

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KIMMTRAK (TEBENTAFUSP)

*KIMMTRAK é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14/03/2025

---

Kimmtrak (Tebentafusp)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 10/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** *Tebentafusp*

**Nome do medicamento:** *Kimmtrak*

**Apresentação(ões):** *1 unidade contendo 0,5ml de concentrado para solução para perfusão a 100 µg/0.5 ml com o nº de registo 5838172*

**Titular da AIM:** *Immunocore Ireland Limited*

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** *como monoterapia para o tratamento de doentes adultos positivos para o antigénio leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kimmtrak (tebentafusp) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos positivos para o antigénio leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático.

Face a pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazina o medicamento apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Kimmtrak (tebentafusp), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O melanoma uveal (UM) é uma neoplasia rara, com incidência de quase cinco casos por milhão de habitantes por ano, que se desenvolve a partir da proliferação descontrolada de melanócitos na coróide ( $\approx 90\%$ ), corpo ciliar ( $\approx 6\%$ ) ou íris ( $\approx 4\%$ )

Os fatores de risco para o desenvolvimento de UM são: pele clara, melanocitose ocular primária, melanocitoma e síndrome de predisposição tumoral BAP-1.

Os doentes inicialmente apresentam sintomas como visão turva ou fotopsia, ou sem sintomas, sendo o tumor detetado em exames oftalmológicos de rotina. O tratamento ocular procura a conservação de função, consistindo em várias combinações de fototerapia, radioterapia e ablação parcial. A enucleação é reservada para os casos mais avançados.

Ao longo da doença, as metástases desenvolvem-se em cerca de 50% dos pacientes, preferencialmente no fígado. A doença metastática é detetada em menos de 1% dos doentes aquando do diagnóstico de UM. No entanto, ao fim de 5 anos 31% dos doentes apresentam metástases, passando estas percentagens para 45% e 50% ao fim de 15 e 25 anos, respetivamente.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Apesar de décadas de investigação, a única abordagem comprovada para controlo da disseminação da doença são os tratamentos precoces direcionados para ablação de metástases hepáticas, como excisão cirúrgica ou quimioembolização. No entanto, a maioria dos doentes tem uma esperança de vida limitada quando as metástases são detetadas, uma vez que existem abordagens terapêuticas limitadas para a doença metastática, incluindo a imunoterapia que, ao contrário do melanoma cutâneo, tem sido ineficaz para pacientes com UM.

De facto, apesar da melhoria dos tratamentos do tumor primário, tal não se traduziu numa maior sobrevivência dos pacientes. A taxa de sobrevivência aos 5 anos em doentes com doença primária localizada é de 60-70%. No entanto, quando é detetada doença metastática a sobrevivência mediana desce para 6-10 meses, sendo a taxa de sobrevivência aos dois anos de apenas 2 anos.

Existe assim, uma clara necessidade de encontrar os melhores tratamentos para a doença metastática, percebendo quem são os doentes que mais beneficiam com cada regime terapêutico existente.

O fármaco em avaliação é o tebentafusp, um medicamento anticancerígeno fabricado através da fusão de duas proteínas diferentes. Uma destas proteínas reconhece e liga-se a um antígeno (uma proteína-alvo) chamado “gp100”. O gp100 encontra-se com níveis elevados nas células cancerígenas do melanoma uveal. A outra proteína reconhece e liga-se a uma proteína chamada “CD3”. O CD3 pode ser encontrado em determinadas células do sistema imunitário do organismo. Ao ligar-se ao gp100 e ao CD3, KIMMTRAK ativa o sistema imunitário para que este reconheça e destrua as células cancerígenas.

O medicamento deve ser administrado sob a direção e a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes antineoplásicos e que esteja preparado para tratar a síndrome de libertação de citocinas num ambiente com acesso imediato a meios de reanimação completos. Recomenda-se a hospitalização durante, pelo menos, as três primeiras perfusões.

Os doentes têm de ter um genótipo HLA-A\*02:01 determinado por qualquer ensaio de genotipagem de HLA validado.

A dose recomendada é de 20 microgramas no Dia 1, 30 microgramas no Dia 8, 68 microgramas no Dia 15 e 68 microgramas uma vez por semana, daí em diante. O tratamento deve prosseguir enquanto o doente estiver a obter benefício clínico e na ausência de toxicidades inaceitáveis.

Medicação endovenosa com infusão de 15-20 minutos.

Para minimizar o risco de hipotensão associada à síndrome de libertação de citocinas (SLC), devem ser administrados fluidos intravenosos antes de iniciar a perfusão de KIMMTRAK, com base na avaliação clínica e no estado de volume do doente.

Para doentes com insuficiência suprarrenal preexistente a tomar corticosteroides sistémicos de manutenção, deve considerar-se ajustar a dose de corticosteroides para controlar o risco de hipotensão.

Kimmtrak (Tebentafusp)

### **Nº doentes estimados:**

Menos de 4 doentes por ano seriam candidatos ao tratamento.

### **Horizonte temporal da doença:**

O horizonte temporal da duração mediana da resposta pelos estudos apresentados foi de cerca de 9,5-9,9 meses e a avaliação relativa à OS mediana (IC95%) observada para o braço com tebentafusp foi de 21,6 meses (19,0; 24,1) - foi significativamente superior à observada para o braço de escolha do investigador (16,9 meses (11,8; 19,5), valor-p=0,0005). Deste modo, verifica-se avaliação das consequências do medicamento de cerca de 2 anos.

### **Adequação das apresentações à posologia**

Um frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 100 microgramas de tebentafusp, correspondendo a uma concentração antes da diluição de 200 µg/ml. A dose recomendada de tebentafusp é de 20 microgramas no Dia 1, 30 microgramas no Dia 8, 68 microgramas no Dia 15 e 68 microgramas uma vez por semana, daí em diante, pelo que existe desperdício de fármaco em cada administração.

## 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Tebentafusp na indicação “para o tratamento de doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação de tebentafusp.

**Tabela 1: População e comparadores selecionados**

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático.	Tebentafusp	Melhor terapêutica à escolha do médico, podendo incluir: <ul style="list-style-type: none"><li>• DTIC</li><li>• ipilimumab</li><li>• pembrolizumab</li><li>• nivolumab</li></ul>

## Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Tebentafusp - 20 microgramas no Dia 1, 30 microgramas no Dia 8, 68 microgramas no Dia 15 e 68 microgramas uma vez por semana, daí em diante. O tratamento deve prosseguir enquanto o doente estiver a obter benefício clínico e na ausência de toxicidades inaceitáveis.  Medicação ev com infusão de 15-20 minutos
	Medicamento comparador	Melhor terapêutica à escolha do médico, podendo incluir: <ul style="list-style-type: none"><li>• DTIC</li><li>• ipilimumab</li><li>• pembrolizumab</li><li>• nivolumab</li></ul>

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica



## 5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os seguintes estudos: IMCgp100-01, IMCgp100-102, IMCgp100-202. Revisão sistemática.

Foi considerado que apenas o estudo IMCgp100-202 era relevante para a presente avaliação por se tratar de o único estudo aleatorizado de fase 3 submetido, em que os comparadores correspondiam aos definidos no PICO. Tratou-se de um ensaio clínico multicêntrico, sem ocultação, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de tebentafusp versus escolha do investigador (dacarbazina, ipilimumab ou pembrolizumab) em doentes adultos HLA-A\*02:01 positivos com MU metastático que não receberam tratamento sistémico anterior (naïves) para o estadió metastático (tratamento em primeira linha para a doença avançada).

O estudo IMCgp100-01 foi excluído por se tratar de um estudo que incluiu sobretudo indivíduos com melanoma cutâneo e em que a dose de Kimtrak® não corresponde à avaliada (tratou-se de um estudo de escalonamento de dose).

O estudo IMCgp100-102 foi um estudo de fase I-II, que analisou a eficácia e segurança de tebentafusp em doentes HLA-A\*02:01-positivos previamente tratados com 1-2 linhas para a doença metastática. O objetivo primário da fase I foi a incidência de toxicidades limitante de dose, enquanto a taxa de resposta objetiva foi o objetivo primário da fase II do estudo. Os objetivos secundários incluíram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, duração da resposta, taxa de controlo da doença e melhor resposta objetiva. No entanto, tratou-se de um estudo de braço único (sem comparadores ativos), pelo que não foi considerado.

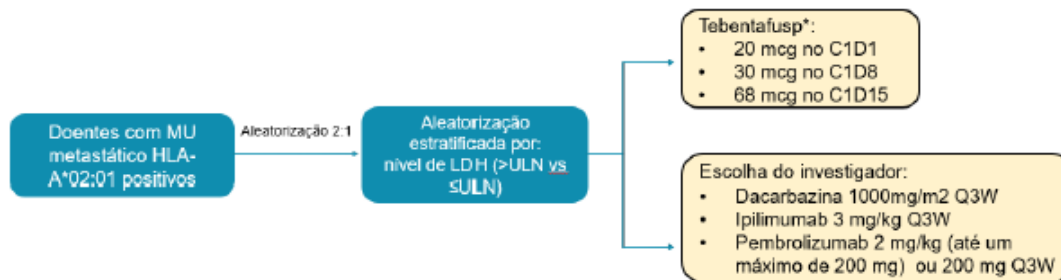
Relativamente à revisão sistemática submetida, não havendo evidência direta que permita aferir o valor do tebentafusp face ao nivolumab, o TAIM procedeu à realização de uma revisão sistemática da literatura, com vista a avaliar a viabilidade de uma comparação entre tebentafusp e nivolumab. No entanto, não foram identificados estudos com um braço de tratamento com nivolumab.

### Descrição do estudo IMCgp100-202

#### **Desenho do estudo**

Tratou-se de um ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico (58 centros em 14 países), de fase III, sem ocultação, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de tebentafusp versus escolha do investigador (dacarbazina, ipilimumab ou pembrolizumab) em doentes adultos HLA-A\*02:01 positivos com

melanoma uveal metastático que não receberam tratamento sistémico anterior (naïves) para o estadió metastático. Os doentes incluídos foram aleatorizados na razão de 2:1 para receber tebentafusp ou escolha do investigador. Para os doentes incluídos no braço escolha do investigador, a terapia sistémica foi selecionada antes da aleatorização. A aleatorização foi estratificada mediante o nível de LDH.



\*Dose de tebentafusp recomendada no estudo de fase III de tebentafusp com escalonamento de dose até 49 meses.

Figura 4 – Esquema do estudo IMCgp100-202 [86].

C#D# - Ciclo#Dia#; LDH – Lactato desidrogenase; Q3W – a cada 3 semanas; ULN – Acima do limite normal (do inglês – *upper limit of normal*).

**Braço Tebentafusp:** Todos os doentes aleatorizados para o braço tebentafusp, receberam tebentafusp por infusão IV seguindo o regime de escalonamento. Os doentes receberam 20 mcg no C1D1, 30 mcg em C1D8 e uma dose escalonada de 68 mcg em C1D15 e semanalmente daí em diante. Devido à toxicidade antecipada associada à libertação de citocinas com tebentafusp após as 3 primeiras doses, os doentes foram monitorizados por pelo menos 16 horas após a administração como paciente internado após as doses semanais de C1D1, C1D8 e C1D15.

**Braço Escolha do investigador:** Todos os doentes aleatorizados para o braço escolha do investigador, receberam uma das três opções: dacarbazina no regime de dosagem padrão em MU – 1000 mg/m<sup>2</sup> administrado no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias; ipilimumab no regime de dosagem para melanoma irressecável ou metastático – 3 mg/kg administrado no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias para um máximo de 4 doses; ou pembrolizumab no regime de dosagem de 2 mg/kg (até um máximo de 200 mg ou 200 mg administrados IV quando aprovado localmente), administrado no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias.

### Participantes

Os doentes podiam participar no estudo se: tivessem idade igual ou superior a 18 anos, MU metastático confirmado localmente por histologia ou por citologia, fossem HLA-A\*02:01 positivos, apresentassem esperança de vida estimada pelo investigador superior a 3 meses, ECOG com pontuação 0 ou 1 aquando da inclusão no estudo e doença mensurável ou não mensurável de acordo com os critérios RECIST v1.1. Outras condições médicas teriam de estar estáveis, por avaliação do investigador, por pelo menos 28 dias antes da administração do fármaco do estudo.

### Outros critérios de inclusão:

- Nenhuma terapia sistêmica prévia no estadio metastático ou avançado, incluindo quimioterapia, imunoterapia ou terapia direcionada;
- Nenhuma terapia regional anterior direcionada ao fígado, incluindo quimioterapia, radioterapia ou embolização;
- Foi permitida a ressecção cirúrgica prévia da doença oligometastática;
- A terapia neoadjuvante ou adjuvante prévia foi permitida desde que administrada no contexto curativo em doentes com doença localizada. Não foi permitido que os doentes tivessem sido retratados com terapia de escolha do investigador, administrada como tratamento adjuvante ou neoadjuvante. Adicionalmente, os doentes que receberam nivolumab como tratamento adjuvante/neoadjuvante prévio não deveriam ter recebido pembrolizumab como terapia de escolha do investigador.

### Critérios de exclusão:

- Valores laboratoriais anormais;
- Doença cardíaca clinicamente relevante ou função cardíaca comprometida;
- Presença de metástases sintomáticas ou não tratadas no sistema nervoso central (SNC), ou metástases no SNC que requeriam doses de corticosteroides nas 3 semanas anteriores ao dia 1 do estudo. Doentes com metástases cerebrais eram elegíveis se as lesões tivessem sido tratadas com terapia localizada e não houvesse evidência de progressão, através de RM, por pelo menos 4 semanas antes da primeira dose do medicamento em estudo;
- Doentes que receberam terapia com esteroides sistêmicos ou qualquer outro medicamento imunossupressor em qualquer dose, uma vez que poderiam interferir no mecanismo de ação do

tratamento do estudo. Terapias locais com esteroides (por exemplo, medicamentos oftálmicos, intra-articulares ou inalatórios) foram aceites.

- Doentes que realizaram radioterapia durante o período de 2 semanas antes da primeira dose do medicamento em estudo, com exceção de radioterapia paliativa para um campo limitado, como para o tratamento de dor óssea ou massa tumoral localmente dolorosa.

### Duração do tratamento

O tratamento manteve-se até à documentação de progressão imagiológica (exceto para os doentes tratados com ipilimumab), toxicidade inaceitável, decisão do investigador, ou retirada do consentimento. Os doentes tratados com tebentafusp, pembrolizumab, ou ipilimumab com progressão da doença por RECIST podiam continuar o tratamento em circunstância pré-definidas no protocolo, relacionadas com a tolerância e benefício clínico.

A avaliação dos resultados eficácia foi realizada de 12 em 12 semanas, tendo como referência o C1D1. A resposta tumoral foi avaliada localmente usando os critérios RECIST v.1.1.

A avaliação da segurança foi realizada a cada visita. Os eventos adversos de interesse especial consistiram na avaliação do síndrome de libertação de citocinas, elevação dos testes de função hepática e desenvolvimento de rash.

A avaliação da qualidade de vida foi realizada através dos questionários EQ-5D-5L e EORTC QLQ-C30.

### Medidas de resultado

As medidas de resultado co-primárias consistiram na sobrevivência global na população que desenvolveram rash uma semana após o início do tratamento com tebentafusp e a sobrevivência global na população ITT (intention-to-treat).

Quanto às medidas de resultado secundárias do estudo, incluíram a taxa de controlo da doença, a taxa de resposta objetiva, a sobrevivência livre de progressão e a segurança. Todos os indicadores secundários foram avaliados pelos investigadores, que conheciam a alocação do tratamento.

### Análise estatística

Foram planeadas duas análises interinas de sobrevivência global após a ocorrência de 150 e 200 mortes, respetivamente 60% e 80% das mortes antecipadas na população ITT, e uma análise final. No entanto, após a primeira análise interina, o comité independente de monitorização dos dados recomendou o unblinding do estudo, pois foram ultrapassados os limites pré-definidos de significância estatística para o resultado primário de sobrevivência global. A partir deste momento, foi permitido o cross-over, que não estava inicialmente previsto no protocolo do estudo.

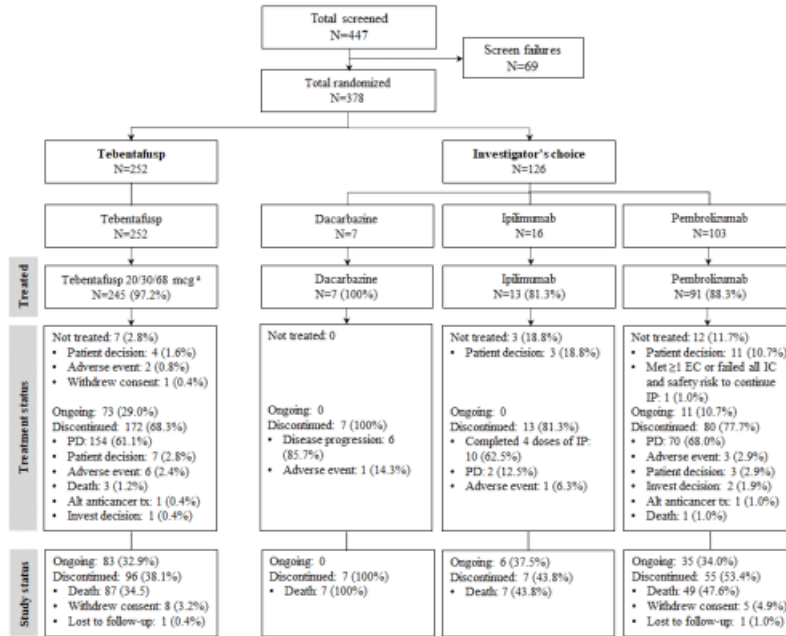
A primeira análise interina de sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão final foram analisadas com a data de cut-off de 13 de Outubro de 2020. Foi posteriormente realizada uma análise informal (exploratória) atualizada da sobrevivência global com a data de cut-off de 12 de Agosto de 2021, pedida pela EMA. Entre Outubro de 2020 e Agosto de 2021, 16 doentes do braço controlo iniciaram tratamento com tebentafusp, destes 2 faleceram.

### Resultados

Foram incluídos 378 doentes, dos quais 252 foram aleatorizados para tratamento com tebentafusp e 126 para tratamento com dacarbazina (N=7; 5.6%), ipilimumab (N=16; 12,7%) ou pembrolizumab (N=103; 81.7%), dependendo da escolha do investigador. De salientar que a maioria dos doentes no braço controlo foram tratados com pembrolizumab e que o número de doentes tratados com dacarbazina e ipilimumab foi muito baixo.

Um total de 245 doentes (97.2%) no braço do tebentafusp e 111 doentes (88.1%) no braço controlo, receberam pelo menos uma dose do tratamento. Sete doentes (2,8%) no grupo do tebentafusp e 15 doentes (11,9%) no grupo controlo foram aleatorizados mas não tratados. A principal razão foi a decisão do doente. A disposição dos doentes é apresentada na Figura 2:

**Figure 2 Patient Disposition (ITT Analysis Set)**



Alt = alternative; Invest = investigator; IP = investigational product; ITT = Intent-to-treat; PD = progressive disease; tx = therapy.  
 \* 20/30/68 mcg refers to the dosing regimen applied throughout the study. The proposed dosing regimen is 20 mcg at Cycle 1 Day 1, 30 mcg at Cycle 1 Day 8, and 68 mcg at Cycle 1 Day 15 and weekly thereafter.

A tabela 4 apresenta as principais características clínicas e demográficas dos participantes, que se encontravam equilibradas entre os braços do estudo. A idade mediana dos doentes incluídos era de 62 anos e a maioria apresentava um ECOG performance status de 0 e metastização hepática. Portugal não incluiu doentes no estudo.

Tabela 4- Características demográficas e clínicas dos doentes incluídos no estudo

Characteristic	Tebentafusp (N=252)	Investigator's Choice (N=126)	Overall (N=378)
<b>Age, years</b>			
n	252	126	378
Mean (Std)	61.3 (11.9)	63.6 (10.7)	62.1 (11.6)
Median (Min, Max)	63.5 (23, 92)	65.5 (25, 88)	64.0 (23, 92)
<b>Age group, n (%)</b>			
<65	130 (51.6)	61 (48.4)	191 (50.5)
≥65	122 (48.4)	65 (51.6)	187 (49.5)
<b>Gender, n (%)</b>			
Female	124 (49.2)	64 (50.8)	188 (49.7)
Male	128 (50.8)	62 (49.2)	190 (50.3)
<b>Region, n (%)</b>			
Non-North America	166 (65.9)	74 (58.7)	240 (63.5)
North America	86 (34.1)	52 (41.3)	138 (36.5)
<b>Country, n (%)</b>			
United States	72 (28.6)	48 (38.1)	120 (31.7)
Germany	40 (15.9)	19 (15.1)	59 (15.6)
France	24 (9.5)	13 (10.3)	37 (9.8)
United Kingdom	26 (10.3)	7 (5.6)	33 (8.7)
Poland	14 (5.6)	6 (4.8)	20 (5.3)
Canada	14 (5.6)	4 (3.2)	18 (4.8)
Australia	9 (3.6)	8 (6.3)	17 (4.5)
Belgium	11 (4.4)	5 (4.0)	16 (4.2)
Spain	11 (4.4)	5 (4.0)	16 (4.2)
Switzerland	6 (2.4)	6 (4.8)	12 (3.2)
Ukraine	8 (3.2)	2 (1.6)	10 (2.6)
Russia	8 (3.2)	0	8 (2.1)
Italy	6 (2.4)	1 (0.8)	7 (1.9)
Netherlands	3 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.3)
<b>Race, n (%)</b>			
American Indian/Alaska Native	0	1 (0.8)	1 (0.3)
White	222 (88.1)	107 (84.9)	329 (87.0)
Not reported	23 (9.1)	14 (11.1)	37 (9.8)
Not allowed as per local regulatory	5 (2.0)	3 (2.4)	8 (2.1)
Unknown	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.5)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.3)

Characteristic	Tebentafusp (N=252)	Investigator's Choice (N=126)	Overall (N=378)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	3 (1.2)	6 (4.8)	9 (2.4)
Not Hispanic or Latino	217 (86.1)	102 (81.0)	319 (84.4)
Not reported	29 (11.5)	16 (12.7)	45 (11.9)
Unknown	3 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.3)
<b>ECOG performance status, n (%)</b>			
0	192 (76.2)	85 (67.5)	277 (73.3)
1	49 (19.4)	31 (24.6)	80 (21.2)
2	0	1 (0.8)	1 (0.3)
Missing	11 (4.4)	9 (7.1)	20 (5.3)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = Intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; Std = standard deviation.

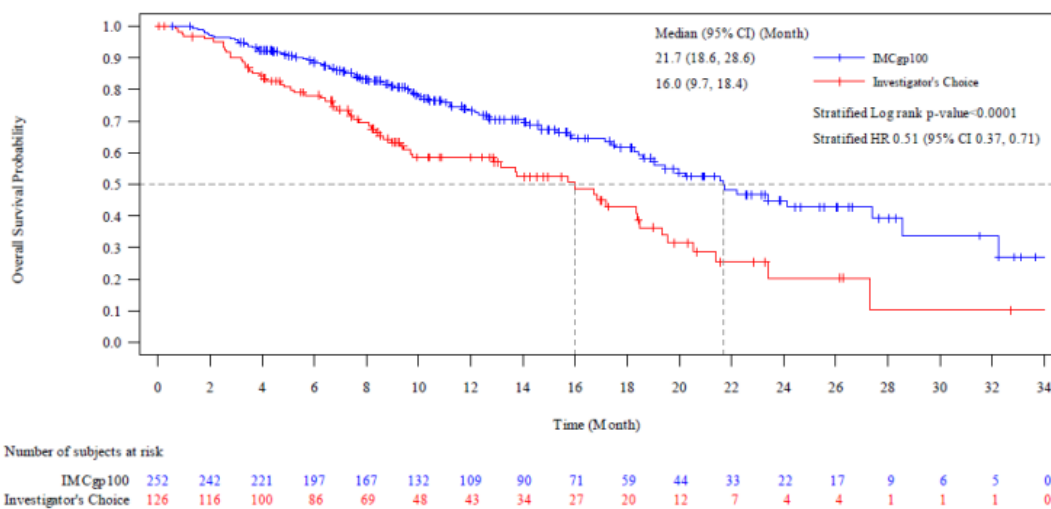
Eficácia

Sobrevivência global (OS)

A primeira análise interina de sobrevivência global ocorreu a 13 de Outubro de 2020, após 150 mortes na população ITT : 87 no braço tratado com tebentafusp e 63 no grupo controlo. O tempo mediano de seguimento era de 14.1 meses.

A sobrevivência mediana na primeira análise interina era de 21.7 meses (IC 95% 18.6 a 28.6 meses) para os doentes no braço tratado com tebentafusp e de 16 meses (IC 95% 9.7 a 18.4 meses) no braço controlo. A razão de riscos para morte era de 0.51 (95% CI, 0.37 a 0.71,  $p < 0.001$ ) a favor do grupo tratado com tebentafusp.

**Figure 3 Kaplan-Meier Estimate of Overall Survival (ITT Analysis Set)**



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat.  
Source: Figure 14.2.1.1.

Os resultados na data de cut-off de 11 de abril de 2022, foram consistentes com os da análise primária: a OS mediana (IC95%) observada para o braço com tebentafusp (21,6 meses (19,0; 24,1)) foi significativamente superior à observada para o braço de escolha do investigador (16,9 meses (11,8; 19,5)). Deste modo, verifica-se uma redução do risco de morte em cerca de 37% (HR=0,63 IC95%: 0,49-0,82) dos doentes tratados com tebentafusp face aos doentes no braço escolha do investigador. Esta análise é considerada exploratória.

### Sobrevivência livre de progressão (PFS)

O tratamento com tebentafusp resultou num benefício estatisticamente significativo da PFS em relação à população Escolha do investigador. Aos 6 meses, a PFS estimada foi de 31% no braço de tebentafusp, em comparação com 19% no braço Escolha do investigador (análise estratificada do HR para progressão da doença ou morte, 0,73; IC 95%: 0,58 – 0,94;  $P < 0,01$ ). A PFS mediana no braço de tebentafusp foi de



3,3 meses (3,0-5,0) e a do braço controlo (escolha do investigador) foi de 2,9 meses (2,8-3,0). Esta diferença é estatisticamente significativa.

### **Taxa de resposta**

A análise primária da taxa de resposta objetiva só ocorreu após a primeira data de cut-off do estudo (por protocolo, os doentes tinham de ser avaliados 3 vezes durante o tratamento antes da avaliação da taxa de resposta objetiva). Nessa data, a taxa de resposta objetiva foi de 9,1% (IC 95% 6 a 13) para o grupo do tebentafusp e 4,8% (IC95% 2 a 10) para o grupo controlo, portanto numericamente superior para o braço do tebentafusp.

### **Qualidade de vida (QV)**

Os dados de QV relacionada com a saúde foram recolhidos utilizando os instrumentos EORTC QLQ-C30 e EQ-5D – 5L.

#### EORTC-QLQ-C30

Nos braços tebentafusp e escolha do investigador, os doentes foram considerados respondedores, isto é, completaram pelo menos 50% dos itens do EORTC QLQ-C30) até C17D1, com taxas geralmente semelhantes entre os braços de tratamento. Os doentes no braço tebentafusp foram respondedores até C29D1, enquanto no braço de escolha do investigador a taxa de resposta diminuiu para aproximadamente 33% em C29D1.

No início do estudo, não foram observadas diferenças nas pontuações EORTC-QLQ-C30 entre os braços de tratamento para qualquer um dos domínios. No geral, ao longo do estudo, as pontuações EORTC-QLQ-C30 foram semelhantes entre os braços de tratamento e permaneceram estáveis para a maioria dos domínios. Contudo, melhorias estatística e clinicamente significativas em relação à baseline foram observadas para a fadiga (10,9 vs 20,1;  $p=0,0445$ ) e insónia no C5D1 (-9,3 vs 2,8;  $p=0,0176$ ), no fim do tratamento, ambos a favor do braço em tratamento tebentafusp. Estes resultados não foram ajustados para multiplicidade.

Globalmente, não houve diferenças significativas entre o braço de tratamento com tebentafusp e o braço de escolha do investigador quanto ao tempo para deterioração sustentada nos diferentes domínios do EORTC-QLQ-C30.

### EQ-5D-5L

Nos braços de tratamento com tebentafusp e escolha do investigador, os doentes foram considerados respondedores até C17D1, com taxas geralmente semelhantes entre os braços. Subsequentemente, os doentes no braço tebentafusp permaneceram respondedores até C29D1, enquanto que no braço de escolha do investigador diminuiu para 40,0% em C21D1 e 33,3% em C25D1 e no fim do tratamento.

Na baseline, não foram observadas diferenças nas pontuações EQ-5D, 5L entre os braços de tratamento para qualquer um dos domínios. Em geral, ao longo do estudo, a mudança média desde a baseline foi semelhante entre os braços de tratamento para todos os domínios.

### **Segurança**

A mediana da intensidade da dose relativa foi de 100% em ambos os braços de tratamento e a duração mediana do tratamento foi de 163,0 dias (amplitude: 1-1 016 dias) para tebentafusp e 65,0 dias (amplitude: 1-658 dias) para a escolha do investigador.

Tebentafusp foi administrado numa frequência superior, em comparação com a escolha do investigador (administração semanal versus a cada 3 semanas), resultando em avaliações de segurança mais frequentes nos doentes no braço de tebentafusp, as quais incluíram eventos adversos (EA) e avaliações laboratoriais.

A incidência de EA graves foi de 28,2% no braço de tratamento com tebentafusp e 23,4% no braço de tratamento com escolha do investigador. O EA grave mais comum no braço do tebentafusp foi o síndrome de libertação de citocinas (9.8% para tebentafusp versus 0% no braço controlo).

EA que resultaram em morte foram reportados num doente (0,4%) no braço de tebentafusp (embolia pulmonar) e 2 doentes (1,8%) no braço de escolha do investigador (disfunção ventricular esquerda, embolia pulmonar), ainda que nenhum tenha sido considerado relacionado com o tratamento.

Os EA resultantes do tratamento com a maior incidência ( $\geq 30\%$  dos doentes nos braços tebentafusp ou de escolha do investigador) foram pirexia (76,3% vs 7,2%), prurido (69,0% vs 23,4%), erupção cutânea (55,1% vs 16,2%), fadiga (51,0% vs 35,1%), náusea (49,0% vs 26,1%), calafrios (47,8% vs 3,6%), hipotensão (38,8% vs 2,7%), pele seca (31,4% vs 3,6%), dor de cabeça (30,6% vs 9,9%) e exantema maculopapular (30,6% vs 8,1%). Estes eventos ocorreram numa frequência superior a 10% no braço de tebentafusp, em comparação com o braço de escolha do investigador, sendo consistentes com o mecanismo de ação do tebentafusp.

Os EA resultantes do tratamento foram reportados por 245 doentes (100,0%) no braço em tratamento com tebentafusp e por 105 doentes (94,6%) no braço de tratamento de escolha do investigador.

EA de grau  $\geq 3$  ocorreram em 54,3% e 36,0% dos doentes, respetivamente. Adicionalmente, 44,5% e 17,1% dos doentes nos braços de tratamento tebentafusp e escolha do investigador, respetivamente, tiveram eventos de grau  $\geq 3$  que foram considerados, pelo investigador, relacionados com o medicamento do estudo.

No que diz respeito aos EA relacionados com o medicamento que levaram descontinuação do medicamento do estudo, os mesmos ocorreram em 2,0% dos doentes no braço de tratamento com tebentafusp e em 4,5% dos doentes no braço de escolha do investigador.

Por último, não foram reportados EA relacionados com o medicamento que resultaram em morte.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de tebentafusp foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, tebentafusp demonstrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência global. A sobrevivência global foi de 21.7 meses (IC 95% 18.6 a 28.6 meses) para os doentes no braço tratado com tebentafusp e de 16 meses (IC 95% 9.7 a 18.4 meses) no braço controlo. A razão de riscos para morte observada foi 0.51 (95% CI, 0.37 a 0.71,  $p < 0.001$ ) a favor do grupo tratado com tebentafusp. A diferença entre os grupos em termos de sobrevivência livre de progressão, embora estatisticamente significativa, não é considerada clinicamente significativa: a PFS mediana no braço de tebentafusp foi de 3,3 meses (3,0-5,0) e a do braço controlo (escolha do investigador) foi de 2,9 meses (2,8-3,0). Embora se tenha observado uma diferença numérica em

termos de taxa de resposta a favor do tratamento com tebentafusp, esta não foi estatisticamente significativa. Também não existiram diferenças entre os braços de tratamento relativamente à qualidade de vida.

Relativamente às restantes medidas de eficácia (taxa de resposta e qualidade de vida), não existe benefício adicional de tebentafusp em relação ao braço controlo.

Em termos de segurança, observaram-se mais eventos adversos grau 3 e 4 relacionados com o tratamento no braço de doentes tratados com tebentafusp (44%) do que no braço controlo (17%). Apenas 2% dos doentes descontinuaram o tratamento com tebentafusp devido a eventos adversos, comparado com 4,5% no grupo controlo. Não foram observadas mortes relacionadas com o tratamento.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante, que incluía apenas doentes tratados em primeira linha com tebentafusp. Não foi submetida evidência comparativa que permita a avaliação do benefício de tebentafusp em linhas de tratamento posteriores.

O estudo considerado teve um desenho aberto. Adicionalmente, todas as avaliações de indicadores secundários foram realizadas pelos investigadores, sem avaliação por comissão de revisão independente, o que representa um risco de viés elevado.

De destacar que mais doentes no grupo controlo desistiram do estudo após aleatorização (sem terem sido tratados), maioritariamente por decisão do doente. Adicionalmente, mais doentes do grupo do tebentafusp (43,3%) continuaram tratamento após progressão da doença, que no grupo controlo (14,3%) e mais doentes tratados com tebentafusp receberam tratamentos subsequentes, do que doentes do grupo controlo (39.3% versus 32%).

Após a primeira análise interina ter demonstrado um benefício em termos de sobrevivência global para tebentafusp, o estudo foi interrompido e foi permitido o cross-over, embora os resultados de sobrevivência global fossem ainda imaturos e o cross-over não estivesse previsto no protocolo do estudo. Assim, os resultados de sobrevivência global estão provavelmente sobre-estimados para o grupo tratado com tebentafusp.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Tabela 8 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Sobrevida Livre de Progressão	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Taxa de Resposta	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Não***	Sim	NA	Baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

\* Estudo interrompido precocemente por benefício. Estes factos podem ter sobrestimado os resultados

\*\* Estudo com desenho aberto, sem avaliação dos resultados por comissão independente

\*\*\* Só foi submetida evidência para o tratamento com tebentafusp em primeira linha

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Tebentafusp na indicação “para o tratamento de doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Tebentafusp numa única população (adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático), em que a intervenção era tebentafusp, e os comparadores eram dacarbazina, pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab.

Foi considerado que o único estudo submetido relevante para a presente avaliação era o estudo IMCgp100-20, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com os comparadores definidos (excepto nivolumab). No entanto, este estudo incluiu apenas doentes tratados em primeira linha, não foram submetidos estudos comparativos que incluíssem doentes tratados a partir da segunda linha.

O estudo IMCgp100-20 trata-se de um estudo aleatorizado de fase 3, multicêntrico, sem ocultação, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de tebentafusp versus escolha do investigador (dacarbazina, ipilimumab ou pembrolizumab) em doentes adultos HLA-A\*02:01 positivos com MU metastático que não receberam tratamento sistémico anterior (naïves) para o estadió metastático. Incluiu 378 doentes, aleatorizados numa razão de 2:1 para tebentafusp ou braço controlo. O objectivo primário foi a avaliação da sobrevivência global.

O estudo mostrou que tebentafusp apresenta benefício adicional em relação ao braço controlo (sobretudo pembrolizumab), em termos de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência global foi de 21.7 meses (IC 95% 18.6 a 28.6 meses) para os doentes no braço tratado com tebentafusp e de 16 meses (IC 95% 9.7 a 18.4 meses) no braço controlo. A razão de riscos para morte observada foi 0.51 (95% CI, 0.37 a 0.71,  $p < 0.001$ ) a favor do grupo tratado com tebentafusp. Estes resultados estão provavelmente sobre-estimados, dada a interrupção precoce do estudo. A diferença entre os grupos em termos de sobrevivência livre de progressão, embora estatisticamente significativa, não é considerada clinicamente significativa: a PFS mediana no braço de tebentafusp foi de 3,3 meses (3,0-5,0) e a do braço controlo (escolha do investigador) foi de 2,9 meses (2,8-3,0). Não

existe diferença entre os braços do estudo em termos de taxa de resposta ou qualidade de vida. Em termos de segurança, foram relatados mais eventos adversos no braço do tebentafusp.

O estudo teve um desenho aberto, tendo sido a avaliação dos indicadores secundários realizada pelos investigadores, o que apresenta um risco de viés elevado. Um maior número de doentes no grupo do tebentafusp foram tratados pós-progressão e receberam tratamentos subsequentes. Um maior número de doentes no braço controlo desistiu do estudo após aleatorização (antes de receber a primeira dose do fármaco). Após a primeira análise interina, 16 doentes do braço controlo foram tratados com tebentafusp, sendo que apenas 2 tinham morrido na data da análise exploratória da sobrevivência global pedida pela EMA.

Concluiu-se que, na população de doentes adultos positivos para o antigénio leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático, não previamente tratados, tebentafusp demonstrou benefício relativamente a tratamento à escolha do investigador. Relativamente ao tratamento com tebentafusp em segunda linha e linhas posteriores não existe evidência comparativa que permita concluir sobre o benefício de tebentafusp, no entanto, dada a raridade da doença e a ausência de alternativas terapêuticas que aumentem a sobrevivência global, optou-se por não restringir o uso de tebentafusp à primeira linha metastática.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi concluído que na população de doentes adultos positivos para o antigénio leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático, existe sugestão de benefício adicional não quantificável de tebentafusp em relação ao braço controlo (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazina). De salientar, que a magnitude do efeito do tratamento pode estar sobrestimada, uma vez que os resultados do estudo ainda eram imaturos na primeira análise interina.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo aleatorizado de fase 3, multicêntrico, sem ocultação, que incluiu 378 adultos com melanoma uveal metastático HLA-A\*02:01 positivos, aleatorizados numa razão de 2:1 para tebentafusp ou braço controlo (pembrolizumab, dacarbazina ou ipilimumab). O objectivo primário foi a avaliação da sobrevivência global. A sobrevivência global foi de 21.7 meses (IC 95% 18.6 a 28.6 meses) para os doentes no braço tratado com tebentafusp e de 16 meses (IC 95% 9.7 a 18.4 meses) no braço controlo.

A razão de riscos para morte observada foi 0.51 (95% CI, 0.37 a 0.71,  $p < 0.001$ ) a favor do grupo tratado com tebentafusp

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento tebentafusp (Kimtrak) monoterapia para o tratamento de doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA)-A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático.

O comparador considerado foi a “melhor terapêutica à escolha do médico”, a qual inclui dacarbazina (DTIC), ipilimumab e pembrolizumab. A avaliação farmacoterapêutica foi baseada nesta comparação. Um painel de peritos nacional identificou pembrolizumab como a terapêutica preferencial neste contexto. Note-se que no ensaio pivotal para esta submissão (estudo IMCgp100-202, aleatorizado de fase 3, open-label) o braço ‘escolha do investigador’ teve a seguinte composição: dacarbazina (n=7, 6%), ipilimumab (n=16, 13%) e pembrolizumab (n= 103, 82%), ou seja, a larga maioria dos doentes no braço comparador receberam pembrolizumab. O TAIM considerou no caso base da análise económica no braço da intervenção o subgrupo de doentes com tebentafusp pré-selecionado para tratamento com pembrolizumab, e como comparador de referência o tratamento com pembrolizumab.

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo IMCgp100-202 e está conforme as conclusões da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2023).

A perspetiva dos custos e benefícios adotada no caso de referência é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (38 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada (partSA) com ciclos de 3 semanas, com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: sobrevivência pré-progressão (PFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e estadio absorvente “Morte”.

Dados do ensaio clínico IMCgp100-202 ao nível do indivíduo, foram utilizados para estimar a sobrevivência dos doentes sujeitos a tebentafusp e melhor terapêutica à escolha do médico (pembrolizumab) no modelo económico. Modelos de sobrevivência paramétricos usuais foram utilizados para modelar OS, PFS e TTD. A seleção de modelos de sobrevivência foi baseada em critérios standard e com base em dados históricos publicados no caso da OS do grupo de controlo.



O modelo considerou os eventos adversos (EA) de grau superior a 3 que apresentaram uma incidência superior ou igual a 3%. Os EAs de maior taxa no braço tebentafusp foram: erupção cutânea (9,4%), exantema maculopapular (8,6%) e hipertensão (8,6%). O EA de maior taxa no braço de controlo foi a lipase elevada (5,4%). Os efeitos adversos têm impacto nos custos e foram considerados no modelo económico.

A avaliação económica utilizou os dados obtidos com EQ-5D-5L dos doentes no ensaio clínico IMCgp100-202. Valores de EQ-5D-5L provenientes deste ensaio foram valorizados pelas preferências da população portuguesa. Dados omissos foram imputados via imputação múltipla e uma análise de regressão foi implementada estimando utilidades para o estadiu livre de progressão e pós-progressão. Foram também incluídas no modelo económico perdas de qualidade de vida relacionadas com os EA.

A análise apresentada pelos autores incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração de medicamentos; b) relacionados com terapêutica subsequente; c) gestão de EAs; e d) relacionados com o fim de vida.

Os custos associados aos estadios de saúde pré-progressão e pós-progressão tiveram por base a utilização de recursos de saúde provenientes do painel de peritos, o qual incluiu entre os seus objetivos validar e adaptar para o contexto nacional a utilização dos resultados do estudo de McKendrick et al (2016).

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão. Considerou-se que o medicamento Kimtrak não é custo-efetivo no contexto português, sendo o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI) elevado e marcado por incerteza relacionada com a extrapolação de OS para tebentafusp, extrapolação de TTD para tebentafusp e comparador e utilidades para os estadios livre de progressão e pós-progressão. Assim, recomendou-se que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Carreiro C, Félix J. Dossiê de valor terapêutico de Kimtrak® (tebentafusp) para o tratamento de doentes adultos positivos para o antígeno leucocitário humano (HLA) A\*02:01 com melanoma uveal irressecável ou metastático. Immunocore Ireland Limited. Outubro 2022

2. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A\*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. Immunocore, Ltd. Version 1.0, Final, 13 April 2021.
3. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-102. A Phase 1/2, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma. Immunocore, Ltd. Version 1.0, Final, 08 Feb 2021
4. Tebentafusp for the treatment of HLA-A\*02:01- positive metastatic uveal melanoma Clinical Systematic Literature Review. . Immunocore, Ltd. 8 July 2020