

Informativa farmaco: Kimmtrak (tebentafusp) – melanoma uveale metastatico

Data di redazione: 23.03.2023

Nome commerciale	Kimmtrak															
Principio attivo	tebentafusp															
Indicazione oggetto di valutazione	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti positivi all'antigene leucocitario umano (HLA)-A*02:01 con melanoma uveale non reseccabile o metastatico.															
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica															
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 121/2023 GU Serie Generale n.57 del 08-03-2023															
Ditta produttrice	Immunocore Ireland Limited															
ATC e descrizione	L01XX75 – antineoplastici e immunomodulatori – altri antineoplastici															
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione															
Dosaggio	100 mcg															
Posologia	<p>La dose raccomandata</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N. Infusione</th> <th>Dose</th> <th>Giorni trattamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>20 mcg</td> <td>d1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>30 mcg</td> <td>d8</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>68 mcg</td> <td>d15</td> </tr> <tr> <td>4+</td> <td>68 mcg</td> <td>q1w</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fino a tossicità o progressione</p> <p>Tebentafusp deve essere somministrato sotto la guida e la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di agenti antitumorali e preparato a gestire la sindrome da rilascio di citochine in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili apparecchiature complete per la rianimazione.</p> <p>È raccomandato il ricovero ospedaliero almeno in occasione delle prime tre infusioni</p> <p>I pazienti trattati con KIMMTRAK devono presentare genotipo HLA-A*02:01 determinato tramite un qualsiasi saggio di genotipizzazione HLA validato.</p> <p><i>Visto RCP</i></p>	N. Infusione	Dose	Giorni trattamento	1	20 mcg	d1	2	30 mcg	d8	3	68 mcg	d15	4+	68 mcg	q1w
N. Infusione	Dose	Giorni trattamento														
1	20 mcg	d1														
2	30 mcg	d8														
3	68 mcg	d15														
4+	68 mcg	q1w														
Meccanismo di azione	<p>Tebentafusp è una proteina di fusione bispecifica, composta da un recettore delle cellule T (TCR; dominio di indirizzamento) fuso a un frammento anticorpale diretto verso il CD3 (cluster di differenziamento 3; dominio effetore). L'estremità del TCR si lega ad alta affinità al peptide gp100, presentato come antigene leucocitario umano A*02:01 (HLA-A*02:01) sulla superficie delle cellule tumorali di melanoma uveale, mentre il dominio effetore si lega al recettore CD3 sulla cellula T policlonale, attivandola.</p> <p>Le cellule T policlonali attivate da tebentafusp rilasciano citochine infiammatorie e proteine citolitiche, che causano la lisi diretta delle cellule tumorali di melanoma uveale.</p> <p><i>Visto RCP</i></p>															
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	Innovazione condizionata															
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No															

Farmaco orfano	Si												
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H												
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)												
Nota AIFA	No												
PT/PHT	No												
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	100 mcg – 1 FL- €12.431,00												
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.												
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No												
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No												
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Altri per melanoma metastatico: BRAF inibitori: Binimetinib*, Cobimetinib*, Dabrafenib(±trametinib)*, Encorafenib* Vemurafenib* Anti-PD-L1: ipilimumab (+nivolumab)*, nivolumab*, pembrolizumab* *HUB+Spoke con piano di cura [Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 16 del 21.2.2023]												
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Si, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)												
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No												
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No												
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No												
Sintesi degli studi registrativi	<p>Efficacia L'efficacia di tepotinib è stata valutata nel RCT di fase II in aperto, multicentrico di superiorità vs scelta dello sperimentatore in pazienti HLA-A*0201 positivi con melanoma uveale avanzato precedentemente non trattato (n=378). I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere tebentafusp o terapia a scelta dello sperimentatore (ipilimumab, dacarbazina, pembrolizumab). Endpoint primario era la OS.</p> <p>Principali risultato di efficacia:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tebentafusp</th> <th>Terapia a scelta dello sperimentatore*</th> <th>delta mesi HR, p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS mediana, mesi</td> <td>21,7</td> <td>16,0</td> <td>+5,7 HR 0,51 p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>3,3</td> <td>2,9</td> <td>+0,4 HR 0,73 IC95% (0,58-0,94)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ipilimumab, dacarbazina, pembrolizumab</p> <p>Sicurezza</p>		Tebentafusp	Terapia a scelta dello sperimentatore*	delta mesi HR, p	OS mediana, mesi	21,7	16,0	+5,7 HR 0,51 p<0,0001	PFS mediana, mesi	3,3	2,9	+0,4 HR 0,73 IC95% (0,58-0,94)
	Tebentafusp	Terapia a scelta dello sperimentatore*	delta mesi HR, p										
OS mediana, mesi	21,7	16,0	+5,7 HR 0,51 p<0,0001										
PFS mediana, mesi	3,3	2,9	+0,4 HR 0,73 IC95% (0,58-0,94)										



	<p>I pazienti hanno ricevuto in mediana 24 settimane di terapia.</p> <p>Alcuni dei principali eventi avversi riportati sono stati (tebentafusp vs controllo): piressia (76,3% vs 7,2%); prurito (69,0% vs 23,4%); rash (55,1% vs 16,2%); nausea (49% vs 26,1%); ipotensione (38,8% vs 2,7%); mal di testa (30,6% vs 9,9%); diarrea (24,9% vs 19,8%); sindrome da rilascio citochine (20,8% vs 0%); riduzione appetito (18,4% vs 13,5%); tosse (18,0 vs 9,9%); ipertensione (15,5% vs 7,2%); dispnea (13,1% vs 6,3%).</p> <p>Eventi avversi di grado 3+: 54,3% vs 36,0% e i più frequenti sono stati rash (9,4% vs 0%) e ipertensione (8,6% vs 2,7%).</p> <p><i>Visto EPAR Procedure No. EMEA/H/C/005524/0000</i></p>
Principali comparatori	Nessuno
Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	<p>Attualmente i pazienti venivano trattati con immunoterapia (pembrolizumab, nivolumab).</p> <p>Tebentafusp diventerà la terapia standard per il melanoma uveale avanzato, essendo l'unica terapia con specifica indicazione in questa specifica tipologia di melanoma. L'immunoterapia potrà diventare opzione in linea successiva.</p> <p><i>[Sentito clinico esperto CRAO]</i></p>
Stima dei pazienti in Regione Veneto Legenda: <i>la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<p>Attualmente sono trattati 6 pazienti in Cnn allo IOV.</p> <p>Si stima dunque 10 pz/anno a regime per la Regione Veneto</p> <p><i>[Sentito clinico esperto CRAO]</i></p>
<i>Indicazioni della CTRF</i>	
ND	