 2023, a to online formou.

---

### ČÁST A: INDIKAČNÍ OMEZENÍ

Do studie LP Kimmtrak (Nathan et al. 2021) byli zařazeni pacienti, kteří splňovali následující inclusion kritéria<sup>1</sup>

- starší 18 let;
- histologicky nebo cytologicky potvrzené metastázy uveálního melanomu;
- žádná předchozí systémová léčba v metastatickém nebo pokročilém stadiu včetně chemoterapie, imunoterapie nebo cílené léčby;
- žádná předchozí regionální léčba zaměřená na játra včetně chemoterapie, radioterapie nebo embolizace;
- výkonnostní stav 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) při screeningu.

V SPC<sup>2</sup> LP Kimmtrak je pak uvedena tato terapeutická indikace:

„KIMMTRAK je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA) -A\*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.“

---

<sup>1</sup> Kompletní inclusion a exclusion kritéria jsou uvedena v příloze dokumentu (APPENDIX Inclusion/Exclusion kritéria).

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_sk.pdf)

1. V současné době není LP Kimmtrak na Slovensku (SK) hrazen. Vyjádřete se, prosím, ke znění návrhu indikačního omezení níže, které bylo stanoveno na základě znění SPC a některých zařazovacích kritérií klinické studie. Tento návrh indikačního omezení vychází z diskusí v rámci žádosti o úhradu v České republice, kdy bylo cílem umožnit předchozí tzv. liver-directed therapy, která je pacientům v předmětné indikaci často a úspěšně prováděna v první linii léčby. V případě, že se zněním nesouhlasíte, navrhněte možné úpravy. Vezměte, prosím, v úvahu také výše zmíněná zařazovací kritéria.

*Tebentafusp je hrazen jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01 a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro neresekovatelné nebo metastatické onemocnění.*

Souhlasíte s tímto návrhem indikačního omezení?

ANO x NE: Uvedte vlastní návrh indikačního omezení úhrady, v případě, že nesouhlasíte s návrhem výše (např. ECOG).

*P: Souhlasím s indikačním omezením v plné šíři SPC – není vhodné IO v tuto chvíli omezovat.*

## ČÁST B: KOMPARÁTOR

V rámci stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění pro LP Kimmtrak je třeba definovat srovnávanou terapii (tzv. komparátora), tj. takovou terapii, která i) se **běžně používá** v klinické praxi k léčbě daného onemocnění a zároveň ii) je **běžně hrazena či standardně hrazena/schvalována** z veřejného zdravotního pojištění (tj. trvalá úhrada, nikoliv úhrada skrze výjimky např. skrze §88 zákona 363/2011).

2. Jaké terapie jsou v praxi běžně používány k léčbě předmětného onemocnění v podmínkách Slovenska? Jak byste popsali běžnou terapeutickou péči o pacienta s předmětnou diagnózou?

V rámci klinické studie IMCgp100-202 byly (kromě hodnoceného tebentafuspu) používány léčebné terapie uvedené v tabulce níže (pembrolizumab, ipilimumab a dakarbazin), které však nemají indikaci uveálního melanomu registrovanou a uvedenou v SPC.

Dle dostupných publikací jsou léčebné postupy tohoto onemocnění v současné době velmi omezené. Česká publikace Šulc (2020)<sup>3</sup> uvádí následující léčebné terapie:

- chemoterapie
- imunoterapeutika
- antiBRAF/MEK terapie
- anti-PD-1 protilátkami (pembrolizumabem, příp. nivolumab)

*Doplňte, prosím, do tabulky níže Vaši zkušenost z klinické praxi na Slovensku, jakožto procentuální zastoupení používaných terapií. Pokud jsou na Slovensku používány další léčebné režimy, uveďte, prosím, jejich názvy včetně obvyklého dávkování a doby dávkování (pokud je dávkování shodné s SPC, stačí odkázat na SPC přípravku).*

**Pouze dakarbazin – ostatní LP nejsou hrazeny (ani na výjimky, které ale nejsou schvalovány (např. pembrolizumab)) a ani běžně používány.**

3. Jakým způsobem jsou tyto terapie dle Vašich zkušeností hrazeny (např. standardní úhrada z veřejného pojištění, paragraf 88, nemocniční paušál atp.)? Velká část těchto terapií se zřejmě používá off-label (tj. indikace uveálního melanomu není v SPC přípravku). *Doplňte tuto informaci do posledního sloupce tabulky níže.*

---

<sup>3</sup> Šulc David. Systémová léčba metastazujícího uveálního melanomu anti-PD-1 protilátkami. Onkologie 2020. 14(1): 40-44

Léčebná terapie	Zastoupení v klinické studii	Zastoupení v klinické praxi na Slovensku (v %)	Dávkování (dávka + doba dávkování – např. do progresu nebo počet cyklů)	Způsob úhrady
pembrolizumab	82%	0%		
ipilimumab	13%	0%		
dakarbazin	5%	100%	Dle SPC	Standardně hrazeno
Další terapie (prosíme doplňte <u>konkrétní</u> název/složení):	-	0%		

### ČÁST C: ADMINISTRACE LP KIMMTRAK

4. Za účelem podání léčivého přípravku Kimmtrak je dle SPC doporučeno pacienta **hospitalizovat** po dobu nejméně **tří prvních infuzí**. Jaká bude konkrétně péče o pacienta v době hospitalizace?

V SPC přípravku se uvádí toto: „KIMMTRAK sa má podávať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových látok a ktorý je schopný liečiť syndróm uvoľňovania cytokínov v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletné resuscitačné zariadenie. Hospitalizácia sa odporúča aspoň pri prvých troch infúziách KIMMTRAKU.“

*Vypíšte veškerou očekávanou péči, kterou v době administrace LP Kimmtrak budete vykazovat (např. jednotlivé výkony, DRG kódy, LP atp.; konkrétně např. test funkce ledvin či štítné žlázy).*

Krevní obraz, biochemie (jaterní testy atp., celkové náklady cca 5 EUR). Nelze očekávat nějaké speciální dodatečné výkony/péči vlivem nasazení LP Kimmtrak kromě aplikace a nutnosti hospitalizace během prvních tří cyklů.

5. Očekáváte, že bude LP Kimmtrak později podáván ambulantně (tj. po prvních třech infuzích podávaných při hospitalizaci)? Případně od kdy očekáváte ambulantní podání?

Ano, vzhledem k očekávané době léčby (měsíce) by byly další dávky podávány ambulantně. Je otázka, jak by měl být LP Kimmtrak hrazen a jakou formou, zda bude součástí DRG a poté i ambulantní, nebo pouze dle DRG. Nebo pouze ambulantně a v rámci hospitalizace bude možné jej předepsat.

6. Jakým způsobem se pacienti testují na pozitivní lidský leukocytární antigen (HLA)-A\*02:01? Testují se již dnes všichni pacienti s uveálním melanomem, nebo bude toto testování prováděno výlučně za účelem léčbou LP Kimmtrak? *Vypište příslušné výkony.*

Pacienti budou testování na tento antigen pouze v případě indikace LP Kimmtrak. Vzorek na testy se bude posílat do specializované nemocnice, kde budou vědět také přesný kód vyšetření/výkonu (Hematologie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoděje, Univerzitná Nemocnica Bratislava, kde se tyto testy provádí kvůli transplantacím). V současné době se na tento antigen netestuje (LP Kimmtrak není k dispozici).

## ČÁST D: NÁKLADY NA BĚŽNOU PÉČI O PACIENTA

V rámci žádosti o úhradu z veřejného pojištění pro LP Kimmtrak je také nezbytné zmapovat veškerou běžnou péči o pacienta. Náklady budeme rozdělovat dle zdravotního stavu pacienta.

Stav před progresí a po progresi onemocnění

7. Jaká je standardní běžná péče o průměrného pacienta s uveálním melanomem **ve stavu před progresí** a **ve stavu progresi** onemocnění **za jeden měsíc**? Uvažujte veškerou vykázanou péči, jako jsou náklady na vyšetření, náklady na monitorování onemocnění nebo podpůrné léčivé prostředky. *Vypište jednotlivé výkony, DRG kódy, léčivé přípravky (kromě hlavní terapie) atp. Alternativně, pokud máte tuto informaci k dispozici, můžete uvést odhad celkových nákladů za jeden týden léčby průměrného pacienta v době před progresí jako sumu nákladů (pod tabulkou níže).*

Vykázaná péče – kategorie	Frekvence na jednoho pacienta za jeden měsíc*	
	Bez progresi (před progresí)	Progrese
Kontrolní vyšetření klinickým onkologem (fyzikální vyšetření)	1x 1M (max 1x 3 týdny)	1x za 3M, spíše paliativní léčba, léčba bolesti, domácí hospic
Krevní obraz	1x 1M	1x za 3M
Biochemie	1x 1M	1x za 3M
CT vyšetření (hrudník, břicho, malá pánev)	1x 3M	1x za 3M
Onko marker S-100	1x 1M až 1x6 týdnů	1x za 3M
Kontrolní vyšetření onkologem	Méně časté (1x 2 měsíce)	ne

<i>*Pokud by například jedno vyšetření vycházelo na pacienta jednou za dva týdny, uveďte frekvenci 0,5.</i>		

**NEBO ALTERNATIVNĚ**

Celkové náklady na průměrného pacienta na jeden **měsíc léčby** ..... EUR v době **bez progresu**

Celkové náklady na průměrného pacienta na jeden **měsíc léčby** ..... EUR v době **progrese**

Přechod ze stavu před progresí do stavu progresu

8. Je přechod pacienta ze stavu před progresí do zdravotního stavu progresu onemocnění spojený s určitou vykázanou péčí? Např. je typické, že pacient s uveálním melanomem bude v tomto období zhoršeného zdravotního stavu po určitou dobu hospitalizován?  
*Uveďte Vaši zkušenost a případně také vykázanou péči pro tuto jednorázovou událost.*

CT vyšetření v rámci běžné péče (viz bod 7 výše) – tj. žádné dodatečné náklady spojené s tímto přechodem do stavu progresu.

9. Stav progresu onemocnění uveálního melanomu podle klinických expertů ze zahraničí trvá typicky kolem 4 měsíců. Odpovídá tento odhad Vaší zkušenosti z klinické praxe?  
*Zakroužkujte, zda souhlasíte s tvrzením. Pokud ne, uveďte vlastní odhad doby trvání progresu onemocnění.*

ANO, souhlasí x NE: jiný odhad doby progresu: ..... měsíců

Úmrtí pacienta ve stavu progresu

10. Je úmrtí pacienta ve stavu progresu spojené s určitou vykázanou péčí? Např. je typické, že pacient s uveálním melanomem bude v tomto období terminálního zdravotního stavu po určitou dobu hospitalizován?  
*Uveďte Vaši zkušenost a případně také vykázanou péči pro tuto jednorázovou událost.*

Běžná paliativní péče o tyto pacienty v terminálním onkologickém stadiu.

## ČÁST E: NÁSLEDNÉ TERAPIE PO UKONČENÍ LÉČBY V 1. LINII

Po ukončení léčby první linie pacient může, nebo nemusí přejít do dalších linií léčby.

11. Kolik pacientů bude na základě Vaší zkušenosti pokračovat na aktivní léčbě po ukončení léčby první linie? V klinické studii IMCgp100-202 se jednalo o 46% pacientů.

*Uveďte, zda s tímto číslem souhlasíte, anebo je Váš odhad jiný.*

ANO x NE, velmi málo pacientů bude dále pokračovat v léčbě, maximálně 10-20% bude po LP Kimmtrak dostávat dakarbazin.

12. Jaké bude složení následných terapií a bude se jejich skladba lišit v závislosti na tom, jakou léčbu dostával pacient v první linii léčby?

*Uveďte konkrétní léčebné terapie a jejich podíl do tabulky níže (sloupce SK praxe), a to v závislosti na tom, jakou terapií byl pacient léčen v první linii (tebentafusp vs. ostatní).*

V první linii byl podáván tebentafusp			V první linii byla podávána jiná terapie než tebentafusp		
Následná terapie	% pacientů (klinická studie)	% pacientů (SK praxe)	Následná terapie	% pacientů (klinická studie)	% pacientů (SK praxe)
chemoterapie	32%	15%	chemoterapie	42%	
Imunoterapie, na celku (podíl na imunoterapii):	85% (100%)	0%	Imunoterapie, z toho:	62%	
<i>nivolumab+ipilimumab</i>	30% (35%)		<i>nivolumab+ipilimumab</i>	26%	
<i>ipilimumab</i>	12% (14%)		<i>ipilimumab</i>	26%	
<i>pembrolizumab</i>	28% (33%)		<i>pembrolizumab</i>	42%	
<i>nivolumab</i>	15% (18%)		<i>nivolumab</i>	5%	
Uveďte další terapie:			Uveďte další terapie:		
Bez léčby		85%	Žádná další terapie (není, co dále nabídnout, pokud měl pacient 1L dakarbazin)		100%



13. Dle klinické studie IMCgp100-202 byli pacienti v rameni tebentafuspu léčeni následnými liniemi léčby asi 182 dnů, zatímco v rameni komparátora (jiná léčba než tebentafusp) to bylo méně, tj. 118 dní. Lze očekávat, že tato délka léčby následnými liniemi bude v rámci Slovenska podobná? Nebo z Vaší klinické praxe jsou pacienti po selhání první linie léčby léčeni významně jinou dobu? *Prosíme, specifikuje níže, zda bude délka léčby podobná na SK.*

ANO x NE: očekávám, že léčba následnými liniemi bude trvat **maximálně dva měsíce**

## ČÁST F: ODHAD POČTU PACIENTŮ VHODNÝCH NA LÉČBU LP KIMMTRAK

Cílem této části dotazníku je stanovení počtu pacientů, kteří budou způsobilí/vhodní k terapii LP Kimmtrak dle navrženého indikačního omezení v souladu s SPC, tj. *dospělí pacienti s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01*.

14. Doplňte do tabulky níže Váš odhad pacientů podle jednotlivých kategorií. Jako inspirace může sloužit „odhad V/O“.

	Expertní odhad SK		Odhad V/O	
	pacientů	komentář	pacientů	zdroj
Kolik je na Slovensku celkem pacientů s uveálním melanomem? <b>Prevalence:</b>				
Kolik je na Slovensku pacientů s uveálním melanomem každoročně nově diagnostikováno? <b>Incidence:</b>	40	souhlas	40	Publikace Glezgová (2007): rasy, u jiných se objevuje zřídka. Incidence je u pacientů ve věku 30–70 let 5–7 případů na 1 milion obyvatel, u starších 70 let je incidence až 6x vyšší. Muži jsou postiženi častěji (55%),
	↓		↓	
Očekáváte, že by tato incidence v následujících 5 letech výrazně stoupala, nebo lze označit za stabilní?	40	souhlas	40	Vlastní odhad: ano, stabilní
	↓		↓	
Jaké procento pacientů s uveálním melanomem má toto onemocnění ve stadiu, kdy je melanom neresekovatelný nebo metastatický?	20	souhlas	20	<a href="#">Orphanet: Search a disease</a> 50% pacientů metastatické onemocnění
	↓		↓	
Jaké procento pacientů s tímto onemocněním (neresekovatelný nebo metastatický uveální melanom) má zároveň pozitivní lidský leukocytární antigen (HLA)-A*02:01.	10	souhlas	10	Globální odhad (CEM model): 50% pacientů
	↓		↓	
Kolik je na Slovensku pacientů s tímto konkrétním onemocněním, kteří by byli zároveň vhodní k léčbě LP Kimmtrak (tj. dle navrženého indikačního omezení viz část A) dospělí pacienti s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01)?	10	Ano, souhlas, toto je nejspíš horní hranice odhadu = teoretické maximum	10	Odhad: všichni vhodní

15. V případě, že by LP Kimmtrak vstoupil na trh a byl hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, popište, prosím, přepokládaný vývoj tržního podílu (tj. penetrace na trh) LP Kimmtrak a ostatních komparovaných terapií (v návaznosti na ČÁST A Komparátor) v čase, po uvedení LP Kimmtrak do systému úhrad na Slovensku.

Léčebná terapie	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
LP Kimmtrak	50%	60%	70%	70%	70%
Uveďte komparované terapie (dle části A): dakarbazin	50%	40%	30%	30%	30%

## APPENDIX Inclusion/Exclusion kritéria

## Inclusion Criteria

1. Male or female patients age  $\geq 18$  years of age at the time of informed consent
2. Ability to provide and understand written informed consent prior to any study procedures
3. Histologically or cytologically confirmed metastatic UM
4. Must meet the following criteria related to prior treatment:
  - No prior systemic therapy in the metastatic or advanced setting including chemotherapy, immunotherapy, or targeted therapy
  - No prior regional, liver-directed therapy including chemotherapy, radiotherapy, or embolization
  - Prior surgical resection of oligometastatic disease is allowed
  - Prior neoadjuvant or adjuvant therapy is allowed provided administered in the curative setting in patients with localized disease. Patients may not be re-treated with an Investigator's Choice therapy that was administered as adjuvant or neoadjuvant treatment. Additionally, patients who have received nivolumab as prior adjuvant/neoadjuvant treatment should not receive pembrolizumab as Investigator's Choice therapy.
5. HLA A\*0201 positive by central assay
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0 or 1 at Screening
7. Patients have measurable disease or non-measurable disease according to RECIST v1.1
8. All other relevant medical conditions must be well-managed and stable, in the opinion of the investigator, for at least 28 days prior to first administration of study drug

## Exclusion Criteria

1. Out-of-range laboratory values
2. History of severe hypersensitivity reactions (eg, anaphylaxis) to other biologic drugs or monoclonal antibodies
3. Clinically significant cardiac disease or impaired cardiac function,
4. Presence of symptomatic or untreated central nervous system (CNS) metastases, or CNS metastases that require doses of corticosteroids within the prior 3 weeks to study Day 1. Patients with brain metastases are eligible if lesions have been treated with localized therapy and there is no evidence of PD for at least 4 weeks by magnetic resonance imaging (MRI) prior to the first dose of study drug
5. Active infection requiring systemic antibiotic therapy. Patients requiring systemic antibiotics for infection must have completed therapy at least 1 week prior to the first dose of study drug

6. Known history of human immunodeficiency virus infection (HIV). Testing for HIV status is not necessary unless clinically indicated
7. Active hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection per institutional protocol. Testing for HBV or HCV status is not necessary unless clinically indicated or the patient has a history of HBV or HCV infection
8. Malignant disease, other than that being treated in this study. Exceptions to this exclusion include the following: malignancies that were treated curatively and have not recurred within 2 years prior to study treatment; completely resected basal cell and squamous cell skin cancers; any malignancy considered to be indolent and that has never required therapy; and completely resected carcinoma in situ of any type
9. Any medical condition that would, in the investigator's or Sponsor's judgment, prevent the patient's participation in the clinical study due to safety concerns, compliance with clinical study procedures or interpretation of study results
10. Patients receiving systemic steroid therapy or any other systemic immunosuppressive medication at any dose level, as these may interfere with the mechanism of action of study treatment. Local steroid therapies (eg, otic, ophthalmic, intra-articular, or inhaled medications) are acceptable
11. History of adrenal insufficiency
12. History of interstitial lung disease
13. History of pneumonitis that required corticosteroid treatment or current pneumonitis
14. History of colitis or inflammatory bowel disease
15. Major surgery within 2 weeks of the first dose of study drug (minimally invasive procedures such as bronchoscopy, tumor biopsy, insertion of a central venous access device, and insertion of a feeding tube are not considered major surgery and are not exclusionary)
16. Radiotherapy within 2 weeks of the first dose of study drug, with the exception of palliative radiotherapy to a limited field, such as for the treatment of bone pain or a focally painful tumor mass
17. Use of hematopoietic colony-stimulating growth factors (eg, G-CSF, GM-CSF, M-CSF)  $\leq$  2 weeks prior to start of study drug. An erythroid-stimulating agent is allowed as long as it was initiated at least 2 weeks prior to the first dose of study treatment and the patient is not red blood cell transfusion dependent
18. Pregnant, likely to become pregnant, or lactating women (where pregnancy is defined as the state of a female after conception and until the termination of gestation)
19. Women of childbearing potential who are sexually active with a non-sterilized male partner, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective contraception during study treatment (defined in Section 6.7), and must agree to continue using such precautions for 6 months after the final dose of investigational product; cessation of birth control after this point should be discussed with a responsible physician. Highly effective methods of contraception are described in Section 6.7
20. Male patients must be surgically sterile or use double barrier contraception methods from enrollment through treatment and for 6 months following administration of the last dose of study drug

21. Patients who are in an institution due to official or judicial order.
22. Patients who are the investigator or any subinvestigator, research assistant, pharmacist, study coordinator, or other staff thereof, directly involved in the conduct of the study.
23. Contraindication for treatment with Investigator's Choice alternatives (dacarbazine, ipilimumab and pembrolizumab) as per applicable labelling. Patient may have a contraindication to 1 or 2 of the choices if he/she is a candidate for dosing with at least 1 Investigator's Choice and meets all other study eligibility criteria.

Zdroj: [Safety and Efficacy of IMCq100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma - Tabular View - ClinicalTrials.gov](#)