

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Tebentafusp (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Uveales  
Melanom, HLA-A\*02:01-positiv)

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	19
4.	Verfahrensablauf .....	19
5.	Beschluss .....	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	35
2.	Bewertungsentscheidung .....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Immunocore Ireland Ltd. ....	44
5.2	Stellungnahme des vfa .....	106

<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der DGHO.....</b>	<b>110</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>127</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>127</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>138</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Tebentafusp (Kimmtrak) wurde am 1. Mai 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Kimmtrak zur Behandlung des uvealen Melanoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Tebentafusp im Anwendungsgebiet „Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. August 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2022 bis März 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 1. Dezember 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tebentafusp nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tebentafusp (Kimmtrak) gemäß Fachinformation**

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tebentafusp als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Dacarbazin,
- Ipilimumab,
- Lomustin,
- Nivolumab,
- Pembrolizumab

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Tebentafusp folgende Wirkstoffe zugelassen: Für das Aderhautmelanom sind explizit keine Wirkstoffe zugelassen. Für das metastasierte Melanom sind Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib, Binimetinib, Cobimetinib, Trametinib, Dacarbazin, Lomustin und Talimogen laherparepvec zugelassen.

Dabei ist die Anwendung der Wirkstoffe Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib sowie Vemurafenib laut Zulassung auf Patienten mit BRAF-V600-Mutation beschränkt. Die Zulassungen sind teilweise an spezifizierte Kombinationspartner gebunden.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine lokale bzw. zielgerichtete Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (TARE; bzw. selektive interne Radiotherapie (SIRT)), in beiden Studienarmen durchgeführt werden kann, sofern diese bei den Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib und Vemurafenib sowie Tebentafusp vor:
- Binimetinib: Beschluss vom 22. März 2019
  - Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016
  - Dabrafenib: Beschlüsse vom 16. Juni 2016, 17. März 2016
  - Encorafenib: Beschluss vom 22. März 2019
  - Ipilimumab: Beschlüsse vom 2. August 2018, 7. April 2016, 20. Dezember 2018, 2. August 2018
  - Nivolumab: Beschlüsse vom 15. Dezember 2016, 20. Dezember 2018
  - Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
  - Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 19. Januar 2023, 15. Dezember 2016
  - Tebentafusp: Beschluss vom 20. Oktober 2022
  - Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016
  - Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Der hier zu bewertende Wirkstoff Tebentafusp ist der einzige Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zugelassen ist.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, scheidet hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Dementsprechend ist die Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation des metastasierten Aderhautmelanoms limitiert. Die vorliegenden internationalen Leitlinien empfehlen, Patientinnen und Patienten mit

metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren, wenn möglich im Rahmen einer klinischen Studie zu behandeln. In den Leitlinien und in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird ausgeführt, dass als Behandlungsoptionen Immuncheckpoint-Inhibitoren berücksichtigt werden können. Diesbezüglich werden die Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab genannt. Von den Leitlinien und den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird ferner ausgeführt, dass Chemotherapien nur eine (sehr) geringe Wirksamkeit aufweisen. Allerdings kann diese Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn keine geeignete klinische Studie zur Verfügung steht oder keine anderen Therapieoptionen in Betracht kommen. Diesbezüglich sind Dacarbazin und Lomustin zugelassen.

In Bezug auf MEK-Inhibitoren wird in Leitlinien ausgeführt, dass zielgerichtete Therapien nur im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt werden sollten. BRAF-Inhibitoren werden im vorliegenden Evidenzkörper nicht aufgeführt.

Hinsichtlich der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss lässt sich somit kein einheitlicher Therapiestandard benennen. Für die Behandlung von HLA-A\*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom wird daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diesbezüglich werden als Behandlungsoptionen die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Lomustin und Dacarbazin im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Den Studienärztinnen und Studienärzten soll eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tebentafusp wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Tebentafusp zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 vorgelegt.

Die pivotale Studie IMCgp100-202 ist eine noch laufende, randomisierte, multizentrische, kontrollierte, unverblindete Phase-II-Studie in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) verglichen wurde.

Die Studie wurde ab Oktober 2017 in 58 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien, Ukraine und Russland) durchgeführt.

Die insgesamt 378 eingeschlossenen HLA-A\*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem uvealen Melanom wurden stratifiziert nach LDH-Status und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Sie haben in der Behandlungsphase entweder wöchentlich Tebentafusp oder alle drei Wochen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) erhalten.

Neben dem primären Studienendpunkt Gesamtüberleben wurden Daten zur Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse des präspezifizierten primären Datenschnittes vom 13. Oktober 2020 und zusätzlich für das Gesamtüberleben einen Datenschnitt vom 3. Juli 2023, in dem die Patientinnen und Patienten mindestens 36 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der präspezifizierte Datenschnitt vom 13. Oktober 2020 wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

In der Studie IMCgp100-202 ist das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Stratifizierungsmerkmal LDH ( $\leq$  ULN vs.  $>$  ULN;  $p = 0,04$ ). Für die Subgruppe LDH  $\leq$  ULN zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp. Für die Subgruppe LDH  $>$  ULN ist kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden. Dieses Ergebnis der Subgruppenanalyse zum Merkmal LDH wird als relevant erachtet, führt jedoch in der vorliegenden Bewertung in der Gesamtbewertung nicht zu entsprechend differenzierten Aussagen bei der Quantifizierung des Zusatznutzens.

### Morbidität

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie IMCgp100-202 mittels des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

In der Studie lagen die Rücklaufquoten im Vergleichsarm bereits zu Baseline unter 70 %. Zudem betrug der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mehr als 15 %. Die vorgelegten Ergebnisse sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet und werden nicht herangezogen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Die Ergebnisse des Fragebogens wurden aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten nicht herangezogen.

### Lebensqualität



### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMCgp100-202 mittels der Funktionsskalen und der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten im Vergleichsarm bereits zu Baseline unter 70 % lagen und der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mehr als 15 % betrug.

### Nebenwirkungen

Die Nachbeobachtung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 90 Tage nach Behandlungsende.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)*

In der Studie IMCgp100-202 traten bei allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und bei 95% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein unerwünschtes Ereignis auf.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Tebentafusp.

#### *Spezifische UE*

Im Detail ergab sich für Tebentafusp ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab hinsichtlich des spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs).

Demgegenüber zeigte sich für Tebentafusp ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab hinsichtlich der spezifischen UE Hautreaktionen, schwere Hautreaktionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, Kopfschmerzen, Parästhesie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Gefäßerkrankungen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Nachteil von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab festzustellen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Tebentafusp zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom liegen Ergebnisse aus der Studie IMCgp100-202 zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Tebentafusp im Vergleich zu Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) liegen aufgrund geringer Rücklaufquoten und deutlicher Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen keine bewertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor. Aussagen zur Morbidität und zur

Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) ein statistisch signifikanter Nachteil für Tebentafusp festzustellen. Im Detail überwiegen bei den spezifischen Nebenwirkungen nachteilige Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen ist daher insgesamt ein Nachteil für Tebentafusp festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben in einer fortgeschrittenen palliativen Behandlungssituation kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nachteil bei den Nebenwirkungen in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzen nicht rechtfertigt.

Im Ergebnis wird für Tebentafusp zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die noch laufende, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-II-Studie IMCgp100-202 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

In der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Diesen Endpunktkategorien wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tebentafusp aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der noch laufenden, randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie IMCgp100-202 vor, in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Die vorgelegten Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich waren.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) ein statistisch signifikanter Nachteil für Tebentafusp festzustellen. Im Detail überwiegen bei den spezifischen Nebenwirkungen ebenfalls nachteilige Effekte.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben in einer fortgeschrittenen palliativen Behandlungssituation kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nachteil bei den Nebenwirkungen in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzen nicht rechtfertigt.

Der G-BA stellt für HLA-A\*02:01-positive Erwachsene mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) fest.

Die Aussagekraft wird als Anhaltspunkt eingestuft.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die mit methodischen Unsicherheiten behaftet sind. Unsicherheiten entstehen dadurch, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich erstdiagnostizierte Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom berücksichtigt wohingegen bereits erkrankte Personen, deren Tumor später metastasiert ist, nicht in die Berechnung eingehen. Weitere Unsicherheiten bestehen bei der Berechnung des Anteils an metastasierten Patientinnen und Patienten aufgrund der nicht nachvollziehbaren Spanne aus den Quellen und hinsichtlich der Höhe des geschätzten Anteilswertes von inoperablen Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender hinreichender Belege zur Bestimmung des Anteilswertes.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kimmtrak (Wirkstoff: Tebentafusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tebentafusp soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Dies hat zum Ziel, die sofortige Diagnose und Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Mit Kimmtrak behandelte Patientinnen und Patienten müssen einen HLA-A\*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten Genotypisierungssassays nachgewiesen wurde.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Laut Fachinformation wird empfohlen die ersten drei Behandlungen mit Tebentafusp stationär zu verabreichen. In nachfolgenden Behandlungszyklen kann Tebentafusp im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndrom unmittelbar zur Verfügung steht.

Für die Kostenberechnung werden die Fallszenarien a) rein stationäre Anwendung und b) stationäre Anwendung bei den ersten drei Behandlungen und nachfolgend ambulante Behandlung betrachtet.

### Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tebentafusp	einmalig Tag 1 <sup>2</sup>	1	1,0	1,0
	einmalig Tag 8	1	1,0	1,0
	kontinuierlich ab Tag 15, 1 x alle 7 Tage	50,1	1,0	50,1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Dacarbazin	kontinuierlich, Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5,0	87,0
	kontinuierlich,	17,4	1,0	17,4

<sup>2</sup> KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus			
Ipilimumab	4 x 21-Tage-Zyklen	4,0	1,0	4,0
Lomustin	kontinuierlich <sup>4</sup> , 42-Tage-Zyklus	6,0	1,0	6,0 <sup>4</sup>
Nivolumab	kontinuierlich, 14-Tage-Zyklus	26,1	1,0	26,1
	kontinuierlich, 28-Tage-Zyklus	13,0	1,0	13,0

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>3</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tebentafusp	<u>Tag 1:</u> 20 µg <u>Tag 8:</u> 30 µg <u>ab Tag 15:</u> 68 µg	<u>Tag 1:</u> 20 µg <u>Tag 8:</u> 30 µg <u>ab Tag 15:</u> 68 µg	<u>Tag 1:</u> 1 x 0,1 mg <u>Tag 8:</u> 1 x 0,1 mg <u>ab Tag 15:</u> 1 x 0,1 mg	52,1	52,1 x 0,1 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dacarbazin	200 mg/m <sup>2</sup> = 382 mg – 250 mg/m <sup>2</sup> = 477,5 mg	382 mg – 477,5 mg	2 x 200 mg – 1 x 500 mg	87,0	174 x 200 mg – 87,0 x 500 mg

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	850 mg/m <sup>2</sup> = 1 623,5 mg	1 623,5 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg + 17,4 x 500 mg + 17,4 x 200 mg
Ipilimumab	3 mg/kg = 233,1 mg	233,1 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	4,0	4,0 x 200 mg + 4,0 x 50 mg
Lomustin <sup>4</sup>	70 mg/m <sup>2</sup> = 133,7mg – 100 mg/m <sup>2</sup> = 191 mg	133,7mg – 191 mg	4 x 40 mg	6,0	24,0 x 40 mg
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13,0	52,0 x 120 mg

#### Kosten:

##### Im stationären Bereich:

Tebentafusp erfüllt gemäß Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 die Kriterien der NUB-Vereinbarung, weshalb für die stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel ein krankenhausspezifisches Entgelt zwischen den Vertragsparteien auf örtlicher Ebene mit dem jeweiligen Krankenhaus verhandelt wird, das nicht konkret bezifferbar ist. Die tatsächlich anfallenden Kosten können daher krankenhausspezifisch variieren. Als Näherung wird für die Kostenberechnung der stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel der Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp	1 IFK	10 000,00 €	1 900 €	11 900 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat				

##### Im ambulanten Bereich:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar. #

<sup>4</sup> Die kumulative Gesamtdosis soll 1.000 mg Lomustin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche nicht erreichen, da die Gefahr einer Lungenfibrose besteht.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp 0,1 mg	1 IFK	12 314,66 €	2,00 €	700,00 €	11 612,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin 200 mg	10 PII	348,37 €	2,00 €	42,66 €	303,71 €
Dacarbazin 500 mg	1 PIF	95,58 €	2,00 €	10,67 €	82,91 €
Dacarbazin 1 000 mg	1 PIF	179,86 €	2,00 €	21,33 €	156,53 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	13 783,97 €	2,00 €	783,91 €	12 998,06 €
Ipilimumab 200 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	195,98 €	3 291,25 €
Lomustin 40 mg	20 HKP	748,40 €	2,00 €	100,55 €	645,85 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) assoziierten Hypotonie ist dem Patienten gegebenenfalls vor Beginn der Tebentafusp-Infusion intravenös Flüssigkeit zu verabreichen. Im Rahmen der stationären Behandlung sind die Kosten für die Prämedikation in der Fallpauschale enthalten. Die im Rahmen der ambulanten Behandlung anfallenden zusätzlichen Kosten für die Prämedikation können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben bezüglich der Prämedikation nicht genau beziffert werden.

## Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.



Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 1. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tebentafusp beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tebentafusp beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.04.2024; 30.04.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des  
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Tebentafusp (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen  
Euro-Grenze: Uveales Melanom, HLA-A\*02:01-positiv)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen,  
die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009  
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses  
vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 11.07.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Tebentafusp in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 18.11.2022 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tebentafusp wie folgt ergänzt:

## **Tebentafusp**

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT 23.07.2024 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):**

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Dacarbazin,
- Ipilimumab,
- Lomustin,
- Nivolumab,
- Pembrolizumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

---

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-128) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) und im Detail Nachteile in spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Studie IMCgp100-202: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab)

Studiendesign: offene, randomisierte, multizentrische kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 13. Oktober 2020

### Mortalität

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>	252	21,7 [18,6; 28,6] 87 (34,5)	126	16,0 [9,7; 18,4] 63 (50,0)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
					0,51 [0,37; 0,71]; < 0,001 AD = 5,7 Monate
Subgruppen nach Laktat-Dehydrogenase (LDH) <sup>c</sup>					
LDH ≤ ULN	162	28,6 [22,2; k. A.] 28 (17,3)	80	18,4 [16,0; 21,4] 29 (36,3)	0,35 [0,21; 0,60] < 0,001 AD = 10,2 Monate
LDH > ULN	90	9,1 [7,0; 11,1] 59 (65,6)	46	6,7 [3,6; 8,3] 34 (73,9)	0,70 [0,46; 1,09] 0,105

## Morbidität

<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>	
	Keine geeigneten Daten
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>	
	Keine geeigneten Daten

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	
	Keine geeigneten Daten

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>d</sup></b>					
	245	k. A. 245 (100)	111	k. A. 105 (94,6)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>d</sup></b>					
	245	k. A. 68 (27,8)	111	k. A. 24 (21,6)	1,35 [0,84; 2,15]; 0,21
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>d</sup></b>					
	245	k. A. 132 (53,9)	111	k. A. 38 (34,2)	2,01 [1,40; 2,88]; < 0,01
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	245	k. A. 8 (3,3)	111	k. A. 7 (6,3)	0,45 [0,16; 1,24]; 0,12
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Zytokin-Freisetzungssyndrom	Keine geeigneten Daten				
Hautreaktionen <sup>e</sup>	245	k. A. 229 (93,5)	111	k. A. 51 (45,9)	6,26 [4,56; 8,6]; < 0,01
schwere Hautreaktionen <sup>e</sup>	245	k. A. 49 (20,0)	111	k. A. 0 (0)	k. A. <sup>f</sup>
immunvermittelte UEs	Endpunkt nicht operationalisiert				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	245	k. A. 194 (79,2)	111	k. A. 66 (59,5)	1,68 [1,27; 2,23]; < 0,01



Augenerkrankungen (SOC, UEs)	245	k. A. 79 (32,2)	111	k. A. 15 (13,5)	2,54 [1,46; 4,41]; < 0,01
Kopfschmerzen (PT, UEs)	245	k. A. 75 (30,6)	111	k. A. 11 (9,9)	3,22 [1,71; 6,06]; < 0,01
Parästhesie (PT, UEs)	245	k. A. 27 (11,0)	111	k. A. 1 (0,9)	12,3 [1,67; 90,53]; 0,01
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	245	k. A. 4 (1,6)	111	k. A. 6 (5,4)	0,27 [0,08; 0,96]; 0,04
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	245	k. A. 21 (8,6)	111	k. A. 2 (1,8)	4,76 [1,12; 20,31]; 0,04
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)	245	k. A. 28 (11,4)	111	k. A. 3 (2,7)	3,97 [1,2; 13,08]; 0,02
<p>a Gesamtüberleben: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach LDH-Status; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell, keine Angabe zur Stratifizierung und Berechnung des p-Wertes</p> <p>b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c ULN = 250 U/L; Daten (Datenschnitt 13.10.2020) aus der Dossierbewertung des G-BA (vom 1.8.2022) zum Verfahren D-768 Tebentafusp</p> <p>d ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ erhoben wurden</p> <p>e operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“</p> <p>f Der pU legt keine Informationen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; LDH = Lactat-Dehydrogenase; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; ULN = upper limit of normal; vs. = versus</p>					

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

ca. 100 - 130 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kimmtrak (Wirkstoff: Tebentafusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tebentafusp soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom erfahrene Fachärztinnen und

Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Dies hat zum Ziel, die sofortige Diagnose und Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Mit Kimmtrak behandelte Patientinnen und Patienten müssen einen HLA-A\*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten Genotypisierungsassays nachgewiesen wurde.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tebentafusp	605 881,61 € - 619 990,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	4 694,71 € - 12 497,72 €
Ipilimumab	65 157,24 €
Lomustin	1 291,70 €
Nivolumab	75 915,32 € - 76 207,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Tebentafusp	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	52,1	4 100 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8700 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € – 2 600 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Tebentafusp**  
**(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze:**  
**Uveales Melanom, HLA-A\*02:01-positiv)**

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 11.07.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Tebentafusp in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 18.11.2022 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tebentafusp wie folgt ergänzt:

**Tebentafusp**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Dacarbazin,
- Ipilimumab,
- Lomustin,
- Nivolumab,
- Pembrolizumab

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓ ↓	Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) und im Detail Nachteile in spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie IMCgp100-202: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab)

Studiendesign: offene, randomisierte, multizentrische kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 13. Oktober 2020

Mortalität

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention versus Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	252	21,7 [18,6; 28,6] 87 (34,5)	126	16,0 [9,7; 18,4] 63 (50,0)	0,51 [0,37; 0,71]; < 0,001 AD = 5,7 Monate

Subgruppen nach Laktat-Dehydrogenase (LDH)<sup>c</sup>

LDH ≤ ULN	162	28,6 [22,2; k. A.] 28 (17,3)	80	18,4 [16,0; 21,4] 29 (36,3)	0,35 [0,21; 0,60]; < 0,001 AD = 10,2 Monate
LDH > ULN	90	9,1 [7,0; 11,1] 59 (65,6)	46	6,7 [3,6; 8,3] 34 (73,9)	0,70 [0,46; 1,09]; 0,105

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Keine geeigneten Daten

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Keine geeigneten Daten

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-128), sofern nicht anders indiziert.



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### EORTC QLQ-C30

Keine geeigneten Daten

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) <sup>d</sup>					
	245	k. A. 245 (100)	111	k. A. 105 (94,6)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>d</sup>					
	245	k. A. 68 (27,8)	111	k. A. 24 (21,6)	1,35 [0,84; 2,15]; 0,21
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) <sup>d</sup>					
	245	k. A. 132 (53,9)	111	k. A. 38 (34,2)	2,01 [1,40; 2,88]; < 0,01
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	245	k. A. 8 (3,3)	111	k. A. 7 (6,3)	0,45 [0,16; 1,24]; 0,12
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Zytokin-Freisetzungssyndrom	Keine geeigneten Daten				
Hautreaktionen <sup>e</sup>	245	k. A. 229 (93,5)	111	k. A. 51 (45,9)	6,26 [4,56; 8,6]; < 0,01
schwere Hautreaktionen <sup>e</sup>	245	k. A. 49 (20,0)	111	k. A. 0 (0)	k. A. <sup>f</sup>
immunvermittelte UEs					
Endpunkt nicht operationalisiert					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	245	k. A. 194 (79,2)	111	k. A. 66 (59,5)	1,68 [1,27; 2,23]; < 0,01
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	245	k. A. 79 (32,2)	111	k. A. 15 (13,5)	2,54 [1,46; 4,41]; < 0,01
Kopfschmerzen (PT, UEs)	245	k. A. 75 (30,6)	111	k. A. 11 (9,9)	3,22 [1,71; 6,06]; < 0,01
Parästhesie (PT, UEs)	245	k. A. 27 (11,0)	111	k. A. 1 (0,9)	12,3 [1,67; 90,53]; 0,01
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	245	k. A. 4 (1,6)	111	k. A. 6 (5,4)	0,27 [0,08; 0,96]; 0,04





Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	245	k. A. 21 (8,6)	111	k. A. 2 (1,8)	4,76 [1,12; 20,31]; 0,04
Gefäßkrankungen (SOC, schwere UEs)	245	k. A. 28 (11,4)	111	k. A. 3 (2,7)	3,97 [1,2; 13,08]; 0,02

- a Gesamtüberleben: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach LDH-Status; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell, keine Angabe zur Stratifizierung und Berechnung des p-Wertes
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c ULN = 250 U/L; Daten (Datenschnitt 13. Oktober 2020) aus der Dossierbewertung des G-BA (vom 1. August 2022) zum Verfahren D-768 Tebentafusp
- d ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ erhoben wurden
- e operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“
- f Der pU legt keine Informationen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen.

#### Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; LDH = Lactat-Dehydrogenase; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; ULN = upper limit of normal; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealem Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

circa 100 bis 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kimmtrak (Wirkstoff: Tebentafusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tebentafusp soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Dies hat zum Ziel, die sofortige Diagnose und Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Mit Kimmtrak behandelte Patientinnen und Patienten müssen einen HLA-A\*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten Genotypisierungssassays nachgewiesen wurde.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealem Melanom und die HLA(humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tebentafusp	605 881,61 € – 619 990,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	4 694,71 € – 12 497,72 €
Ipilimumab	65 157,24 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Lomustin	1 291,70 €
Nivolumab	75 915,32 € – 76 207,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tebentafusp	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	52,1	4 100 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € – 2 600 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Tebentafusp eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Uveales Melanom, HLA-A\*02:01-positiv)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tebentafusp
- **Handelsname:** Kimmtrak
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Immunocore Ireland Ltd.
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-995)

### Modul 1

(PDF 521,45 kB)

### Modul 2

(PDF 594,41 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,18 MB)

### Modul 4A

(PDF 15,88 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 239,63 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1022/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tebentafusp (Kimmtrak)

KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

### Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiv sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tebentafusp als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
  - Dacarbazin,
  - Ipilimumab,
  - Lomustin,
  - Nivolumab,
  - Pembrolizumab

Stand der Information: Januar 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,33 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 156,15 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
  - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tebentafusp - 2023-12-01-D-995*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Uveales Melanom, HLA-A\*02:01-positiv) - Gi

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tebentafusp**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Immunocore Ireland Ltd.	22.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2024
DGHO	23.03.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Immunocore Ireland Ltd.						
Fr. Dr. Schwitwalla	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Reynes-Cichon	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Fuhr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Goertz	ja	ja	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO						
Fr. Prof. Dr. Hassel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Immunocore Ireland Ltd.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Tebentafusp/KIMMTRAK®
Stellungnahme von	<i>Immunocore Ireland Ltd.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Folgetherapien nach der randomisierten Studienphase .....	53
Tabelle 2: Häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	64
Tabelle 3: Subgruppenanalysen der hinzugekommenen häufigen UE, getrennt nach SOC und PT (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	89
Tabelle 4: UESI Hautreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	94
Tabelle 5: Subgruppenanalysen UESI Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	97
Tabelle 6: Subgruppenanalysen schwere UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	104

### Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für PT Lymphopenie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für PT Tachykardie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PT Dyspepsie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PT Bauch aufgetrieben (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für PT gastroösophageale Refluxerkrankung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PT Grippe ähnliche Erkrankung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für PT Leberschmerzen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PT Nasopharyngitis (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	73
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PT Harnwegsinfektion (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	74
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für PT Gewicht erniedrigt (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für PT Kreatinin im Blut erhöht (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	75
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für PT Amylase erhöht (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	75
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	76
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für PT Transaminasen erhöht (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	76

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hypomagnesiämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	77
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hypokaliämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	77
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hyperkaliämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	78
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hypalbuminämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	78
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für PT Myalgie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	79
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für PT Schmerz in einer Extremität (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	79
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für PT Muskelspasmen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	80
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für PT Flankenschmerz (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	80
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für PT Geschmacksstörung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	81
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für PT Schlaflosigkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	81
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für PT Angst (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	82
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für PT Schmerzen im Oropharynx (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	82
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für PT Nasenverstopfung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	83
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hauthypopigmentierung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	83
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für PT Alopezie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	84
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hauthyperpigmentierung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	84
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für PT Ausschlag mit Juckreiz (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	85
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für PT nächtliche Schweißausbrüche (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	85
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für PT Hyperhidrosis (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	86
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für PT erythematöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	86
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	87
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	87
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	88
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	88
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Hautreaktion (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	95

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Schwere Hautreaktion (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	96
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Schwerwiegende Hautreaktion (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	96
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Hautreaktion, Subgruppe LDH in der Ausprägung LDH ≤ ULN (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	101
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Hautreaktion, Subgruppe LDH in der Ausprägung LDH > ULN (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	102
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Hautreaktion, Subgruppe Vorauswahl der Chemotherapie in der Ausprägung Dacarbazin (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	102
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Hautreaktion, Subgruppe Vorauswahl der Chemotherapie in der Ausprägung Pembrolizumab (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	103
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für UESI Hautreaktion Vorauswahl der Chemotherapie Ipi-limumab (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020) .....	103

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunocore Ireland Ltd. (im Folgenden Immunocore) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01. März 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Tebentafusp (KIMMTRAK®) als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.</p> <p>Immunocore stimmt mit der Einstufung des IQWiG darin überein, dass zur Behandlung von HLA -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> für Tebentafusp als Monotherapie vorliegt.</p> <p>Diese Einstufung beruht auf dem <b>Zusatznutzen einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens</b> bei einem guten Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil mit vorhersehbaren, kontrollierbaren und vorwiegend vorübergehenden Nebenwirkungen.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt 13.10.2020), auf denen die Ableitung des Zusatznutzens basiert, noch einmal zusammengefasst:</p> <p>Der große Vorteil von Tebentafusp zeigt sich darin, dass der Wirkstoff das Mortalitätsrisiko gegenüber der Vergleichstherapie nach ärztlicher</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Maßgabe um 49% reduziert (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,51 [0,37; 0,71]; <math>p &lt; 0,0001</math>) Somit stellt Tebentafusp einen neuen Therapiestandard dar, der eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen bietet.</p> <p>Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben und ist somit der relevanteste im Rahmen einer klinischen Studie erhobene Maßstab zum Patientennutzen.</p> <p>Die in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) waren erwartbar und sind größtenteils durch den spezifischen Wirkmechanismus von Tebentafusp begründet. Sie stehen in direktem Zusammenhang mit der T-Zell-Rezeptor vermittelten Reaktion von T-Zellen auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut bspw. durch die mit der Aktivierung von T-Zellen verbundenen Produktion von Zytokinen. Die (schweren) UEs traten primär zu Behandlungsbeginn, im Zuge der ersten drei Gaben von Tebentafusp auf. Im Allgemeinen nahm neben der Häufigkeit auch der Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab. Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag waren die häufigsten mit</p>	

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tebentafusp in Zusammenhang stehenden schwerwiegenden UEs (SUEs).</p> <p>Aufgrund der Vorhersehbarkeit und der bekannten Ursache waren die Nebenwirkungen von Tebentafusp bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar. Dies führte zu einer sehr geringen Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von UEs, der unter Tebentafusp bei 3,3 % und unter der Abbruchquote der Vergleichstherapie mit 6,3 % lag. Insgesamt zeigte sich ein gut zu bewältigendes Sicherheitsprofil von Tebentafusp (Hassel et al., 2023b). Informationen zur Überwachung und Behandlung von UEs liegen in der Fachinformation zu Tebentafusp und in einer Leitlinie für die klinische Praxis vor (Immunocore Ireland Limited, 2022; Hassel et al., 2023a).</p> <p>Aus der Gesamtschau der Ergebnisse zu den untersuchten Endpunkten ergibt sich, analog zur Einschätzung des IQWiG, ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Tebentafusp als Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunocore möchte zu folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Ergänzende Angaben zu den Folgetherapien</b></li><li><b>2. Spezifikationen zum Datenschnitt Juni 2023</b></li><li><b>3. Nachreichung der Analysen zu den häufigen SOC und PT (<math>\geq 10</math> Patienten in einem Studienarm)</b></li><li><b>4. Ergänzende Analysen zu dem Endpunkt Hautreaktionen (UESI)</b></li><li><b>5. Analyse schwere Hautreaktionen, inkl. Subgruppenanalyse (operationalisiert über die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, schwere UE)</b></li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.34 (S. 44)	<p><b>1. Ergänzende Angaben zu den Folgetherapien</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>Der pU legt weder Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten insgesamt eine Folgetherapie erhalten haben, noch liegen Angaben getrennt nach Wirkstoffen, insbesondere keine Angaben zur Art der Chemotherapie, vor.</i></p> <p><u>Position von Immunocore:</u> Zum Datenschnitt Juni 2023 hatten insgesamt 59 % der Patienten im Tebentafusp-Arm und 58 % der Patienten im Kontrollarm eine nachfolgende systemische Therapie erhalten (Hassel et al., 2023b). Eine Übersicht aller nachfolgenden Therapien findet sich in der folgenden Tabelle 1 (Hassel et al., 2023c). Die Patienten konnten nach Absetzen der Studienmedikation unterschiedliche und auch mehrere Anti-Tumor-Therapien erhalten. Dabei stellt die Immuntherapie mit 131 von 148 Patienten (Tebentafusp-Arm) bzw. 58 von 73 Patienten (Kontrollarm) mit Folgetherapie die häufigste Behandlungsform dar. Die Chemotherapie wird dagegen auch bei der Folgetherapie in weitaus geringerem Maße in Erwägung</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>gezogen (44 von 148 im Tebentafusp-Arm), bzw. 18 von 73 im Kontrollarm).</p> <p>Tabelle 1: Folgetherapien nach der randomisierten Studienphase</p> <table border="1" data-bbox="291 710 1171 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 710 719 922">Therapiekategorie</th> <th data-bbox="719 710 922 922">Tebentafusp N=252 n (%)</th> <th data-bbox="922 710 1171 922">Therapie nach ärztlicher Maßgabe, N=126 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 922 719 975">Jegliche systemische Therapie</td> <td data-bbox="719 922 922 975">148 (59)</td> <td data-bbox="922 922 1171 975">73 (58)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 975 719 1027">• Chemotherapie</td> <td data-bbox="719 975 922 1027">44 (18)</td> <td data-bbox="922 975 1171 1027">18 (14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1027 719 1090">• Immuntherapie</td> <td data-bbox="719 1027 922 1090">131 (52)</td> <td data-bbox="922 1027 1171 1090">58 (46)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1090 719 1187">○ Anti-CTLA4- Monotherapie</td> <td data-bbox="719 1090 922 1187">16 (6)</td> <td data-bbox="922 1090 1171 1187">9 (7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1187 719 1284">○ Anti-PD(L)1- Monotherapie</td> <td data-bbox="719 1187 922 1284">62 (25)</td> <td data-bbox="922 1187 1171 1284">21 (17)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1284 719 1347">○ Anti-PD(L)1+anti-CTLA4</td> <td data-bbox="719 1284 922 1347">72 (29)</td> <td data-bbox="922 1284 1171 1347">20 (16)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1347 719 1394">○ Anti-PD1/Andere<sup>1</sup></td> <td data-bbox="719 1347 922 1394">1 (0)</td> <td data-bbox="922 1347 1171 1394">2 (2)</td> </tr> </tbody> </table>	Therapiekategorie	Tebentafusp N=252 n (%)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe, N=126 n (%)	Jegliche systemische Therapie	148 (59)	73 (58)	• Chemotherapie	44 (18)	18 (14)	• Immuntherapie	131 (52)	58 (46)	○ Anti-CTLA4- Monotherapie	16 (6)	9 (7)	○ Anti-PD(L)1- Monotherapie	62 (25)	21 (17)	○ Anti-PD(L)1+anti-CTLA4	72 (29)	20 (16)	○ Anti-PD1/Andere <sup>1</sup>	1 (0)	2 (2)	
Therapiekategorie	Tebentafusp N=252 n (%)	Therapie nach ärztlicher Maßgabe, N=126 n (%)																								
Jegliche systemische Therapie	148 (59)	73 (58)																								
• Chemotherapie	44 (18)	18 (14)																								
• Immuntherapie	131 (52)	58 (46)																								
○ Anti-CTLA4- Monotherapie	16 (6)	9 (7)																								
○ Anti-PD(L)1- Monotherapie	62 (25)	21 (17)																								
○ Anti-PD(L)1+anti-CTLA4	72 (29)	20 (16)																								
○ Anti-PD1/Andere <sup>1</sup>	1 (0)	2 (2)																								

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 533 719 584">○ Andere Immuntherapien</td> <td data-bbox="719 533 920 584">16 (6)</td> <td data-bbox="920 533 1167 584">25 (20)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 584 719 639">- Tebentafusp</td> <td data-bbox="719 584 920 639">0 (0)</td> <td data-bbox="920 584 1167 639">24 (19)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 639 719 695">- Andere<sup>1</sup></td> <td data-bbox="719 639 920 695">16 (6)</td> <td data-bbox="920 639 1167 695">2 (2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 695 719 751">● Zielgerichtete Therapien</td> <td data-bbox="719 695 920 751">20 (8)</td> <td data-bbox="920 695 1167 751">14 (11)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 751 719 855">● Andere systemische Therapien</td> <td data-bbox="719 751 920 855">4 (2)</td> <td data-bbox="920 751 1167 855">2 (2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 855 719 911">Radiotherapie</td> <td data-bbox="719 855 920 911">35 (14)</td> <td data-bbox="920 855 1167 911">23 (18)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 911 719 999">Lokale Therapien (außer Radiotherapie)</td> <td data-bbox="719 911 920 999">27 (11)</td> <td data-bbox="920 911 1167 999">22 (18)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 999 719 1054">Chirurgische Eingriffe</td> <td data-bbox="719 999 920 1054">1 (0)</td> <td data-bbox="920 999 1167 1054">1 (1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1054 719 1110">Andere Therapien</td> <td data-bbox="719 1054 920 1110">4 (2)</td> <td data-bbox="920 1054 1167 1110">1 (1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1110 1167 1310"> <sup>1</sup>Andere Therapien umfassen alle anderen Therapeutika, antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, CAR-T-Zellen, CDX-1140, antineoplastische Prüfmedikamente, M6223, Relatlimab, Talimogen laherparovec, Tiragolumab             CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, PD(L)1: Programmed death (ligand) 1, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis         </td> </tr> </table>	○ Andere Immuntherapien	16 (6)	25 (20)	- Tebentafusp	0 (0)	24 (19)	- Andere <sup>1</sup>	16 (6)	2 (2)	● Zielgerichtete Therapien	20 (8)	14 (11)	● Andere systemische Therapien	4 (2)	2 (2)	Radiotherapie	35 (14)	23 (18)	Lokale Therapien (außer Radiotherapie)	27 (11)	22 (18)	Chirurgische Eingriffe	1 (0)	1 (1)	Andere Therapien	4 (2)	1 (1)	<sup>1</sup> Andere Therapien umfassen alle anderen Therapeutika, antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, CAR-T-Zellen, CDX-1140, antineoplastische Prüfmedikamente, M6223, Relatlimab, Talimogen laherparovec, Tiragolumab  CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, PD(L)1: Programmed death (ligand) 1, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis			
○ Andere Immuntherapien	16 (6)	25 (20)																														
- Tebentafusp	0 (0)	24 (19)																														
- Andere <sup>1</sup>	16 (6)	2 (2)																														
● Zielgerichtete Therapien	20 (8)	14 (11)																														
● Andere systemische Therapien	4 (2)	2 (2)																														
Radiotherapie	35 (14)	23 (18)																														
Lokale Therapien (außer Radiotherapie)	27 (11)	22 (18)																														
Chirurgische Eingriffe	1 (0)	1 (1)																														
Andere Therapien	4 (2)	1 (1)																														
<sup>1</sup> Andere Therapien umfassen alle anderen Therapeutika, antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, CAR-T-Zellen, CDX-1140, antineoplastische Prüfmedikamente, M6223, Relatlimab, Talimogen laherparovec, Tiragolumab  CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, PD(L)1: Programmed death (ligand) 1, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis																																

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen der Chemofolgetherapie wurden folgende Wirkstoffe verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Carboplatin</li><li>• Cisplatin</li><li>• Cyclophosphamid</li><li>• Dacarbazin</li><li>• Docetaxel</li><li>• Etoposid</li><li>• Fotemustin</li><li>• Gemcitabin</li><li>• Paclitaxel</li><li>• Temozolomid</li><li>• Treosulfan</li><li>• Vinblastin</li><li>• Chemotherapie (Wirkstoff unbekannt)</li></ul>	

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.25 (S. 35)	<p><b>2. Spezifikationen zum Datenschnitt Juni 2023</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u>  <i>Der Datenschnitt Juni 2023 ist Grundlage der Publikation Hassel 2023 [7]. Ein exaktes Datum liegt nicht vor, gemäß Hassel 2023 erfolgte der Datenbankschluss am 03.07.2023.            (...)            Nach der Primäranalyse und mit Änderung des Protokolls (Version 6 vom 11.06.2021) war ein Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp erlaubt. Ein solcher Behandlungswechsel erfolgte gemäß Angaben des pU bei 16 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms (12,7 %). Gemäß Hassel 2023 [7] haben zum Datenschnitt Juni 2023 insgesamt 24 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm (19,0 %) eine Folgetherapie mit Tebentafusp erhalten.</i></p> <p><u>Position von Immunocore:</u>            Immunocore möchte aus Gründen der Vollständigkeit das exakte Datum des Datenschnitts von Juni 2023 und die tatsächliche Anzahl der Cross-over Patienten spezifizieren. Der in der Publikation von Hassel et al. 2023 genannte Datenbankschluss am 03.07.2023 ist das korrekte Datum für den Datenschnitt (Hassel et al., 2023b).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse des präspezifizierten primären Datenschnittes vom 13. Oktober 2020 und zusätzlich für das Gesamtüberleben einen Datenschnitt vom 3. Juli 2023, in dem die Patientinnen und Patienten mindestens 36 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der präspezifizierte Datenschnitt vom 13. Oktober 2020 wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>



Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach dem Primärdatenschnitt nach 12 Monaten (Oktober 2020) hatten alle Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit zu einer Tebentafusp-Therapie zu wechseln, wenn sie die im Protokoll dazu ausgeführten Kriterien erfüllten. 16 Patienten haben von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht, 2 davon waren zuvor mit Ipilimumab und 14 mit Pembrolizumab behandelt worden. Diese Patienten gingen entsprechend dem Studienprotokoll als Crossover-Patienten in die Analyse ein (Hassel et al., 2023b; Hassel et al., 2023c).</p> <p>Nach Ende der randomisierten Behandlungsphase wurden weitere 8 Patienten (alle zuvor mit Pembrolizumab behandelt) mit Tebentafusp weiterbehandelt. Diese Patienten erfüllten die Protokollkriterien für Crossover-Patienten nicht. Insgesamt haben so 24 Patienten aus dem Vergleichsarm während der 36-monatigen Beobachtungszeit eine Anschlusstherapie mit Tebentafusp erhalten (Hassel et al., 2023c).</p>	
I.38 (S. 48)	<p><b>3. Nachreichung der Analysen zu den häufigen SOC und PT (≥ 10 Patienten in einem Studienarm)</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>Der pU legt im Dossier häufige UEs vor, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftreten sind. Damit liegen nicht für alle UEs entsprechend der</i></p>	

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Modulvorlagen (≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) Ergebnisse vor. Die naiven Ereignisanteile für die fehlenden UEs (n = 39 häufige bevorzugte Begriffe [PT] oder Systemorganklassen [SOC], siehe I Anhang D) wurden dem Studienbericht entnommen. Aufgrund der bei diesen UEs fehlenden Effektschätzungen und p-Werten ist die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der in der Studie aufgetretenen UEs nicht vollständig möglich (siehe hierzu Abschnitt I 5.2).</i></p> <p><u>Position von Immunocore:</u></p> <p>Immunocore stellt an dieser Stelle die vollständigen häufigen UE nach SOC und PT in Tabelle 2 dar. Es zeigten sich zusätzliche signifikante Ergebnisse bei einer SOC und drei PT. Die Subgruppenanalysen für diese vier Endpunkte werden in Tabelle 3 gezeigt. Die Kaplan-Meier Kurven der zusätzlichen SOC und PT werden in Abbildung 1 bis Abbildung 40 dargestellt.</p>	
I.39 (S. 49)	<p><b>4. Ergänzende Analysen zu dem Endpunkt Hautreaktionen (UESI)</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>Die Definition und Weiterentwicklung einer Liste von PTs zur vollständigen Erfassung von Hautreaktionen ist sinnvoll. Darüber</i></p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Nachbeobachtung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 90 Tage nach Behandlungsende.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)</p>

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>hinaus erscheint es sinnvoll, dass dabei nicht nur PTs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, sondern auch anderer SOCs einbezogen werden. Die vom pU vorgelegte Auswertung wird für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen. Dies ist maßgeblich dadurch begründet, dass gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wichtige und in der Studie IMCgp100-202 sehr häufige PTs aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die explizit als Symptome der Hautreaktionen bei Tebentafusp in der Fachinformation [9] benannt werden, fehlen. Hierzu gehören beispielsweise das PT Pruritus (69,0 % vs. 23,4 %) sowie das PT Erythem (24,5 % vs. 0,9 %). Es ist unklar, warum diese PTs nicht in der Liste enthalten sind. Davon unbenommen ist zusätzlich unklar, ob es sich bei den in Modul 4 A aufgeführten Begriffen in der finalen PT-Sammlung ausschließlich um PTs handelt, da die deutschen Begriffe teilweise nicht PTs gemäß MedDRA (Version 23.1) entsprechen.</i></p> <p><u>Position von Immunocore:</u> Immunocore hat die PT-Liste um die in der Fachinformation explizit genannten PTs erweitert. Außerdem wurden die PTs nun korrekt übersetzt. Der Endpunkt Hautreaktionen setzt sich aus folgenden PTs zusammen: <b>Aus dem SAP:</b> Blase, Dermatitis akneiform, Dermatitis allergisch,</p>	<p>In der Studie IMCgp100-202 traten bei allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und bei 95% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein unerwünschtes Ereignis auf.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</p> <p>Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Tebentafusp.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Im Detail ergab sich für Tebentafusp ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab hinsichtlich des spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs).</p> <p>Demgegenüber zeigte sich für Tebentafusp ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab hinsichtlich der spezifischen UE Hautreaktionen, schwere Hautreaktionen, Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts,</p>

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>           Dermatitis bullös, Dermatitis exfoliativa, Medikamentenausschlag, Ekzem, Palmar-plantares Erythroderma, Papeln, Psoriasis, Ausschlag, Erythematöser Hautausschlag, Makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Blasiger Hautausschlag, Hautabschürfung, Exfoliation der Haut, Urtikaria, Ausschlag generalisiert.  <b>Aus der Fachinformation hinzugefügt:</b> Pruritus, Erythem, Hautödem.         </p> <p>           Die Ergebnisse des Hauteffekts sind in Tabelle 4 enthalten. Bei den schwerwiegenden Hautreaktionen kam ein Patient mit Ereignis und bei schweren Hautreaktionen kamen vier Patienten mit Ereignis im Tebentafusp-Arm hinzu. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 41 bis Abbildung 43 dargestellt. Die Subgruppenanalysen sind in Tabelle 5 dargestellt. Es traten zwei mögliche Effektmodifikationen im Endpunkt Hautreaktionen auf (LDH und Vorauswahl der Chemotherapie). Die Effekte waren jeweils dem Hauteffekt gleichgerichtet, ein plausibler Zusammenhang zur Tebentafusp-Behandlung liegt nicht vor. Daher werden sie als nicht Fazit relevant eingestuft. Die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest sind in Abbildung 44 bis Abbildung 48 dargestellt.         </p>	<p>           Augenerkrankungen, Kopfschmerzen, Parästhesie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Gefäßerkrankungen.         </p> <p>           In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Nachteil von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab festzustellen.         </p>

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I.47 (S.57) &amp; I.48 (S.58)</p>	<p><b>5. Analyse schwere Hautreaktionen, inkl. Subgruppenanalyse (operationalisiert über die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, schwere UE)</b></p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> Für den Endpunkt schwere Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, schwere UEs) legt der pU keine Informationen zu Hazard Ratio (inklusive 95 %-Konfidenzintervall) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 7) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen.</p> <p>(...) Für den Endpunkt schwere Hautreaktionen legt der pU keine Ergebnisse zu Interaktionstests vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zu möglichen Effektmodifikationen getroffen werden.</p> <p><u>Position von Immunocore:</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf die Berechnung eines Hazard Ratios wurde verzichtet, wenn es in einem Arm keine Ereignisse gab. Zwar lassen sich auch für diesen Fall Schätzer für das Hazard Ratio angeben, diese erscheinen jedoch wenig sinnvoll. Aus diesem Grund wurden in solchen Fällen nur die Schätzer für die Risikodifferenz, das Relative Risiko sowie das Odds Ratio angegeben. Zwar sind auch diese (insbesondere die beiden letzteren) mit Vorsicht zu interpretieren; es gibt mit der Nullzellenkorrektur jedoch eine etablierte Berechnungsgrundlage.</p> <p>Im Dossier wurde das Relative Risiko für den Datenschnitt zum Juni 2023 dargestellt. Zum früheren Datenschnitt (primäre Analyse, Oktober 2020) wurde ebenso bei 20% der Patienten, die mit Tebentafusp behandelt worden waren, und bei keinem der Patienten, die mit der Vergleichstherapie behandelt wurden, ein Ereignis berichtet (RR [95%-KI]: 45,07 [2,81; 724,21]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Dass innerhalb der über zwei Jahren zwischen den beiden Datenschnitten bei keinem weiteren Patienten eine schwere Hautreaktion dokumentiert wurde, spricht für das kontrollierbare und vorwiegend vorübergehenden Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Immunocore stellt die Subgruppenanalysen (berechnet auf Basis des RR) in Tabelle 6 dar. Es traten keine möglichen Effektmodifikationen auf.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Hassel, J. C., Berking, C., Forschner, A., Gebhardt, C., Heinzerling, L., Meier, F., et al 2023a. Practical guidelines for the management of adverse events of the T cell engager bispecific tebentafusp. *Eur J Cancer*, 191, 112986.
2. Hassel, J. C., Piperno-Neumann, S., Rutkowski, P., Baurain, J. F., Schlaak, M., Butler, M. O., et al 2023b. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 389(24), 2256-66.
3. Hassel, J. C., Piperno-Neumann, S., Rutkowski, P., Baurain, J. F., Schlaak, M., Butler, M. O., et al 2023c. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*, 389(24), 2256-66.
4. Immunocore Ireland Limited. 2022. Fachinformation KIMMTRAK, Stand April 2022.

**Anhang:**

Tabelle 2: Häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt (vom Dossier abweichende Angaben in Fettdruck)	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert (signifikante Werte in Fettdruck)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63/245 (25,7)	15/111 (13,5)	1,82 [1,04; 3,21], <b>0,0372</b> 1,90 [1,14; 3,19], <b>0,0124</b>
PT Anämie	25/245 (10,2)	4/111 (3,6)	2,72 [0,94; 7,82], 0,0638 2,83 [1,01; 7,94], <b>0,0368</b>
<b>PT Lymphopenie</b>	24/245 (9,8)	3/111 (2,7)	3,21 [0,96; 10,70], 0,0580 3,62 [1,12; 11,79], <b>0,0176</b>
SOC Herzerkrankungen	37/245 (15,1)	8/111 (7,2)	1,99 [0,92; 4,30], 0,0792 2,10 [1,01; 4,35], <b>0,0395</b>
<b>PT Tachykardie</b>	24/245 (9,8)	3/111 (2,7)	3,55 [1,07; 11,82], <b>0,0388</b> 3,62 [1,12; 11,79], <b>0,0176</b>
<b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	14/245 (5,7)	5/111 (4,5)	1,03 [0,37; 2,89], 0,9476 1,27 [0,47; 3,44], 0,8009
SOC Endokrine Erkrankungen	5/245 (2,0)	23/111 (20,7)	0,07 [0,03; 0,18], <b>&lt;0,0001</b> 0,10 [0,04; 0,25], <b>&lt;0,0001</b>
PT Hypothyreose	3/245 (1,2)	12/111 (10,8)	0,08 [0,02; 0,29], <b>0,0001</b> 0,11 [0,03; 0,39], <b>&lt;0,0001</b>
PT Hyperthyroidismus	2/245 (0,8)	13/111 (11,7)	0,05 [0,01; 0,24], <b>0,0001</b> 0,07 [0,02; 0,30], <b>&lt;0,0001</b>
SOC Augenerkrankungen	79/245 (32,2)	15/111 (13,5)	2,54 [1,46; 4,41], <b>0,0010</b> 2,39 [1,44; 3,95], <b>0,0001</b>
PT Periorbitalödem	26/245 (10,6)	1/111 (0,9)	12,13 [1,65; 89,43], <b>0,0144</b> 11,78 [1,62; 85,72], <b>0,0008</b>
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194/245 (79,2)	66/111 (59,5)	1,68 [1,27; 2,23], <b>0,0003</b> 1,33 [1,13; 1,57], <b>0,0002</b>
PT Übelkeit	120/245 (49,0)	29/111 (26,1)	2,16 [1,44; 3,24], <b>0,0002</b> 1,88 [1,34; 2,63], <b>&lt;0,0001</b>
PT Erbrechen	73/245 (29,8)	10/111 (9,0)	3,59 [1,85; 6,95], <b>0,0001</b> 3,31 [1,78; 6,16], <b>&lt;0,0001</b>
PT Diarrhoe	61/245 (24,9)	22/111 (19,8)	1,06 [0,65; 1,74], 0,8084 1,26 [0,82; 1,94], 0,3442
PT Abdominalschmerz	60/245 (24,5)	17/111 (15,3)	1,49 [0,87; 2,56], 0,1463 1,60 [0,98; 2,61], 0,0531
PT Schmerzen Oberbauch	50/245 (20,4)	14/111 (12,6)	1,43 [0,79; 2,60], 0,2395 1,62 [0,94; 2,80], 0,1005
PT Obstipation	44/245 (18,0)	13/111 (11,7)	1,28 [0,69; 2,38], 0,4407 1,53 [0,86; 2,73], 0,1611
<b>PT Dyspepsie</b>	20/245 (8,2)	5/111 (4,5)	1,57 [0,58; 4,21], 0,3714 1,81 [0,70; 4,71], 0,2661
<b>PT Bauch aufgetrieben</b>	11/245 (4,5)	1/111 (0,9)	3,20 [0,40; 25,42], 0,2716 4,98 [0,65; 38,13], 0,1137



<b>Endpunkt</b> (vom Dossier abweichende Angaben in Fettdruck)	<b>Tebentafusp</b>	<b>Vergleichs- therapie</b>	<b>Tebentafusp vs. Vergleichstherapie</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</b> (signifikante Werte in Fettdruck)
<b>PT gastroösophageale Refluxerkrankung</b>	10/245 (4,1)	4/111 (3,6)	0,93 [0,29; 2,97], 0,8955 1,13 [0,36; 3,53], 1,0000
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231/245 (94,3)	56/111 (50,5)	5,27 [3,89; 7,15], <0,0001 1,87 [1,55; 2,25], <0,0001
PT Fieber	187/245 (76,3)	8/111 (7,2)	19,92 [9,79; 40,52], <0,0001 10,59 [5,41; 20,72], <0,0001
PT Ermüdung	125/245 (51,0)	39/111 (35,1)	1,55 [1,08; 2,23], 0,0166 1,45 [1,10; 1,92], 0,0059
PT Schüttelfrost	117/245 (47,8)	4/111 (3,6)	17,26 [6,37; 46,78], <0,0001 13,25 [5,02; 34,99], <0,0001
PT Ödem peripher	66/245 (26,9)	3/111 (2,7)	10,98 [3,45; 34,95], <0,0001 9,97 [3,20; 31,01], <0,0001
PT Asthenie	38/245 (15,5)	9/111 (8,1)	1,77 [0,85; 3,66], 0,1264 1,91 [0,96; 3,82], 0,0634
PT Gesichtssödem	25/245 (10,2)	2/111 (1,8)	5,82 [1,38; 24,58], 0,0166 5,66 [1,37; 23,49], 0,0043
<b>PT grippeähnliche Erkrankung</b>	18/245 (7,3)	2/111 (1,8)	3,68 [0,85; 15,93], 0,0809 4,08 [0,96; 17,27], 0,0446
<b>PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>	12/245 (4,9)	3/111 (2,7)	1,44 [0,40; 5,17], 0,5759 1,81 [0,52; 6,30], 0,4080
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	51/245 (20,8)	17/111 (15,3)	1,29 [0,74; 2,23], 0,3729 1,36 [0,82; 2,24], 0,2466
PT Hyperbilirubinämie	28/245 (11,4)	8/111 (7,2)	1,55 [0,70; 3,40], 0,2774 1,59 [0,75; 3,37], 0,2586
<b>PT Leberschmerzen</b>	15/245 (6,1)	4/111 (3,6)	1,49 [0,49; 4,52], 0,4798 1,70 [0,58; 5,00], 0,4476
SOC Erkrankungen des Immunsystems	55/245 (22,4)	0/111 (0,0)	NB 50,54 [3,15; 810,77], <0,0001
PT Zytokinefreisetzungssyndrom	51/245 (20,8)	0/111 (0,0)	NB 46,89 [2,92; 753,07], <0,0001
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75/245 (30,6)	23/111 (20,7)	1,20 [0,75; 1,92], 0,4543 1,48 [0,98; 2,23], 0,0557
<b>PT Nasopharyngitis</b>	20/245 (8,2)	1/111 (0,9)	6,83 [0,91; 51,14], 0,0614 9,06 [1,23; 66,67], 0,0061
<b>PT Harnwegsinfektion</b>	14/245 (5,7)	5/111 (4,5)	0,92 [0,33; 2,58], 0,8690 1,27 [0,47; 3,44], 0,8009
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34/245 (13,9)	8/111 (7,2)	1,49 [0,69; 3,24], 0,3126 1,93 [0,92; 4,02], 0,0777
SOC Untersuchungen	132/245 (53,9)	37/111 (33,3)	1,78 [1,23; 2,56], 0,0021 1,62 [1,21; 2,15], 0,0004
PT Aspartataminotransferase erhöht	56/245 (22,9)	11/111 (9,9)	2,21 [1,15; 4,22], 0,0169 2,31 [1,26; 4,23], 0,0034
PT Alaninaminotransferase erhöht	51/245 (20,8)	12/111 (10,8)	1,78 [0,95; 3,35], 0,0734 1,93 [1,07; 3,47], 0,0243

Endpunkt (vom Dossier abweichende Angaben in Fettdruck)	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert (signifikante Werte in Fettdruck)
PT Lipase erhöht	35/245 (14,3)	7/111 (6,3)	1,97 [0,87; 4,46], 0,1029 2,27 [1,04; 4,94], <b>0,0332</b>
<b>PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b>	23/245 (9,4)	3/111 (2,7)	3,12 [0,93; 10,44], 0,0649 3,47 [1,07; 11,33], <b>0,0269</b>
<b>PT Gewicht erniedrigt</b>	16/245 (6,5)	7/111 (6,3)	0,87 [0,36; 2,13], 0,7613 1,04 [0,44; 2,45], 1,0000
<b>PT Kreatinin im Blut erhöht</b>	14/245 (5,7)	3/111 (2,7)	1,92 [0,55; 6,68], 0,3085 2,11 [0,62; 7,21], 0,2882
<b>PT Amylase erhöht</b>	13/245 (5,3)	4/111 (3,6)	1,32 [0,43; 4,06], 0,6319 1,47 [0,49; 4,42], 0,5986
<b>PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht</b>	13/245 (5,3)	3/111 (2,7)	1,53 [0,43; 5,45], 0,5129 1,96 [0,57; 6,75], 0,4085
<b>PT Transaminasen erhöht</b>	11/245 (4,5)	3/111 (2,7)	1,57 [0,44; 5,66], 0,4872 1,66 [0,47; 5,84], 0,5622
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	110/245 (44,9)	29/111 (26,1)	1,85 [1,23; 2,79], <b>0,0033</b> 1,72 [1,22; 2,42], <b>0,0010</b>
PT Appetit vermindert	45/245 (18,4)	15/111 (13,5)	1,20 [0,67; 2,17], 0,5371 1,36 [0,79; 2,33], 0,2875
PT Hypophosphatämie	27/245 (11,0)	2/111 (1,8)	5,34 [1,27; 22,53], <b>0,0225</b> 6,12 [1,48; 25,27], <b>0,0027</b>
<b>PT Hypomagnesiämie</b>	19/245 (7,8)	1/111 (0,9)	8,51 [1,14; 63,65], <b>0,0369</b> 8,61 [1,17; 63,50], <b>0,0062</b>
<b>PT Hypokaliämie</b>	18/245 (7,3)	3/111 (2,7)	2,58 [0,76; 8,76], 0,1297 2,72 [0,82; 9,04], 0,0942
<b>PT Hyperkaliämie</b>	11/245 (4,5)	1/111 (0,9)	3,93 [0,50; 30,68], 0,1913 4,98 [0,65; 38,13], 0,1137
<b>PT Hypalbuminämie</b>	11/245 (4,5)	2/111 (1,8)	2,53 [0,56; 11,41], 0,2274 2,49 [0,56; 11,06], 0,3596
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	116/245 (47,3)	35/111 (31,5)	1,37 [0,94; 2,00], 0,1066 1,50 [1,11; 2,04], <b>0,0055</b>
PT Arthralgie	53/245 (21,6)	18/111 (16,2)	1,05 [0,61; 1,80], 0,8557 1,33 [0,82; 2,17], 0,2553
PT Rückenschmerzen	45/245 (18,4)	9/111 (8,1)	1,73 [0,84; 3,57], 0,1358 2,27 [1,15; 4,47], <b>0,0160</b>
<b>PT Myalgie</b>	24/245 (9,8)	7/111 (6,3)	1,39 [0,60; 3,24], 0,4451 1,55 [0,69; 3,50], 0,3173
<b>PT Schmerz in einer Extremität</b>	24/245 (9,8)	3/111 (2,7)	2,77 [0,83; 9,28], 0,0982 3,62 [1,12; 11,79], <b>0,0176</b>
<b>PT Muskelspasmen</b>	14/245 (5,7)	0/111 (0,0)	NB 13,20 [0,80; 219,38], <b>0,0066</b>
<b>PT Flankenschmerz</b>	11/245 (4,5)	1/111 (0,9)	3,39 [0,43; 26,51], 0,2456 4,98 [0,65; 38,13], 0,1137
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19/245 (7,8)	4/111 (3,6)	1,81 [0,61; 5,33], 0,2843 2,15 [0,75; 6,18], 0,1673

<b>Endpunkt</b> (vom Dossier abweichende Angaben in Fettdruck)	<b>Tebentafusp</b>	<b>Vergleichs- therapie</b>	<b>Tebentafusp vs. Vergleichstherapie</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</b> (signifikante Werte in Fettdruck)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	127/245 (51,8)	30/111 (27,0)	2,24 [1,51; 3,34], < <b>0,0001</b> 1,92 [1,38; 2,66], < <b>0,0001</b>
PT Kopfschmerz	75/245 (30,6)	11/111 (9,9)	3,22 [1,71; 6,06], <b>0,0003</b> 3,09 [1,71; 5,58], < <b>0,0001</b>
PT Schwindelgefühl	27/245 (11,0)	9/111 (8,1)	1,13 [0,53; 2,41], 0,7608 1,36 [0,66; 2,79], 0,4529
PT Parästhesie	27/245 (11,0)	1/111 (0,9)	12,30 [1,67; 90,53], <b>0,0137</b> 12,23 [1,68; 88,89], <b>0,0004</b>
<b>PT Geschmacksstörung</b>	12/245 (4,9)	3/111 (2,7)	1,47 [0,41; 5,26], 0,5523 1,81 [0,52; 6,30], 0,4080
SOC Psychiatrische Erkrankungen	45/245 (18,4)	18/111 (16,2)	0,98 [0,56; 1,70], 0,9408 1,13 [0,69; 1,87], 0,6563
<b>PT Schlaflosigkeit</b>	22/245 (9,0)	6/111 (5,4)	1,42 [0,57; 3,52], 0,4499 1,66 [0,69; 3,98], 0,2930
<b>PT Angst</b>	13/245 (5,3)	2/111 (1,8)	2,53 [0,57; 11,26], 0,2239 2,95 [0,68; 12,83], 0,1608
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	21/245 (8,6)	6/111 (5,4)	1,40 [0,56; 3,47], 0,4742 1,59 [0,66; 3,82], 0,3888
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	22/245 (9,0)	2/111 (1,8)	4,91 [1,16; 20,90], <b>0,0312</b> 4,98 [1,19; 20,83], <b>0,0112</b>
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93/245 (38,0)	23/111 (20,7)	1,84 [1,17; 2,92], <b>0,0088</b> 1,83 [1,23; 2,73], <b>0,0014</b>
PT Husten	44/245 (18,0)	11/111 (9,9)	1,57 [0,81; 3,05], 0,1850 1,81 [0,97; 3,37], 0,0578
PT Dyspnoe	32/245 (13,1)	7/111 (6,3)	1,85 [0,82; 4,22], 0,1412 2,07 [0,94; 4,55], 0,0673
<b>PT Schmerzen im Oropharynx</b>	16/245 (6,5)	1/111 (0,9)	5,14 [0,68; 38,97], 0,1133 7,25 [0,97; 53,98], <b>0,0281</b>
<b>PT Nasenverstopfung</b>	12/245 (4,9)	2/111 (1,8)	2,04 [0,45; 9,22], 0,3536 2,72 [0,62; 11,94], 0,2408
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	229/245 (93,5)	51/111 (45,9)	6,26 [4,56; 8,60], < <b>0,0001</b> 2,03 [1,66; 2,50], < <b>0,0001</b>
PT Pruritus	169/245 (69,0)	26/111 (23,4)	4,64 [3,06; 7,02], < <b>0,0001</b> 2,95 [2,08; 4,17], < <b>0,0001</b>
PT Ausschlag	135/245 (55,1)	18/111 (16,2)	4,94 [3,02; 8,08], < <b>0,0001</b> 3,40 [2,19; 5,26], < <b>0,0001</b>
PT trockene Haut	77/245 (31,4)	4/111 (3,6)	9,94 [3,64; 27,17], < <b>0,0001</b> 8,72 [3,27; 23,23], < <b>0,0001</b>
PT Ausschlag makulo-papulös	75/245 (30,6)	9/111 (8,1)	4,27 [2,14; 8,53], < <b>0,0001</b> 3,78 [1,96; 7,26], < <b>0,0001</b>
PT Erythem	60/245 (24,5)	1/111 (0,9)	27,76 [3,85; 200,42], <b>0,0010</b> 27,18 [3,82; 193,66], < <b>0,0001</b>
PT Exfoliation der Haut	51/245 (20,8)	2/111 (1,8)	12,49 [3,04; 51,31], <b>0,0005</b> 11,55 [2,86; 46,61], < <b>0,0001</b>

Endpunkt (vom Dossier abweichende Angaben in Fettdruck)	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert (signifikante Werte in Fettdruck)
PT Änderungen der Haarfarbe	48/245 (19,6)	0/111 (0,0)	NB 44,16 [2,75; 709,79], <b>&lt;0,0001</b>
PT Vitiligo	40/245 (16,3)	4/111 (3,6)	3,70 [1,32; 10,38], <b>0,0128</b> 4,53 [1,66; 12,35], <b>0,0004</b>
<b>PT Hauthypopigmentierung</b>	22/245 (9,0)	2/111 (1,8)	4,16 [0,98; 17,74], 0,0541 4,98 [1,19; 20,83], <b>0,0112</b>
<b>PT Alopezie</b>	21/245 (8,6)	2/111 (1,8)	3,99 [0,93; 17,06], 0,0618 4,76 [1,14; 19,94], <b>0,0180</b>
<b>PT Hauthyperpigmentierung</b>	19/245 (7,8)	2/111 (1,8)	3,79 [0,88; 16,30], 0,0734 4,30 [1,02; 18,16], <b>0,0283</b>
<b>PT Ausschlag mit Juckreiz</b>	15/245 (6,1)	0/111 (0,0)	NB 14,11 [0,85; 233,79], <b>0,0040</b>
<b>PT nächtliche Schweißausbrüche</b>	13/245 (5,3)	1/111 (0,9)	5,01 [0,65; 38,48], 0,1216 5,89 [0,78; 44,47], 0,0729
<b>PT Hyperhidrosis</b>	12/245 (4,9)	2/111 (1,8)	2,24 [0,50; 10,06], 0,2946 2,72 [0,62; 11,94], 0,2408
<b>PT erythematöser Hautausschlag</b>	12/245 (4,9)	1/111 (0,9)	4,70 [0,61; 36,35], 0,1386 5,44 [0,72; 41,30], 0,0715
SOC Gefäßerkrankungen	131/245 (53,5)	15/111 (13,5)	5,18 [3,03; 8,85], <b>&lt;0,0001</b> 3,96 [2,44; 6,43], <b>&lt;0,0001</b>
PT Hypotonie	95/245 (38,8)	3/111 (2,7)	17,62 [5,58; 55,63], <b>&lt;0,0001</b> 14,35 [4,65; 44,29], <b>&lt;0,0001</b>
PT Hypertonie	38/245 (15,5)	8/111 (7,2)	2,05 [0,96; 4,41], 0,0652 2,15 [1,04; 4,46], <b>0,0396</b>
PT Hitzegefühl	25/245 (10,2)	1/111 (0,9)	11,14 [1,51; 82,32], <b>0,0182</b> 11,33 [1,55; 82,54], <b>0,0008</b>
<p>HR: Hazard Ratio, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, NB: nicht berechenbar PT: Preferred Term, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Hazard Ratios wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Für die Berechnung des Relativen Risikos wurde eine Nullzellenkorrektur angewandt, der p-Wert entstammt dem exakten Fisher-Test mit unkorrigierten Daten.</p>			

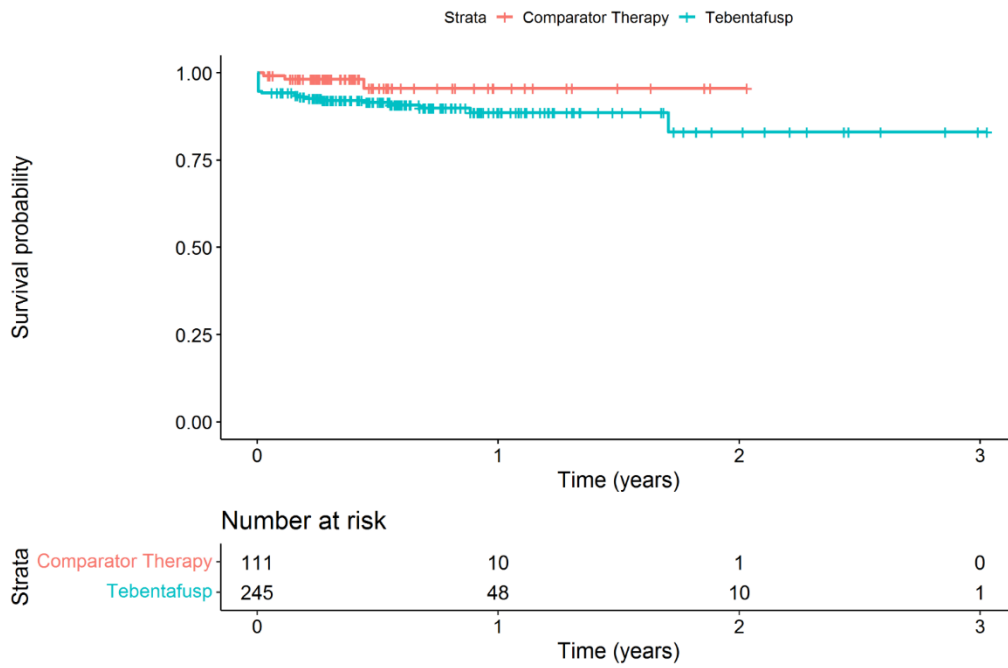


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Lymphopenie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

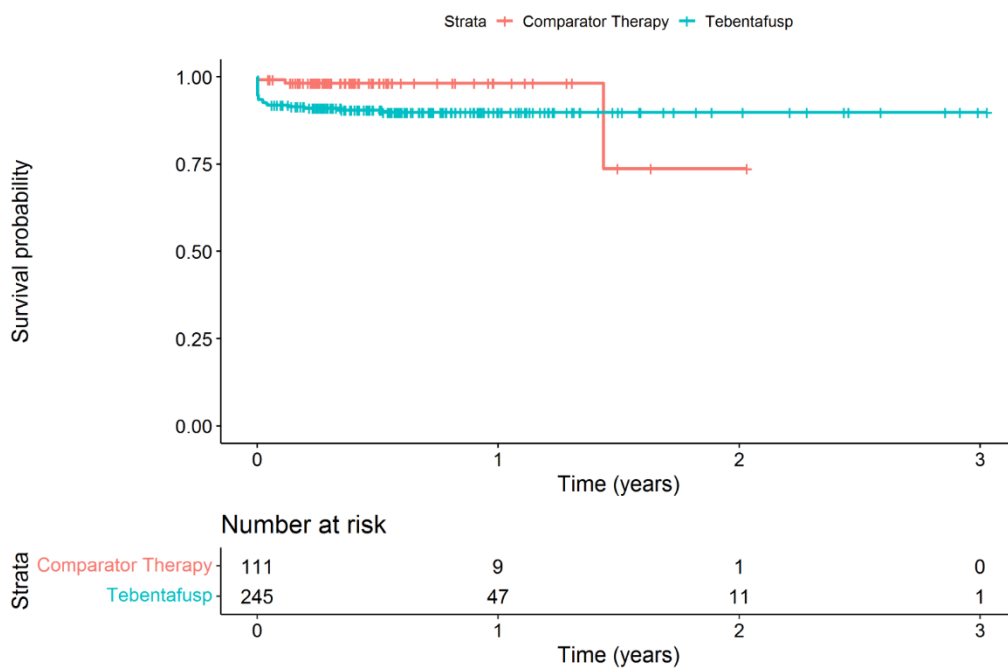


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Tachykardie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

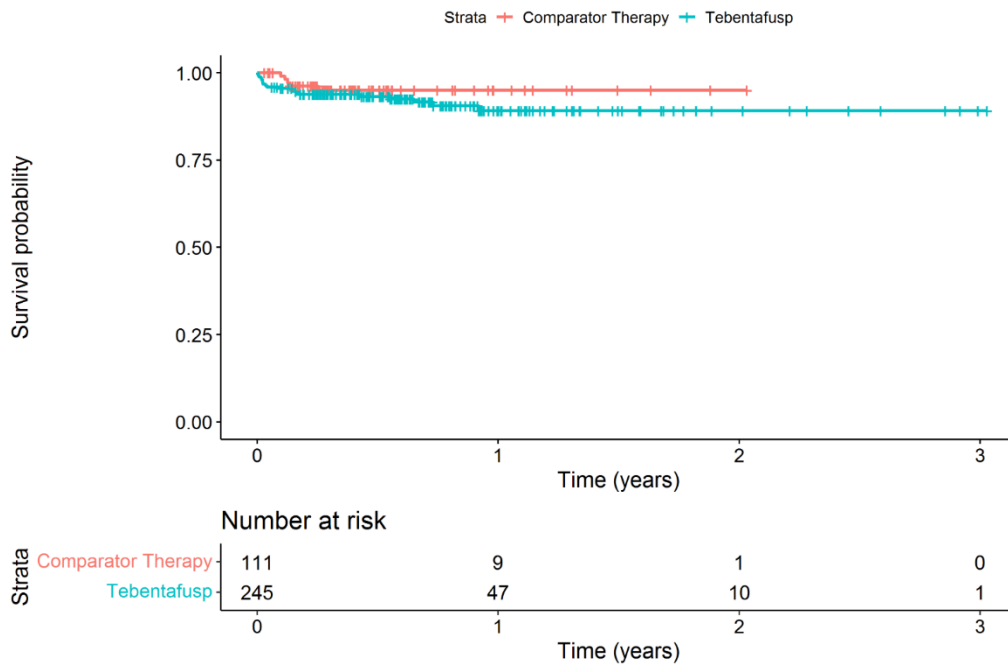


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Dyspepsie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

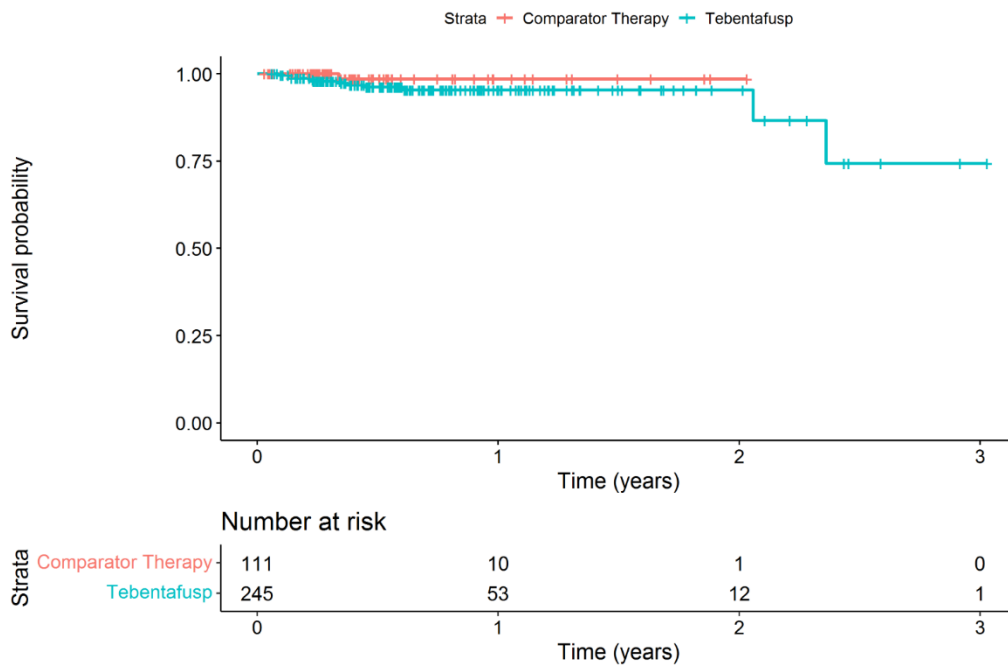


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Bauch aufgetrieben** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

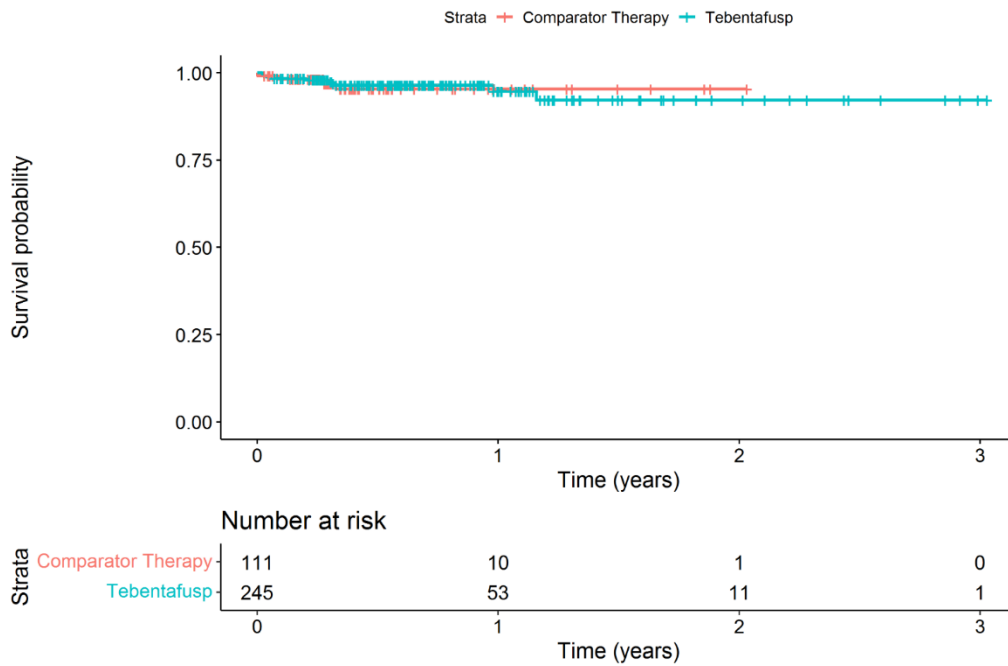


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für **PT gastroösophageale Refluxerkrankung** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

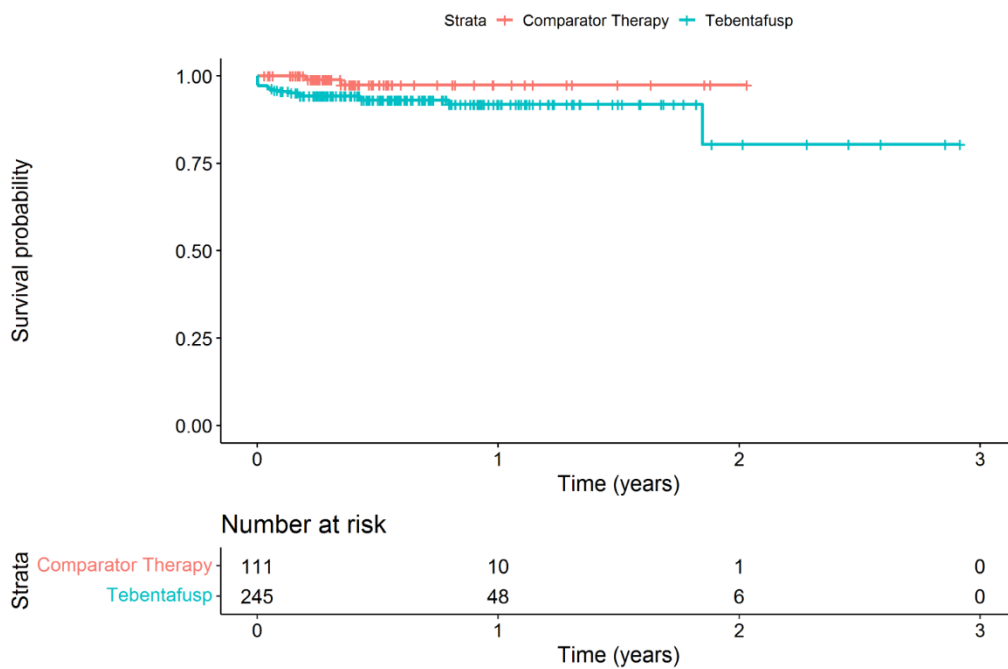


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Grippe ähnliche Erkrankung** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

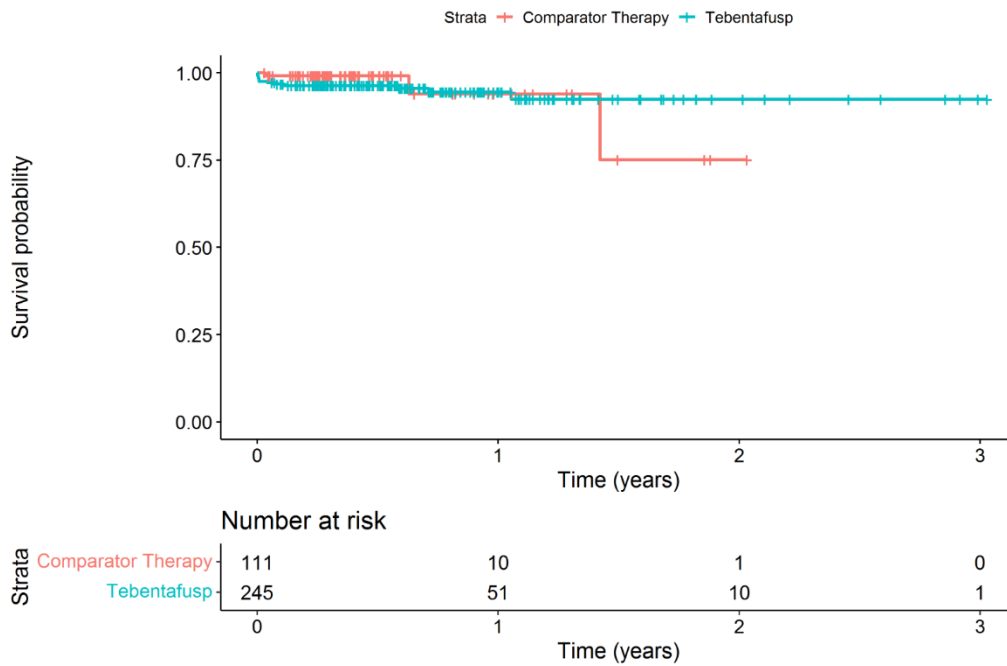


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Thoraxschmerz** nicht kardialen Ursprungs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

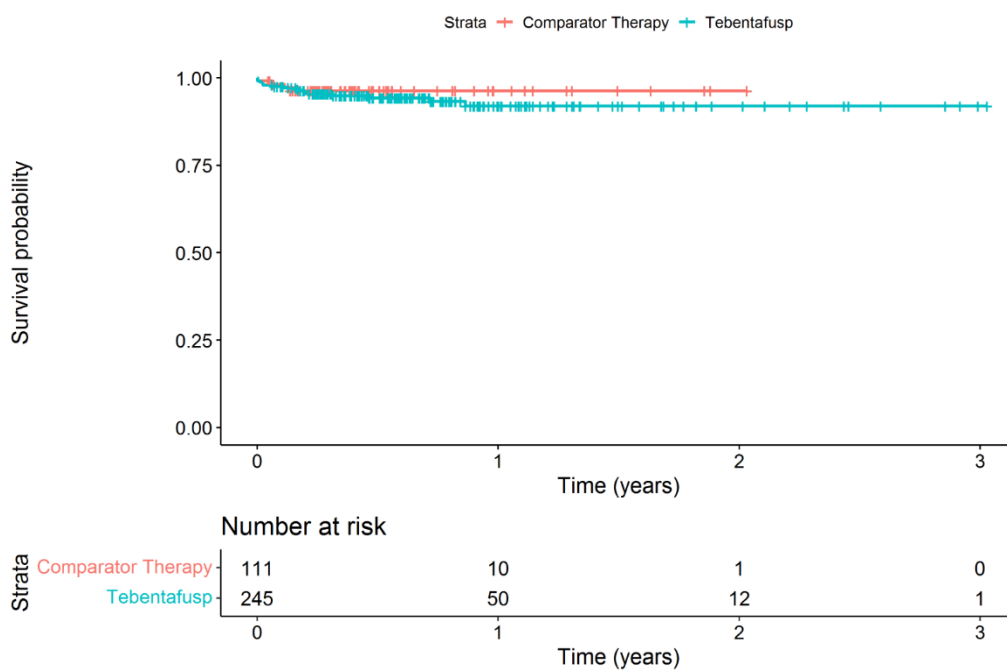


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Leberschmerzen** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)



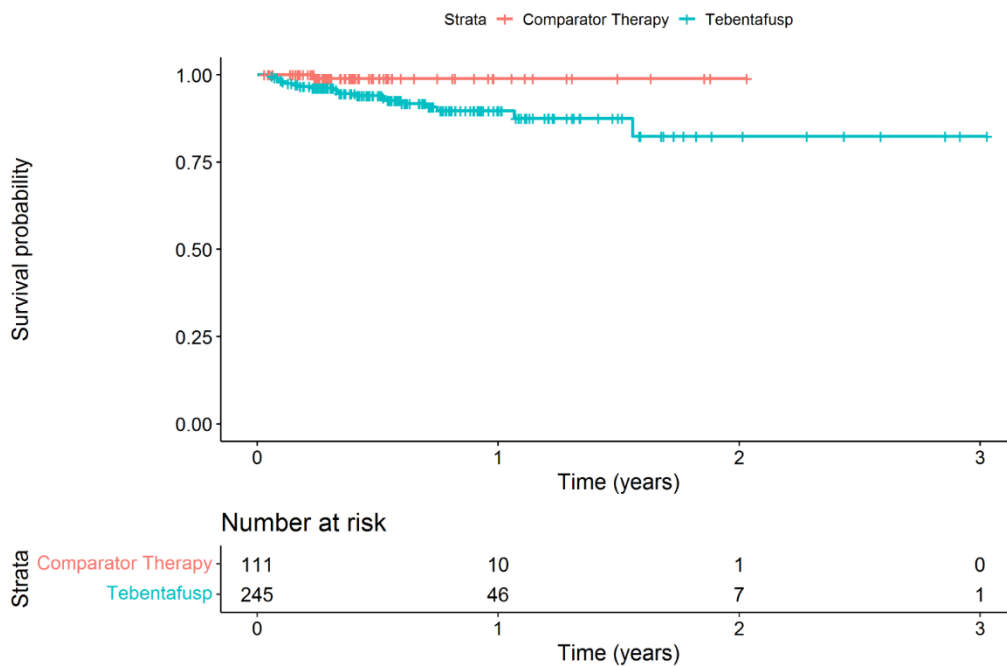


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Nasopharyngitis** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

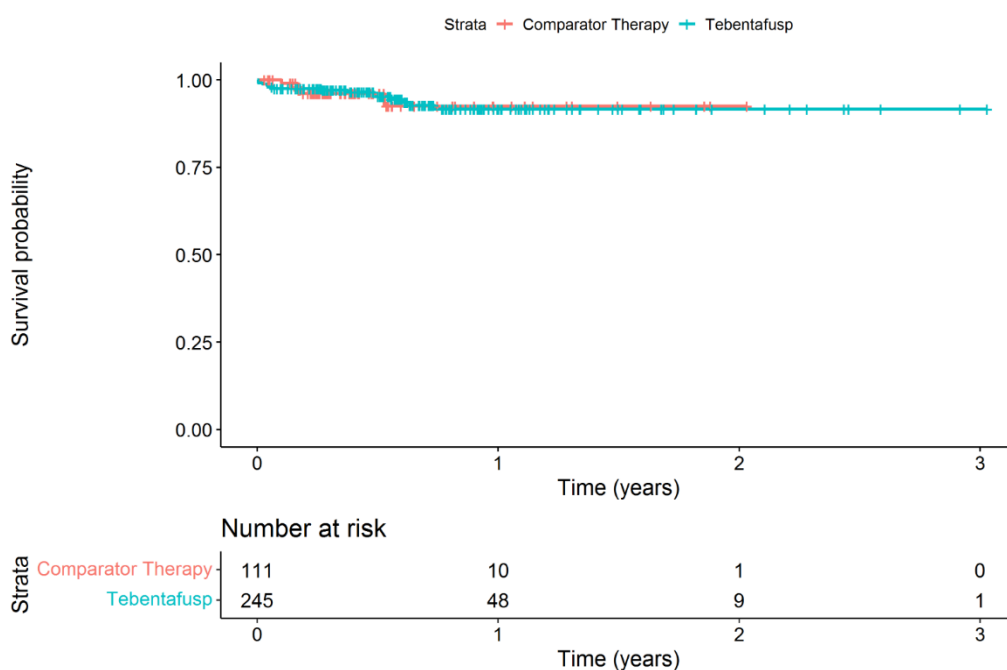


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Harnwegsinfektion** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

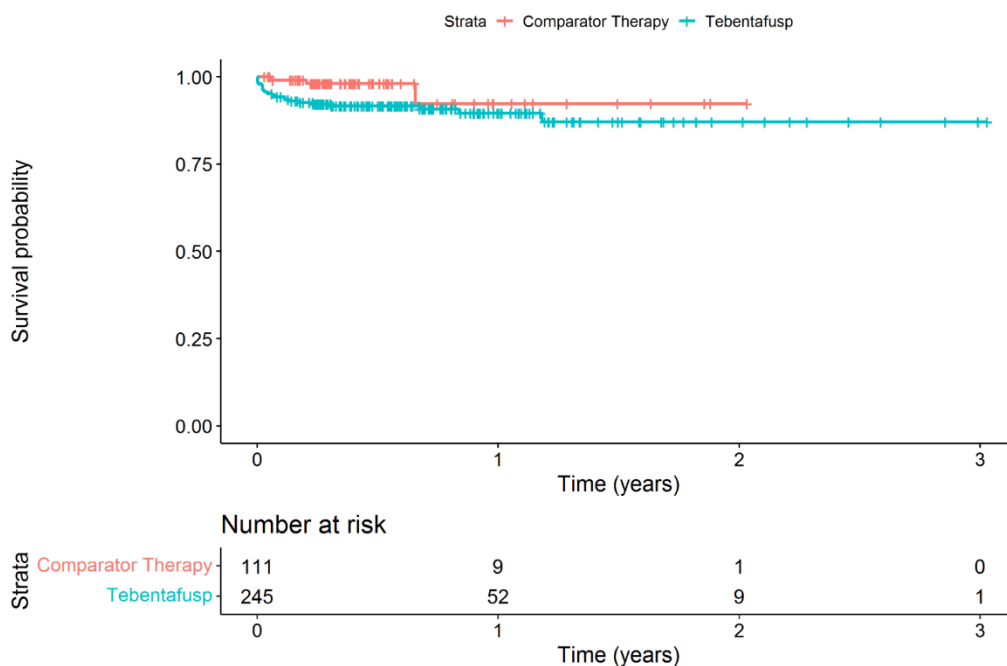


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für **PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

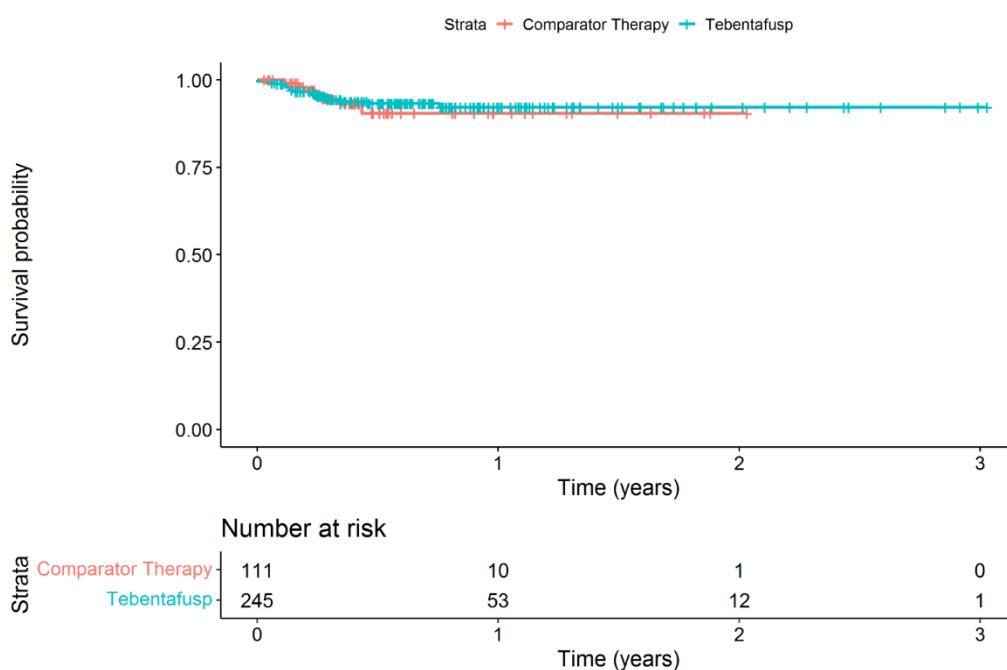


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Gewicht erniedrigt** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

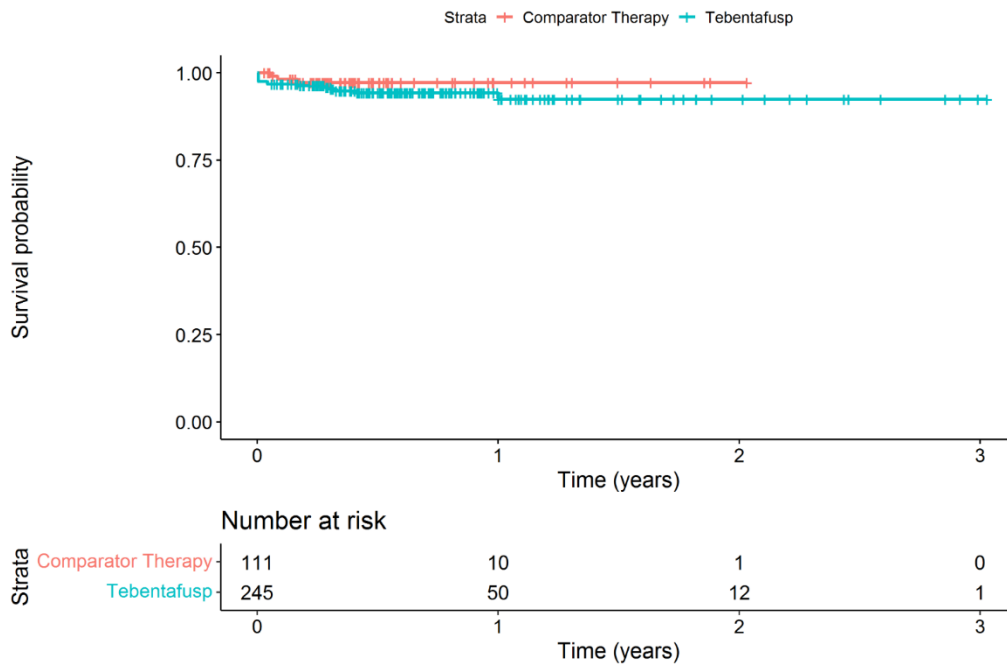


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Kreatinin im Blut erhöht** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

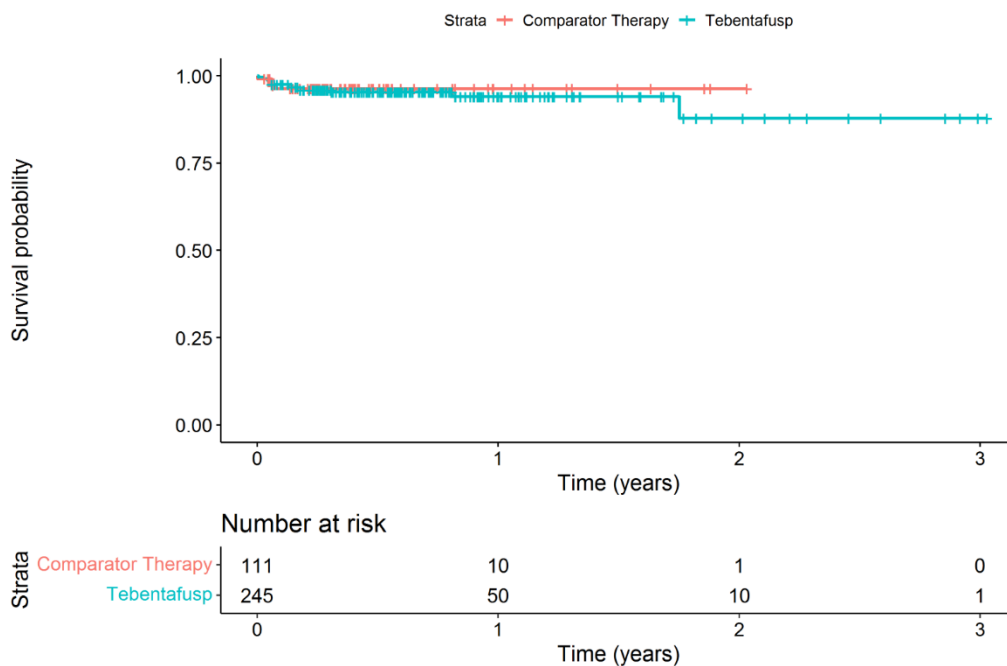


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Amylase erhöht** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

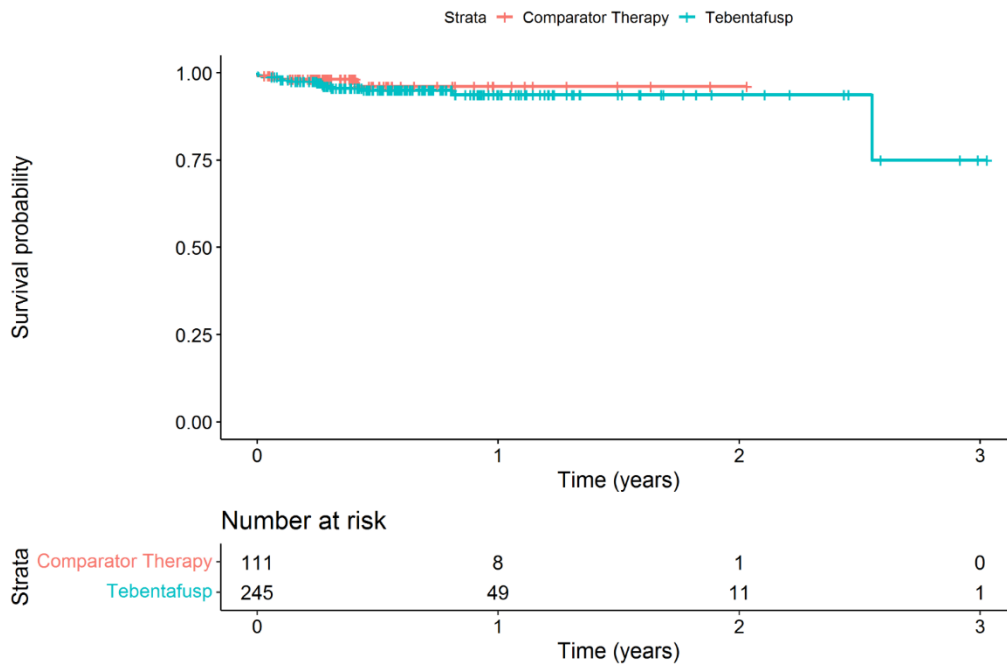


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

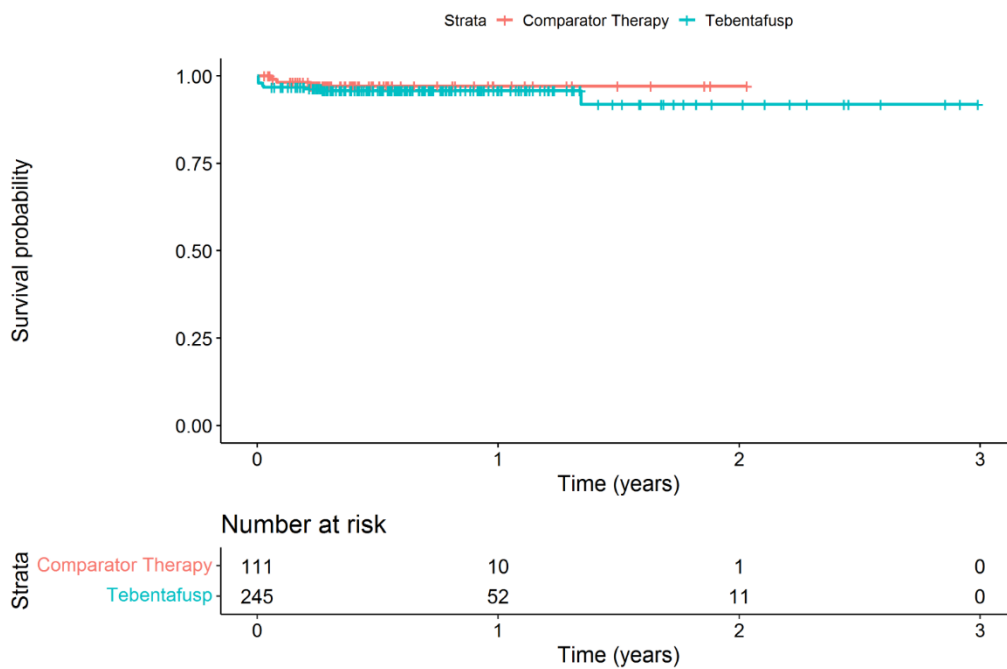


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Transaminasen erhöht** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

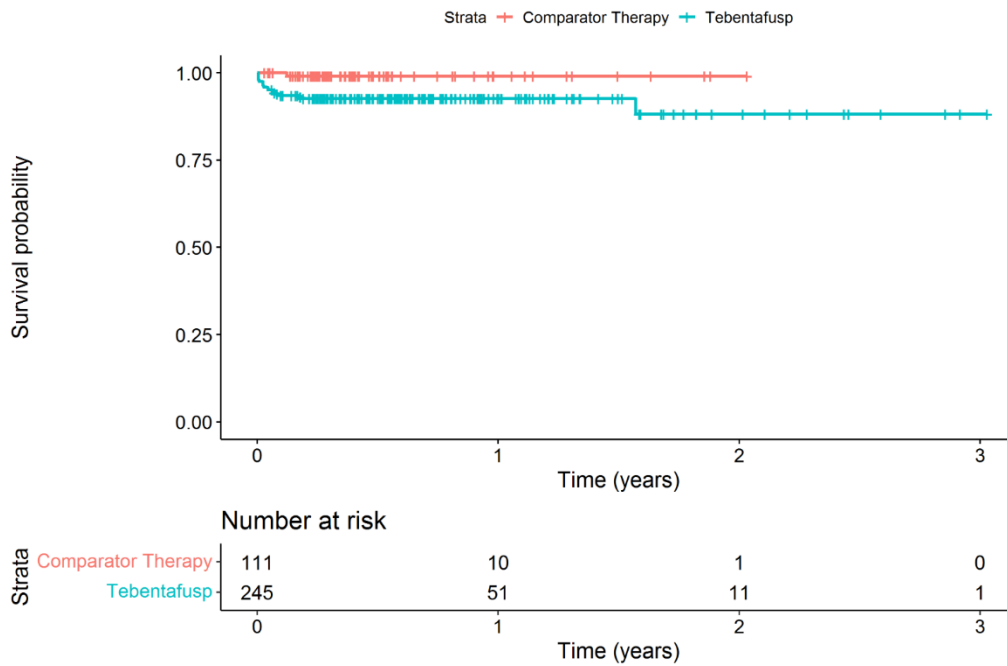


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hypomagnesiämie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

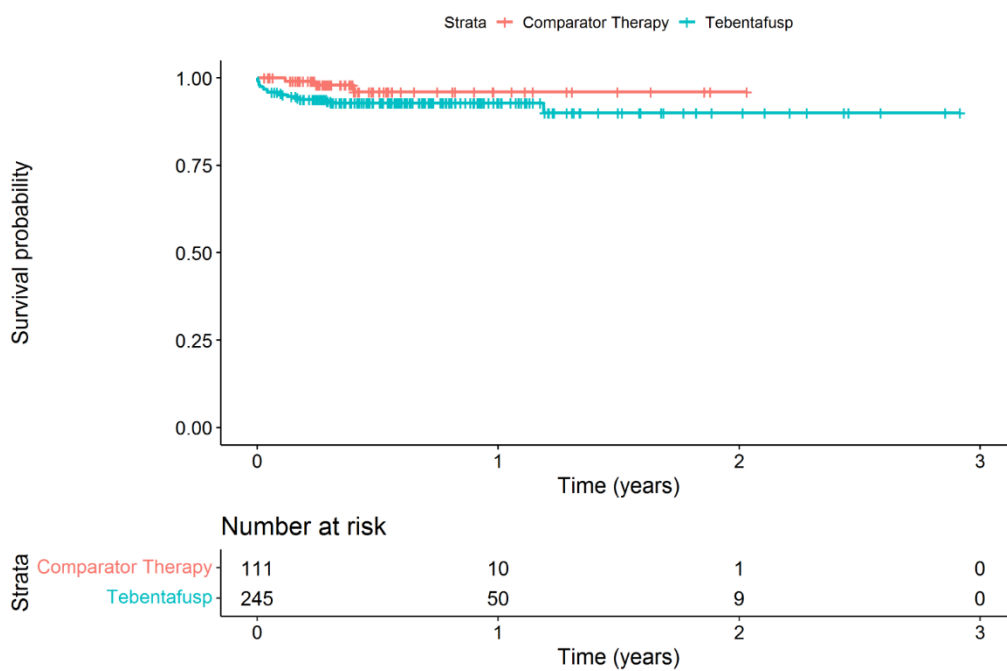


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hypokaliämie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

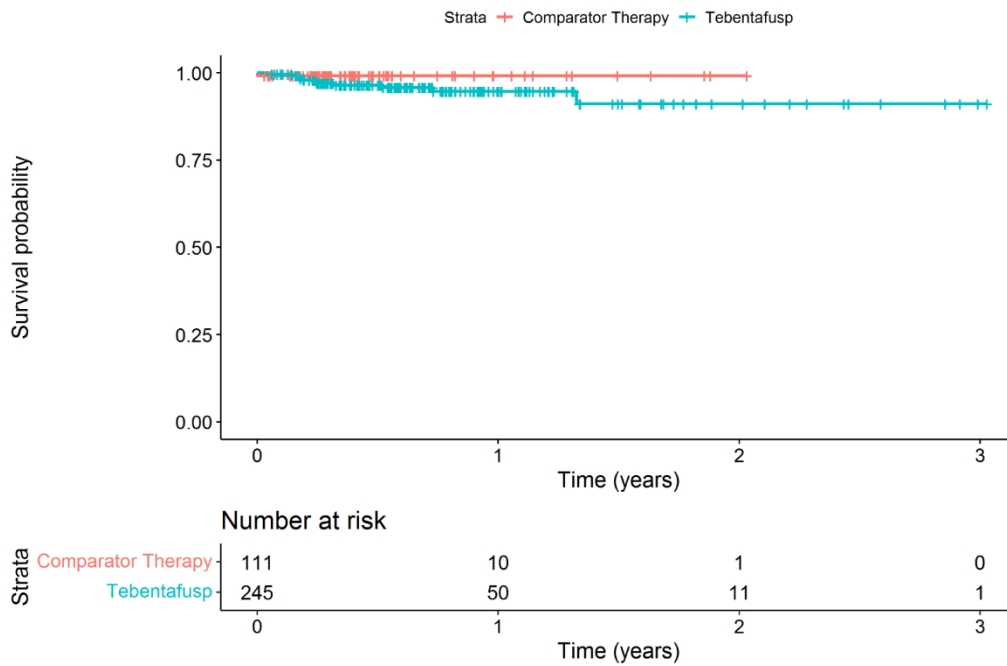


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hyperkaliämie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

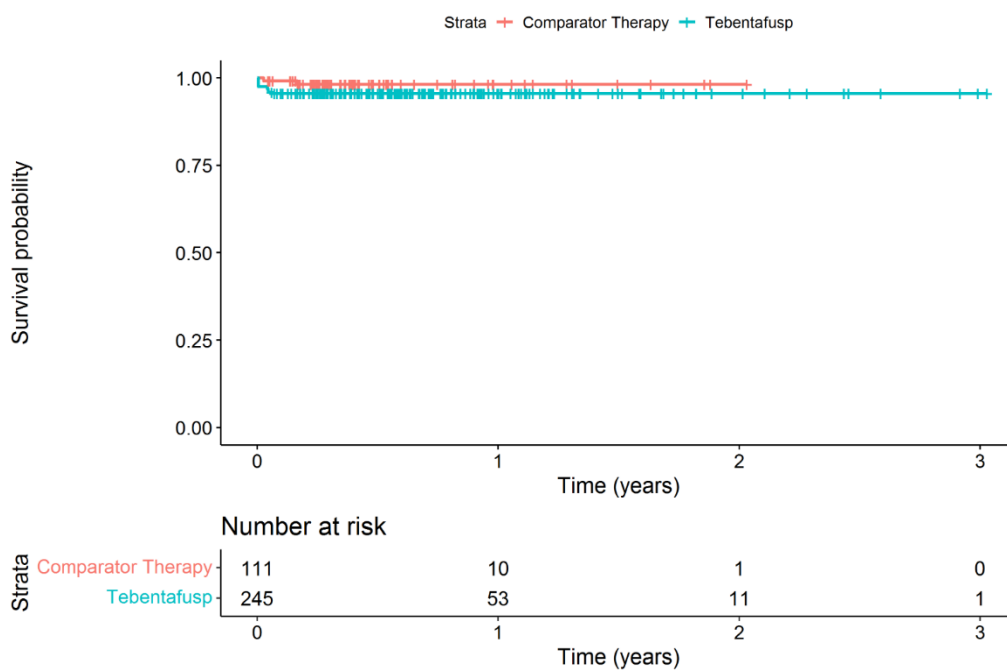


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hypalbuminämie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

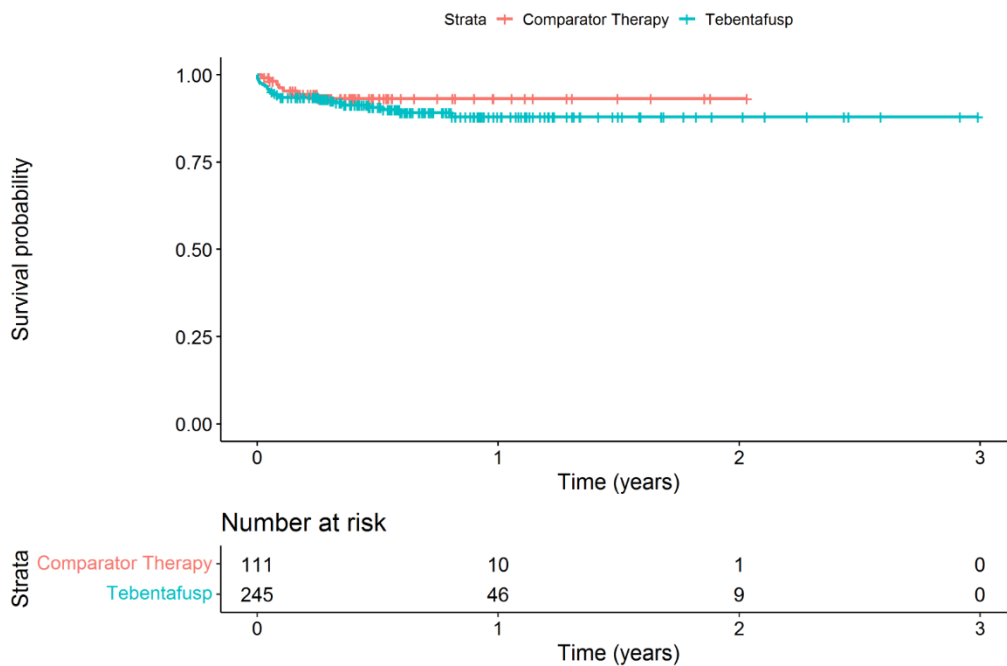


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Myalgie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

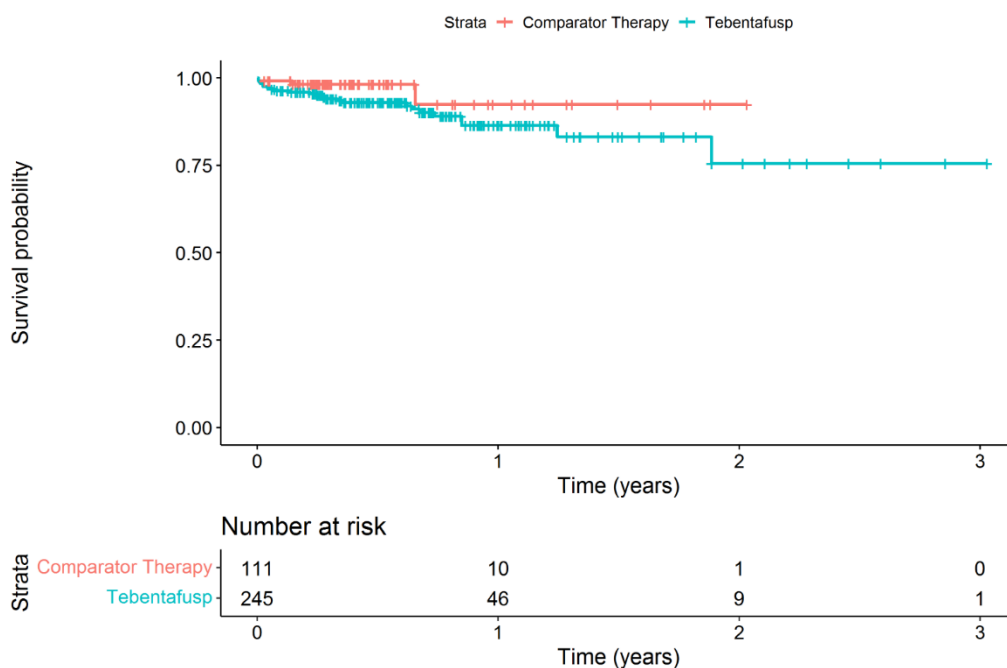


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Schmerz in einer Extremität** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

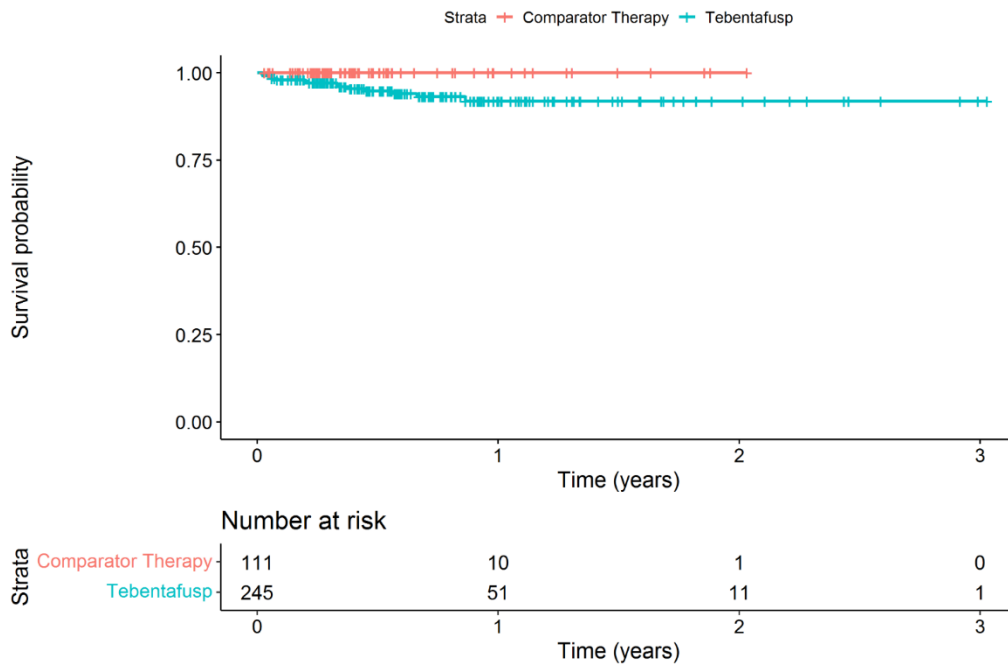


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Muskelspasmen** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

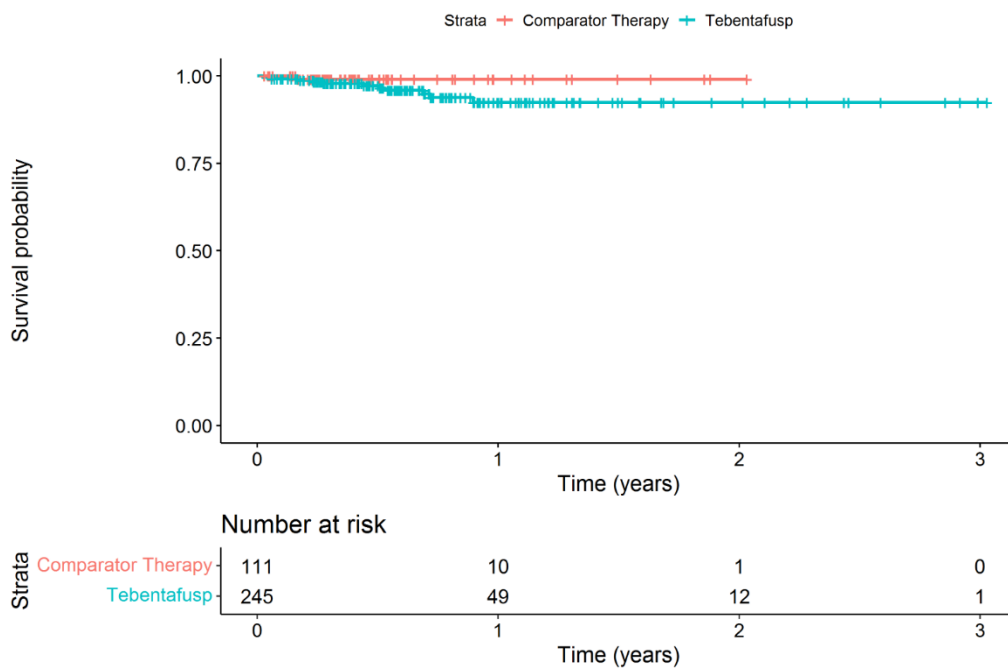


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Flankenschmerz** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)



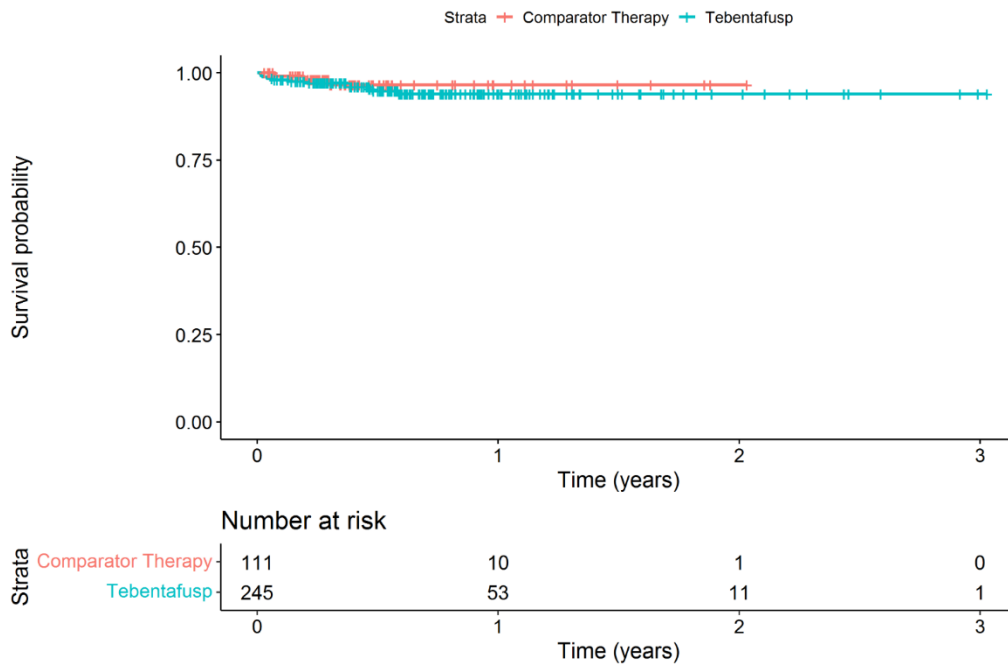


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Geschmacksstörung** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

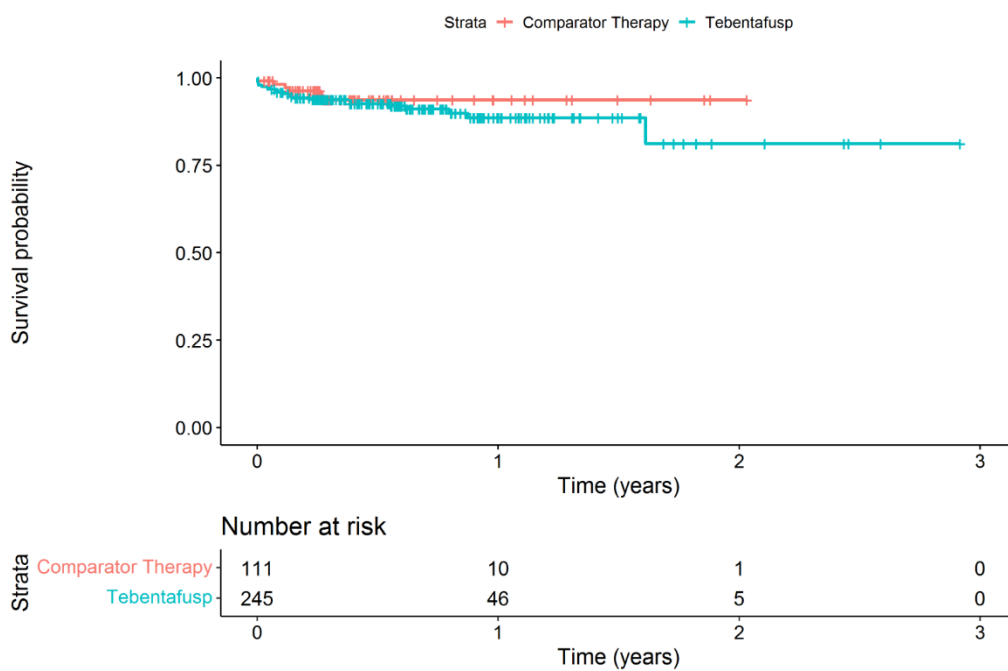


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Schlaflosigkeit** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

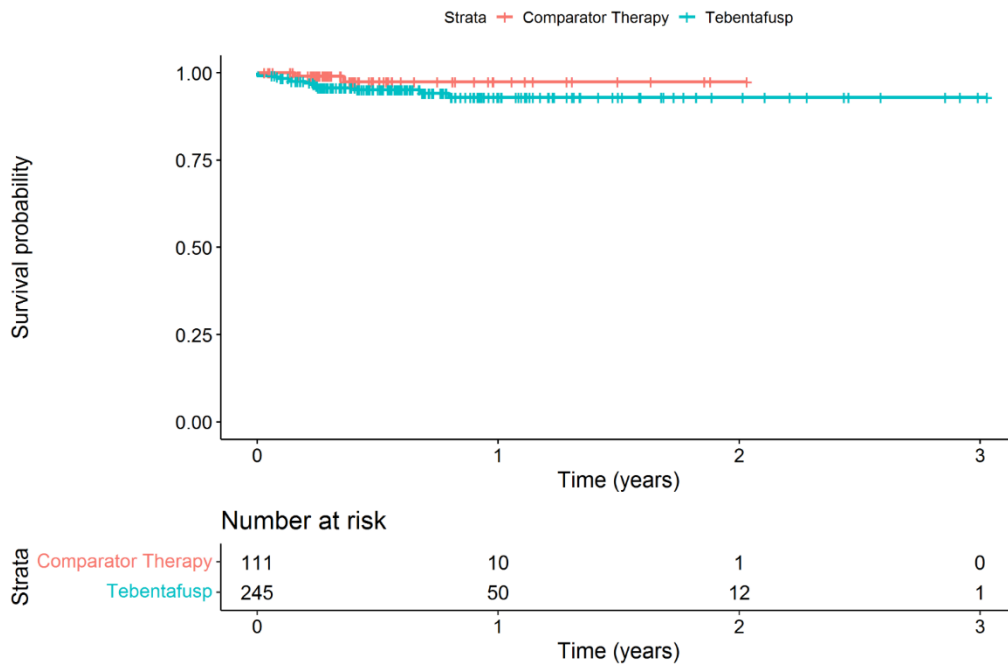


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Angst** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

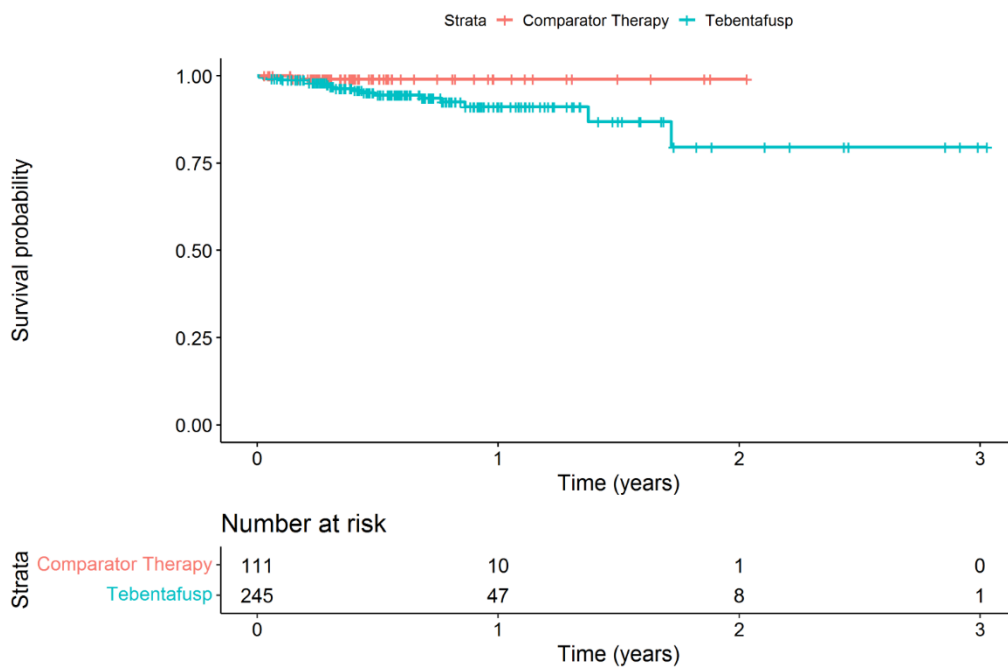


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Schmerzen im Oropharynx** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

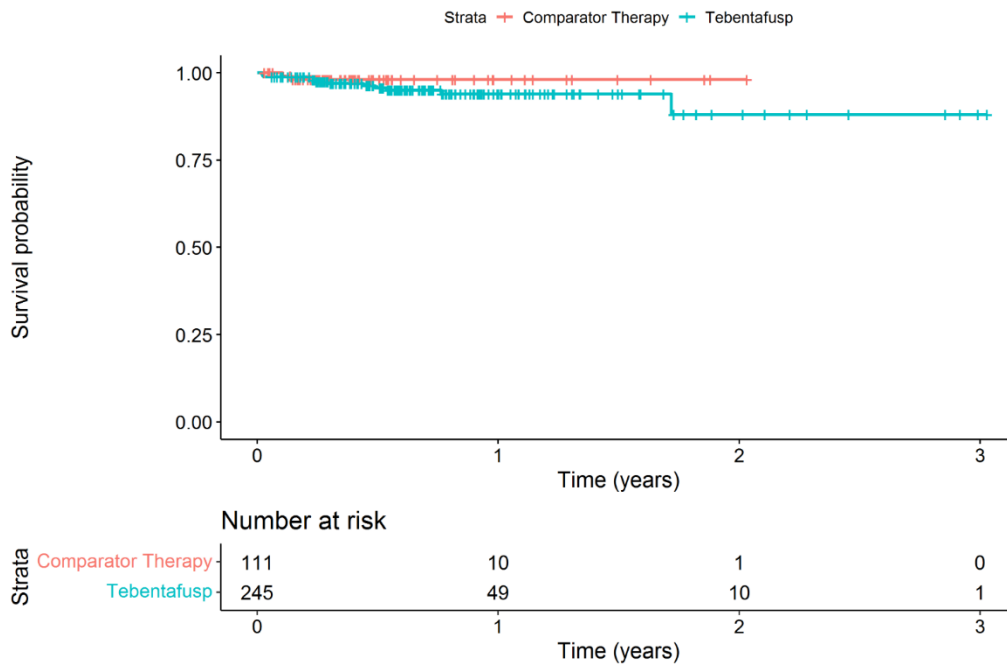


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Nasenverstopfung** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

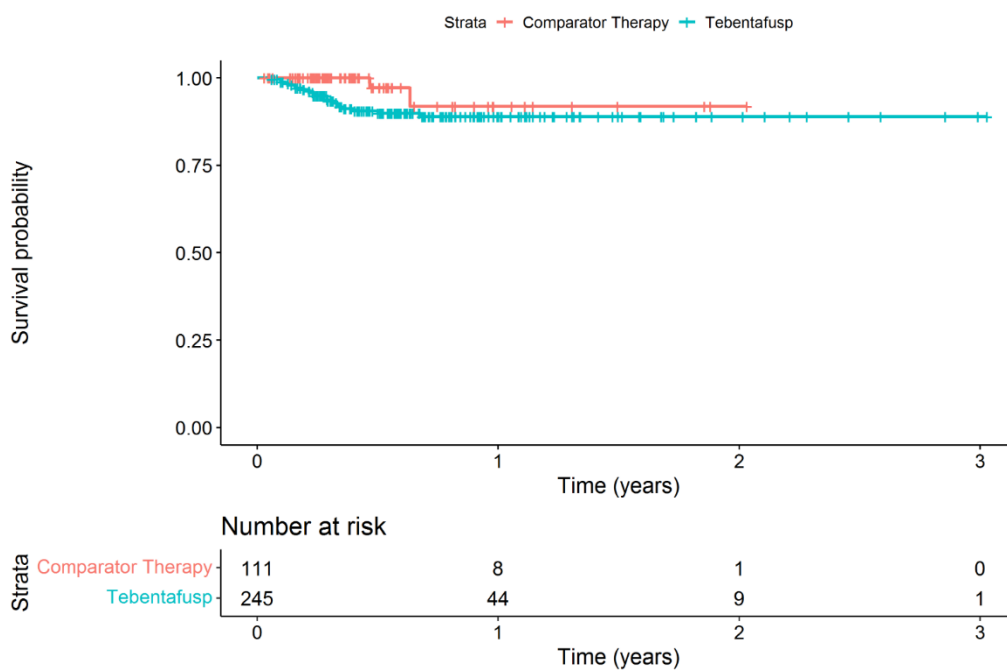


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hauthypopigmentierung** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

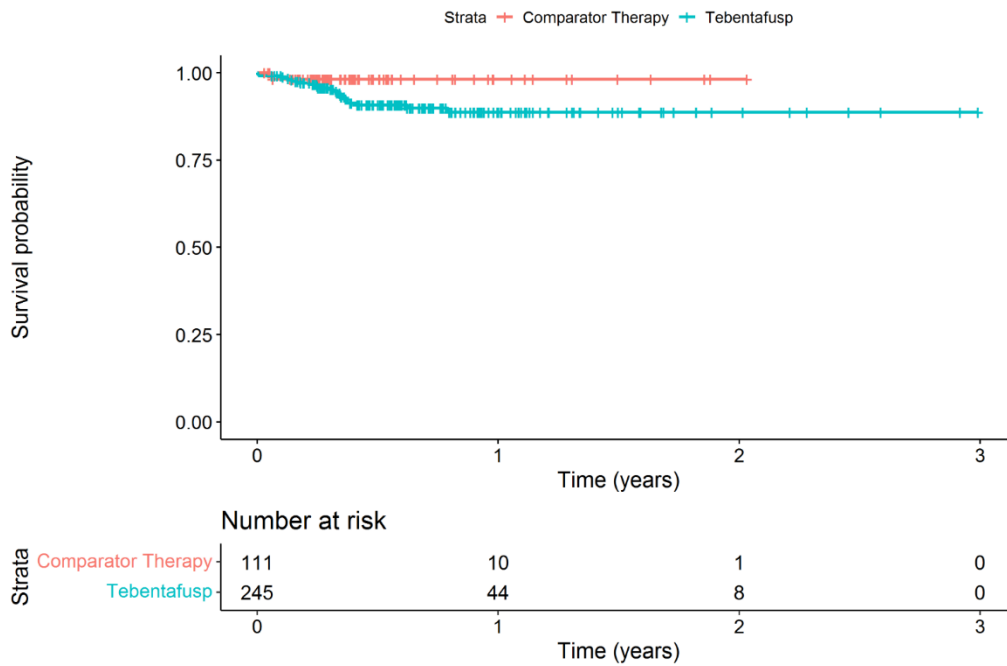


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Alopezie** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

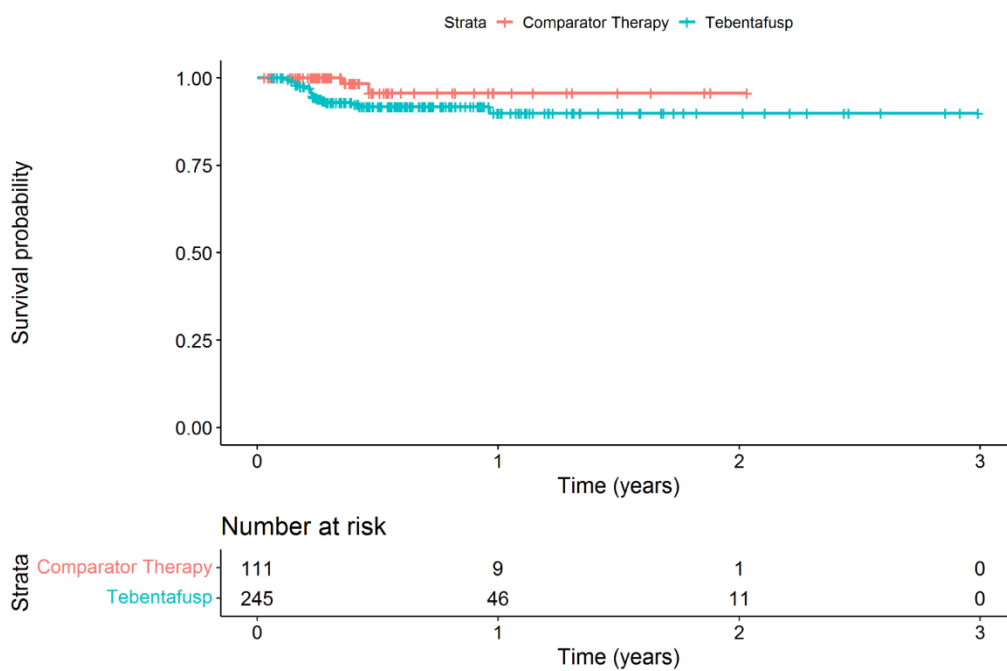


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hauthyperpigmentierung** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

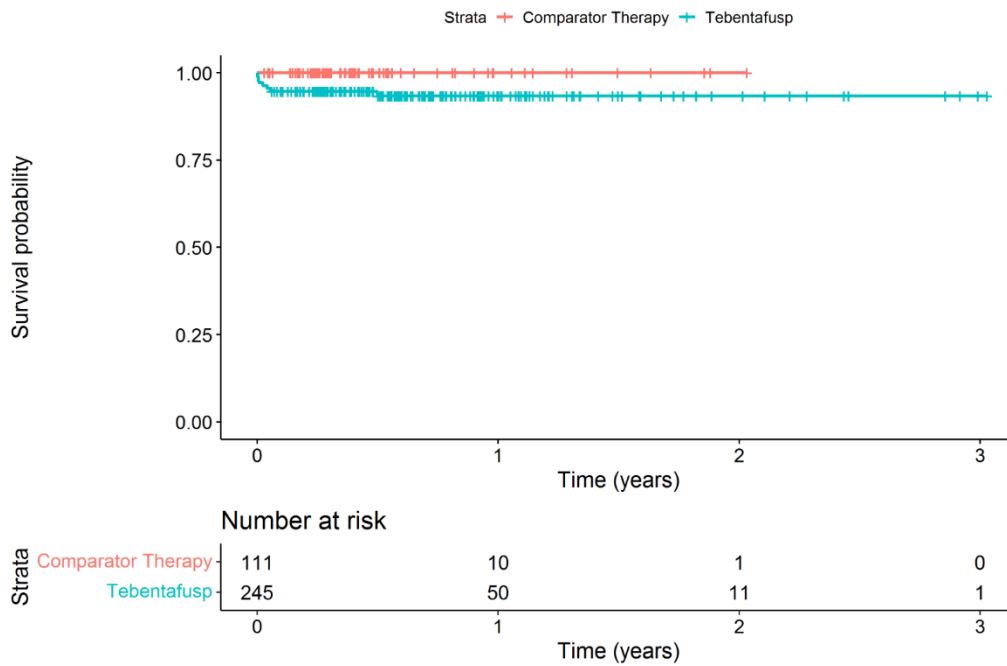


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Ausschlag mit Juckreiz** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

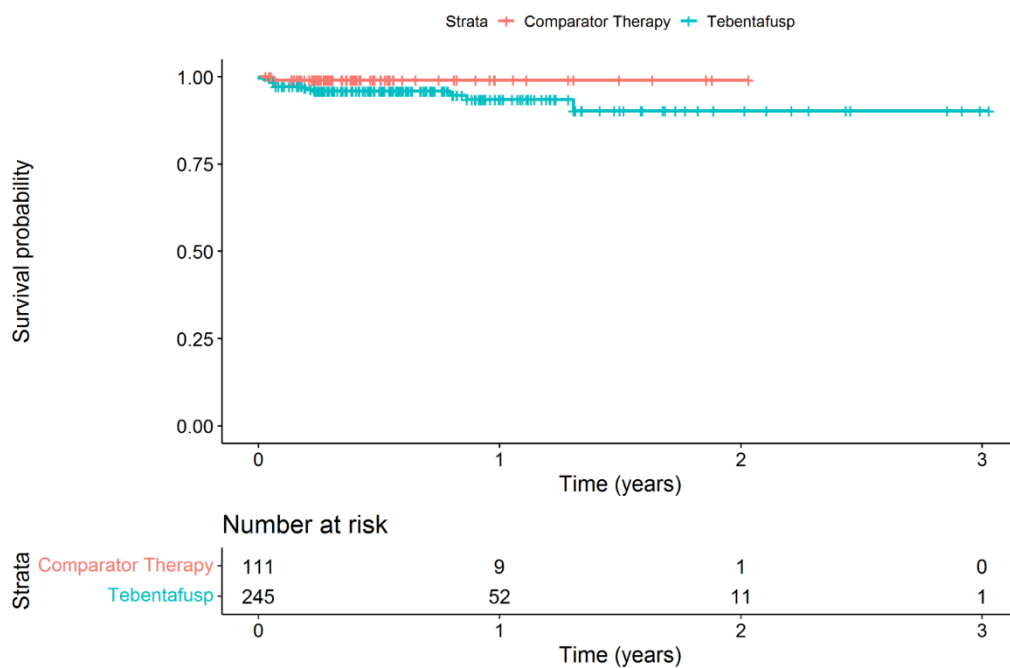


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für **PT nächtliche Schweißausbrüche** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

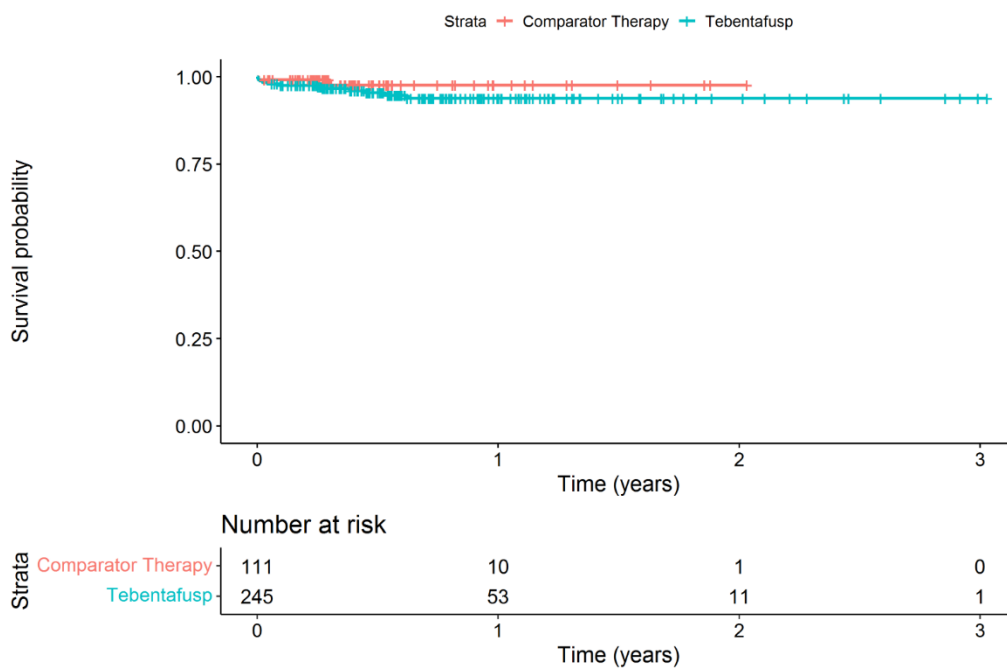


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für **PT Hyperhidrosis** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

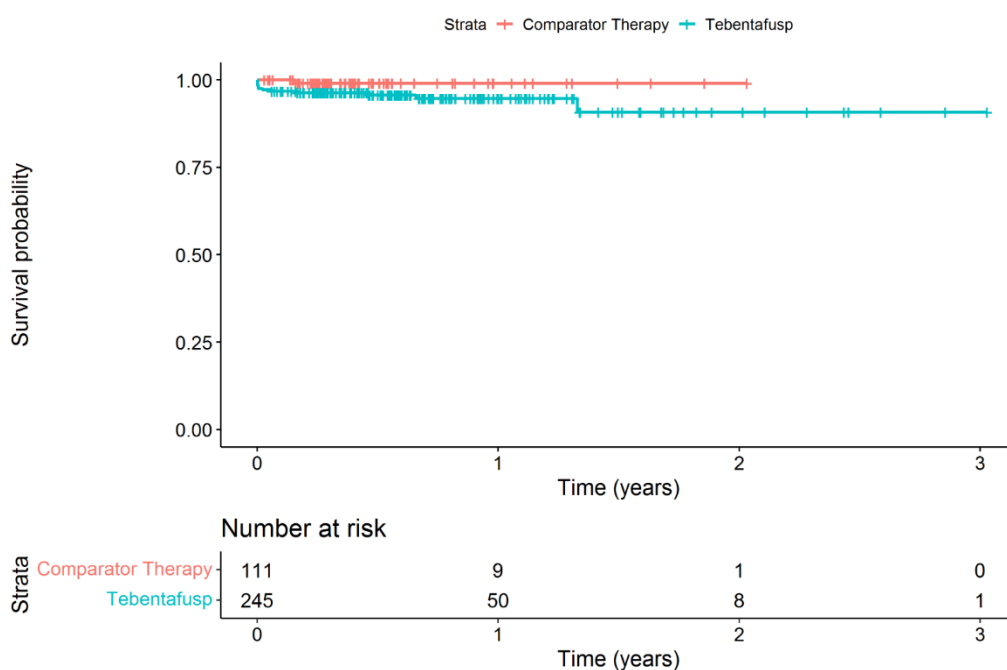


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für **PT erythematöser Hautausschlag** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

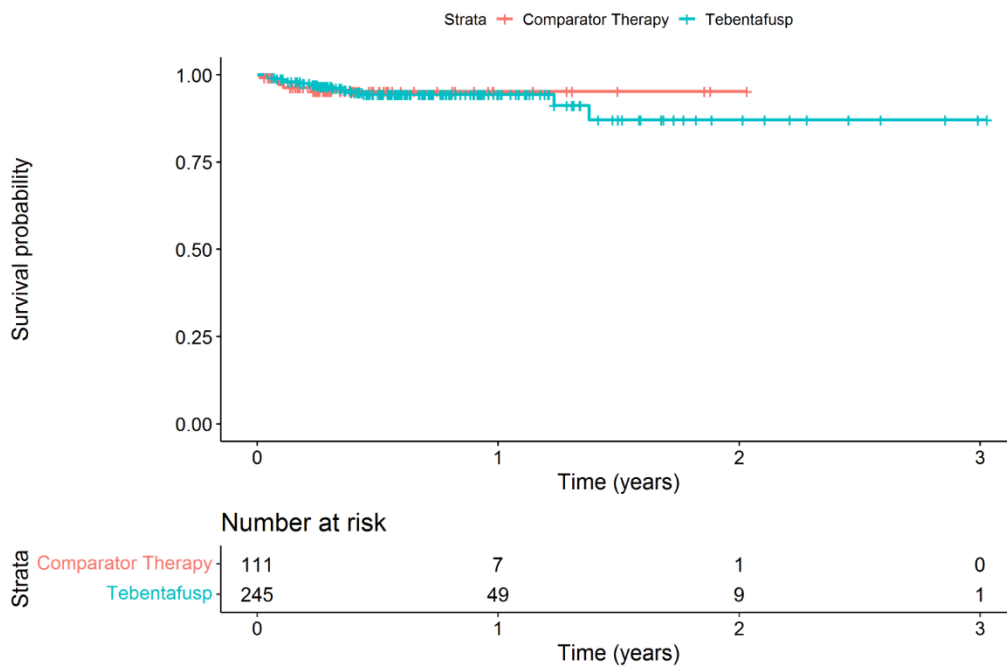


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für **SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

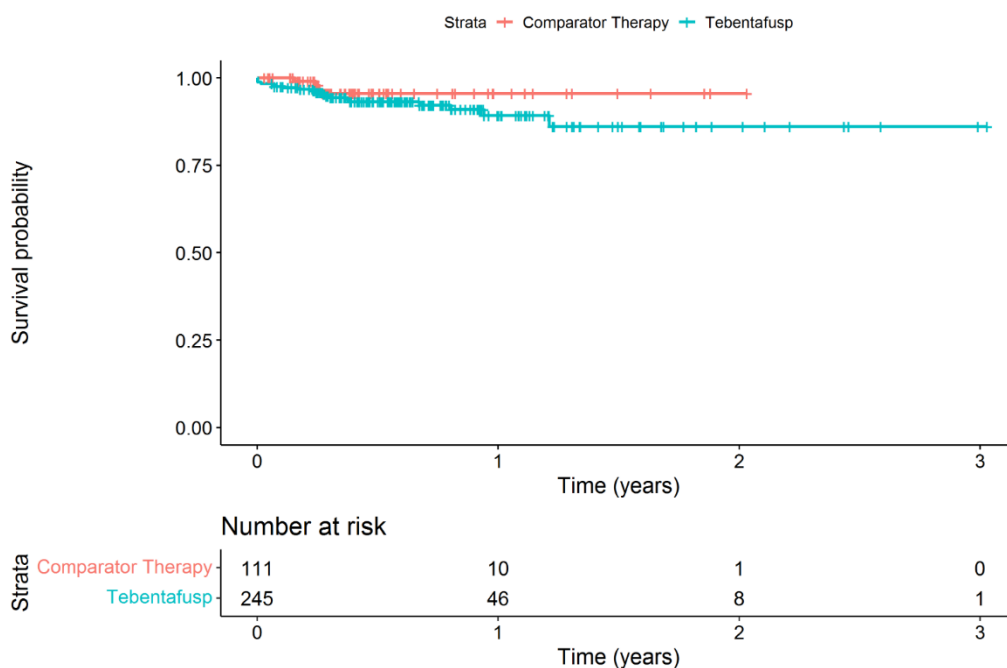


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für **SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen** (einschl. Zysten und Polypen) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

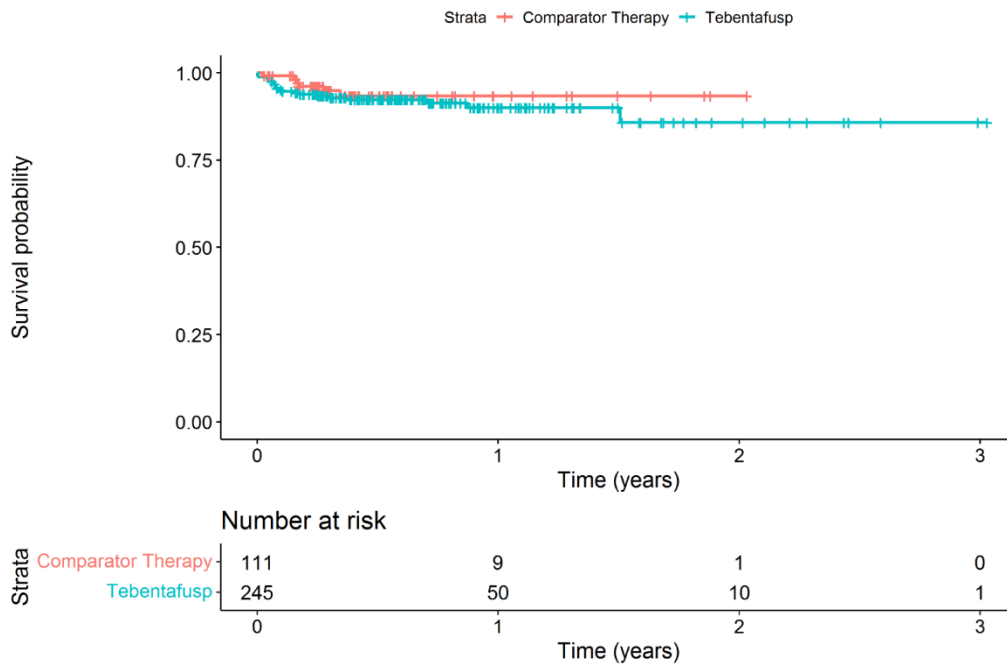


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

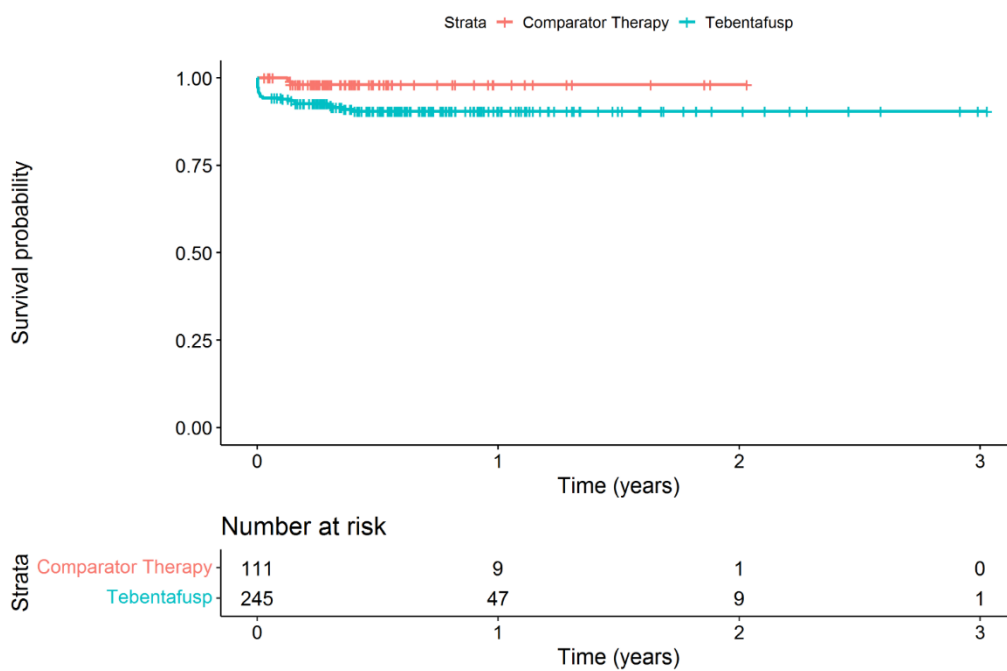


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für **SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)



Tabelle 3: Subgruppenanalysen der hinzugekommenen häufigen UE, getrennt nach SOC und PT (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs.Vergleichstherapie	Intera- ktionst- erm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>PT Muskelspasmen</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	NB
Nicht-hispanisch	13/211 (6,2)	0/89 (0,0)	NB 11,46 [0,69; 190,75], <b>0,0122</b>	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
0	11/191 (5,8)	0/81 (0,0)	NB 9,82 [0,59; 164,73], <b>0,0373</b>	NB
1	3/49 (6,1)	0/28 (0,0)	NB 4,06 [0,22; 75,86], 0,2967	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	10/193 (5,2)	0/89 (0,0)	NB 9,74 [0,58; 164,43], <b>0,0337</b>	NB
>ULN	4/51 (7,8)	0/22 (0,0)	NB 3,98 [0,22; 70,93], 0,3085	
<b>LDH</b>				
≤ULN	11/158 (7,0)	0/70 (0,0)	NB 10,27 [0,61; 171,89], <b>0,0199</b>	NB
>ULN	3/87 (3,4)	0/41 (0,0)	NB 3,34 [0,18; 63,22], 0,5507	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	1/10 (10,0)	0/3 (0,0)	NB 1,09 [0,05; 21,67], 1,0000	NB
Nein	13/235 (5,5)	0/108 (0,0)	NB 12,47 [0,75; 207,86], <b>0,0116</b>	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	1/12 (8,3)	0/7 (0,0)	NB 1,85 [0,09; 40,05], 1,0000	NB
Pembrolizumab	10/193 (5,2)	0/91 (0,0)	NB 9,96 [0,59; 168,11], <b>0,0335</b>	
Ipilimumab	3/40 (7,5)	0/13 (0,0)	NB 2,39 [0,13; 43,46], 0,5672	
<b>PT Tachykardie</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	0,9999
Nicht-hispanisch	24/211 (11,4)	3/89 (3,4)	3,32 [1,00; 11,05], 0,0503 3,37 [1,04; 10,92], <b>0,0272</b>	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs.Vergleichstherapie	Intera- ktionst- erm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	13/125 (10,4)	1/55 (1,8)	5,80 [0,76; 44,36], 0,0903 5,72 [0,77; 42,65], 0,0671	0,5343
Weiblich	11/120 (9,2)	2/56 (3,6)	2,46 [0,54; 11,11], 0,2436 2,57 [0,59; 11,20], 0,2306	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	12/126 (9,5)	2/50 (4,0)	2,44 [0,55; 10,92], 0,2419 2,38 [0,55; 10,26], 0,3550	0,4287
≥65 Jahre	12/119 (10,1)	1/61 (1,6)	5,91 [0,77; 45,54], 0,0881 6,15 [0,82; 46,21], 0,0634	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
0	15/191 (7,9)	3/81 (3,7)	2,01 [0,58; 6,97], 0,2719 2,12 [0,63; 7,13], 0,2888	0,0739
1	8/49 (16,3)	0/28 (0,0)	NB 9,86 [0,59; 164,63], <b>0,0454</b>	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	15/193 (7,8)	2/89 (2,2)	3,33 [0,76; 14,63], 0,1104 3,46 [0,81; 14,80], 0,1037	0,9189
>ULN	9/51 (17,6)	1/22 (4,5)	3,95 [0,50; 31,15], 0,1929 3,88 [0,52; 28,82], 0,2643	
<b>LDH</b>				
≤ULN	12/158 (7,6)	1/70 (1,4)	4,95 [0,64; 38,21], 0,1254 5,32 [0,70; 40,10], 0,0705	0,6628
>ULN	12/87 (13,8)	2/41 (4,9)	2,88 [0,64; 12,89], 0,1658 2,83 [0,66; 12,06], 0,2232	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	0/10 (0,0)	0/3 (0,0)	NB NB	0,9999
Nein	24/235 (10,2)	3/108 (2,8)	3,60 [1,08; 11,99], <b>0,0366</b> 3,68 [1,13; 11,95], <b>0,0171</b>	
<b>Größe metastatische Läsion</b>				
≤3.0 cm	10/136 (7,4)	1/62 (1,6)	4,19 [0,53; 32,89], 0,1728 4,56 [0,60; 34,84], 0,1781	0,9100
3.1-8.0 cm	9/89 (10,1)	1/40 (2,5)	4,27 [0,54; 33,71], 0,1685 4,04 [0,53; 30,86], 0,1721	
≥8.1 cm	5/20 (25,0)	1/9 (11,1)	2,16 [0,25; 18,54], 0,4818 2,25 [0,31; 16,59], 0,6328	
<b>Region</b>				
Nordamerika	16/85 (18,8)	2/45 (4,4)	4,28 [0,98; 18,70], 0,0532 4,24 [1,02; 17,61], <b>0,0311</b>	0,8072
Nicht-Nordamerika	8/160 (5,0)	1/66 (1,5)	3,23 [0,40; 25,86], 0,2686 3,30 [0,42; 25,87], 0,2900	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Intera- ktionst- erm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	1/12 (8,3)	0/7 (0,0)	NB 1,85 [0,09; 40,05], 1,0000	0,4531
Pembrolizumab	17/193 (8,8)	3/91 (3,3)	2,59 [0,76; 8,87], 0,1290 2,67 [0,80; 8,89], 0,1340	
Ipilimumab	6/40 (15,0)	0/13 (0,0)	NB 4,44 [0,27; 73,86], 0,3169	
<b>PT Hypomagnesiaemie</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	0,9999
Nicht-hispanisch	18/211 (8,5)	1/89 (1,1)	7,56 [1,01; 56,64], <b>0,0491</b> 7,59 [1,03; 56,01], <b>0,0171</b>	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	9/125 (7,2)	0/55 (0,0)	NB 8,44 [0,50; 142,57], 0,0588	0,2736
Weiblich	10/120 (8,3)	1/56 (1,8)	4,53 [0,58; 35,47], 0,1502 4,67 [0,61; 35,57], 0,1774	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	9/126 (7,1)	1/50 (2,0)	3,31 [0,42; 26,29], 0,2578 3,57 [0,46; 27,46], 0,2855	0,1855
≥65 Jahre	10/119 (8,4)	0/61 (0,0)	NB 10,85 [0,65; 182,11], <b>0,0169</b>	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
0	14/191 (7,3)	1/81 (1,2)	5,86 [0,77; 44,60], 0,0878 5,94 [0,79; 44,40], <b>0,0452</b>	0,4836
1	3/49 (6,1)	0/28 (0,0)	NB 4,06 [0,22; 75,86], 0,2967	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	14/193 (7,3)	1/89 (1,1)	6,39 [0,84; 48,67], 0,0734 6,46 [0,86; 48,34], <b>0,0426</b>	0,4608
>ULN	5/51 (9,8)	0/22 (0,0)	NB 4,87 [0,28; 84,38], 0,3137	
<b>LDH</b>				
≤ULN	12/158 (7,6)	0/70 (0,0)	NB 11,16 [0,67; 185,95], <b>0,0200</b>	0,1837
>ULN	7/87 (8,0)	1/41 (2,4)	4,38 [0,51; 37,42], 0,1775 3,30 [0,42; 25,94], 0,4349	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	0/10 (0,0)	0/3 (0,0)	NB NB	0,9999
Nein	19/235 (8,1)	1/108 (0,9)	8,64 [1,16; 64,59], <b>0,0357</b> 8,73 [1,18; 64,39], <b>0,0059</b>	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Intera- ktionst- erm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>Größte metastatische Läsion</b>				
≤3.0 cm	9/136 (6,6)	1/62 (1,6)	4,13 [0,52; 32,60], 0,1785 4,10 [0,53; 31,68], 0,1764	0,4745
3.1-8.0 cm	9/89 (10,1)	0/40 (0,0)	NB 8,66 [0,52; 145,17], 0,0562	
≥8.1 cm	1/20 (5,0)	0/9 (0,0)	NB 1,43 [0,06; 32,05], 1,0000	
<b>Region</b>				
Nordamerika	15/85 (17,6)	1/45 (2,2)	8,17 [1,08; 61,94], <b>0,0422</b> 7,94 [1,08; 58,19], <b>0,0106</b>	0,5556
Nicht-Nordamerika	4/160 (2,5)	0/66 (0,0)	NB 3,75 [0,20; 68,60], 0,3240	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	0/12 (0,0)	0/7 (0,0)	NB NB	0,8480
Pembrolizumab	15/193 (7,8)	1/91 (1,1)	6,99 [0,92; 52,97], 0,0599 7,07 [0,95; 52,72], <b>0,0252</b>	
Ipilimumab	4/40 (10,0)	0/13 (0,0)	NB 3,07 [0,18; 53,56], 0,5614	
<b>PT Ausschlag mit Juckreiz</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	NB
Nicht-hispanisch	14/211 (6,6)	0/89 (0,0)	NB 12,31 [0,74; 204,16], <b>0,0127</b>	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	5/126 (4,0)	0/50 (0,0)	NB 4,42 [0,25; 78,44], 0,3234	NB
≥65 Jahre	10/119 (8,4)	0/61 (0,0)	NB 10,85 [0,65; 182,11], <b>0,0169</b>	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
0	12/191 (6,3)	0/81 (0,0)	NB 10,68 [0,64; 178,21], <b>0,0206</b>	NB
1	3/49 (6,1)	0/28 (0,0)	NB 4,06 [0,22; 75,86], 0,2967	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	14/193 (7,3)	0/89 (0,0)	NB 13,45 [0,81; 223,04], <b>0,0062</b>	NB
>ULN	1/51 (2,0)	0/22 (0,0)	NB 1,33 [0,06; 31,36], 1,0000	
<b>LDH</b>				
≤ULN	10/158 (6,3)	0/70 (0,0)	NB 9,38 [0,56; 157,83], <b>0,0339</b>	NB

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs.Vergleichstherapie	Intera- ktionst- erm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
>ULN	5/87 (5,7)	0/41 (0,0)	NB 5,25 [0,30; 92,75], 0,1758	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	0/10 (0,0)	0/3 (0,0)	NB NB	NB
Nein	15/235 (6,4)	0/108 (0,0)	NB 14,32 [0,86; 237,10], <b>0,0038</b>	
<b>Region</b>				
Nordamerika	4/85 (4,7)	0/45 (0,0)	NB 4,81 [0,26; 87,47], 0,2976	NB
Nicht-Nordamerika	11/160 (6,9)	0/66 (0,0)	NB 9,57 [0,57; 160,11], <b>0,0363</b>	
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	0,9999
Nicht-hispanisch	18/211 (8,5)	1/89 (1,1)	7,50 [1,00; 56,21], <b>0,0499</b> 7,59 [1,03; 56,01], <b>0,0171</b>	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	10/125 (8,0)	1/55 (1,8)	4,40 [0,56; 34,41], 0,1577 4,40 [0,58; 33,54], 0,1766	0,8619
Weiblich	12/120 (10,0)	1/56 (1,8)	5,45 [0,71; 41,94], 0,1034 5,60 [0,75; 42,01], 0,0645	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	12/126 (9,5)	1/50 (2,0)	4,34 [0,56; 33,41], 0,1591 4,76 [0,64; 35,66], 0,1133	0,9310
≥65 Jahre	10/119 (8,4)	1/61 (1,6)	5,35 [0,68; 41,78], 0,1099 5,13 [0,67; 39,12], 0,1014	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
0	18/191 (9,4)	1/81 (1,2)	7,50 [1,00; 56,21], <b>0,0499</b> 7,63 [1,04; 56,23], <b>0,0168</b>	0,3391
1	3/49 (6,1)	1/28 (3,6)	1,75 [0,18; 16,85], 0,6270 1,71 [0,19; 15,71], 1,0000	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	17/193 (8,8)	2/89 (2,2)	3,82 [0,88; 16,55], 0,0732 3,92 [0,93; 16,60], <b>0,0428</b>	0,3348
>ULN	5/51 (9,8)	0/22 (0,0)	NB 4,87 [0,28; 84,38], 0,3137	
<b>LDH</b>				
≤ULN	16/158 (10,1)	2/70 (2,9)	3,50 [0,80; 15,22], 0,0953 3,54 [0,84; 15,00], 0,0664	0,2631
>ULN	6/87 (6,9)	0/41 (0,0)	NB 6,20 [0,36; 107,57], 0,1758	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Interaktionsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	0/10 (0,0)	0/3 (0,0)	NB NB	0,9999
Nein	22/235 (9,4)	2/108 (1,9)	4,97 [1,17; 21,17], <b>0,0299</b> 5,06 [1,21; 21,11], <b>0,0109</b>	
<b>Größte metastatische Läsion</b>				
≤3.0 cm	16/136 (11,8)	1/62 (1,6)	7,15 [0,95; 53,96], 0,0564 7,29 [0,99; 53,78], <b>0,0252</b>	0,6773
3.1-8.0 cm	5/89 (5,6)	1/40 (2,5)	2,32 [0,27; 19,87], 0,4422 2,25 [0,27; 18,62], 0,6652	
≥8.1 cm	1/20 (5,0)	0/9 (0,0)	NB 1,43 [0,06; 32,05], 1,0000	
<b>Region</b>				
Nordamerika	6/85 (7,1)	0/45 (0,0)	NB 6,95 [0,40; 120,70], 0,0921	0,2290
Nicht-Nordamerika	16/160 (10,0)	2/66 (3,0)	3,26 [0,75; 14,20], 0,1149 3,30 [0,78; 13,95], 0,1050	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	1/12 (8,3)	0/7 (0,0)	NB 1,85 [0,09; 40,05], 1,0000	0,8467
Pembrolizumab	12/193 (6,2)	1/91 (1,1)	5,39 [0,70; 41,46], 0,1059 5,66 [0,75; 42,85], 0,0679	
Ipilimumab	9/40 (22,5)	1/13 (7,7)	3,34 [0,42; 26,42], 0,2522 2,93 [0,41; 20,95], 0,4189	
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HR: Hazard Ratio, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, NB: nicht berechenbar, PT: Preferred Term, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven wurden nur berechnet, wenn der Interaktionstest signifikant und berechenbar war.</p> <p>Hazard Ratios wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Für die Berechnung des Relativen Risikos wurde eine Nullzellenkorrektur angewandt, der p-Wert entstammt dem exakten Fisher-Test mit unkorrigierten Daten. Der p-Wert für die Interaktion stammt aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties = Efron), das den Behandlungsterm, den Faktor und den Behandlung-nach-Faktor-Interaktionsterm enthält.</p>				

Tabelle 4: UESI Hautreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs Vergleichstherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert

Hautreaktion	224/245 (91,4)	45/111 (40,5)	6,54 [4,69; 9,12], <0,0001 2,26 [1,79; 2,83], <0,0001
Schwerwiegende Hautreaktion	13/245 (5,3)	0/0 (0,0)	NB 12,95 [0,74; 204,96], 0,0117
Schwere Hautreaktion	49/245 (20,0)	0/111 (0,0)	NB 45,07 [2,81; 724,21], <0,0001

HR: Hazard Ratio, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, NB nicht berechenbar, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RR: Relatives Risiko, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hazard Ratios wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Für die Berechnung des Relativen Risikos wurde eine Nullzellenkorrektur angewandt, der p-Wert entstammt dem exakten Fisher-Test mit unkorrigierten Daten.

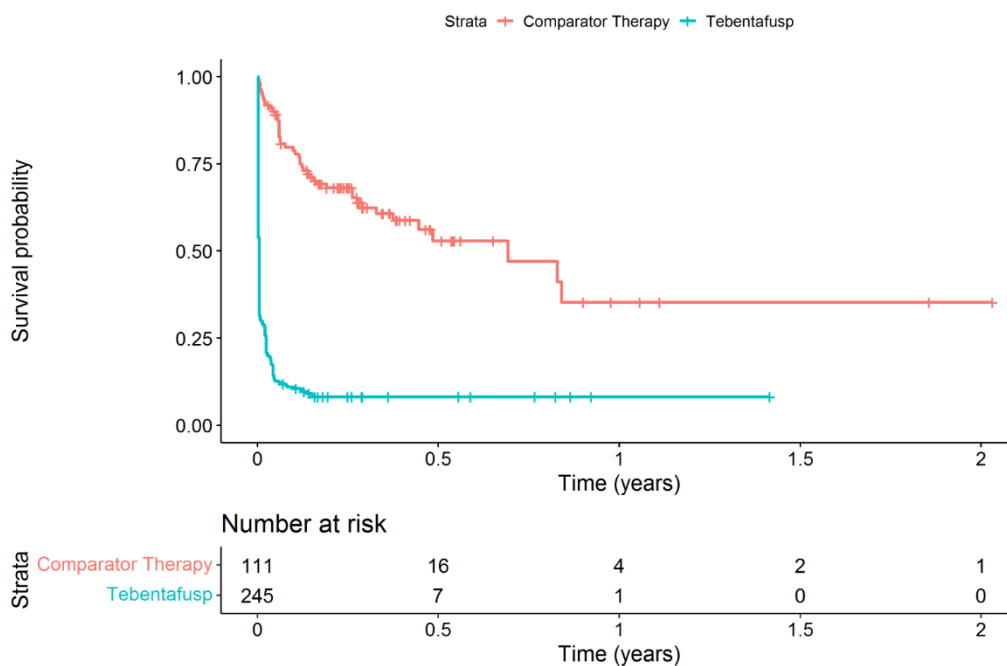


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Hautreaktion** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

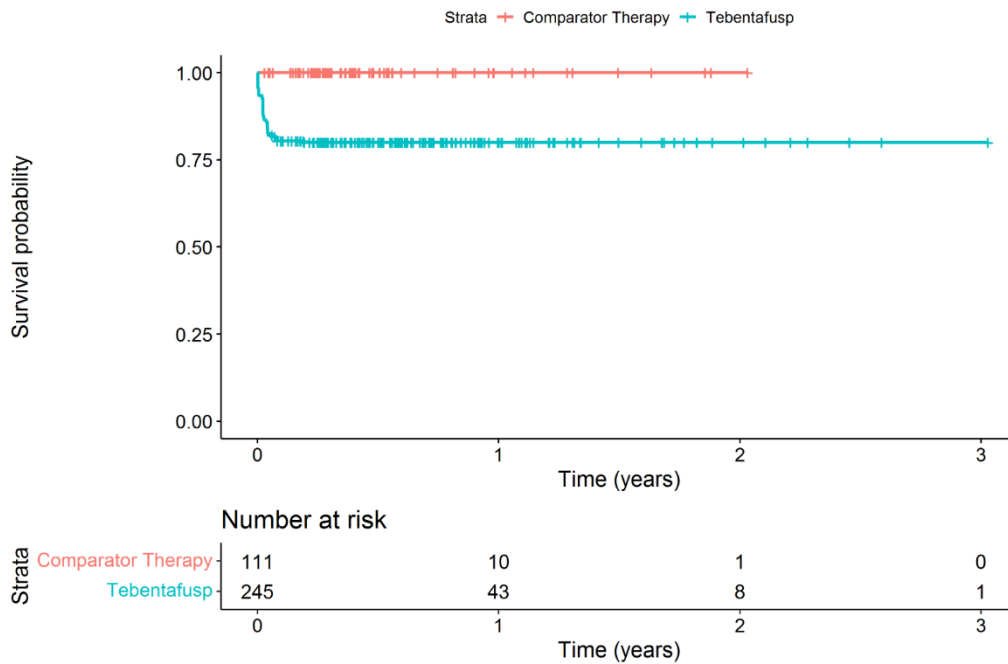


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Schwere Hautreaktion** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

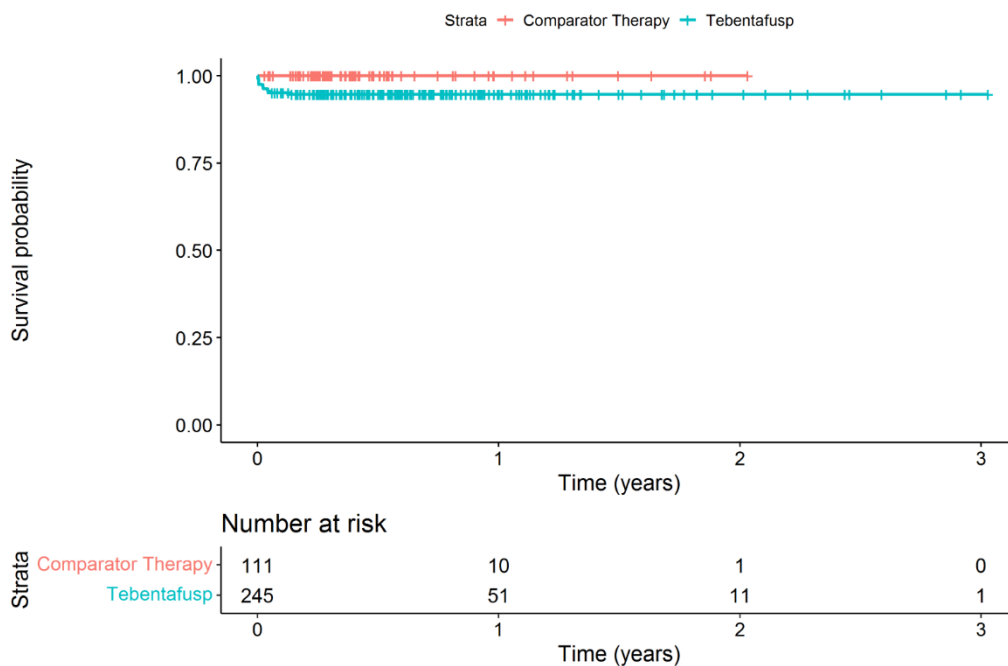


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Schwerwiegende Hautreaktion** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)



Tabelle 5: Subgruppenanalysen UESI Hautreaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Interaktionsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>Hautreaktion</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	2/3 (66,7)	0/4 (0,0)	NB 6,25 [0,40; 96,50], 0,1429	0,1648
Nicht-hispanisch	191/211 (90,5)	41/89 (46,1)	5,30 [3,74; 7,50], <0,0001 1,96 [1,56; 2,47], <0,0001	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	112/125 (89,6)	24/55 (43,6)	5,67 [3,60; 8,94], <0,0001 2,05 [1,51; 2,79], <0,0001	0,3152
Weiblich	112/120 (93,3)	21/56 (37,5)	7,63 [4,69; 12,43], <0,0001 2,49 [1,77; 3,50], <0,0001	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	118/126 (93,7)	20/50 (40,0)	6,96 [4,26; 11,37], <0,0001 2,34 [1,66; 3,30], <0,0001	0,5973
≥65 Jahre	106/119 (89,1)	25/61 (41,0)	6,28 [3,98; 9,89], <0,0001 2,17 [1,60; 2,96], <0,0001	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
1	178/191 (93,2)	32/81 (39,5)	7,22 [4,88; 10,68], <0,0001 2,36 [1,80; 3,10], <0,0001	0,0670
0	41/49 (83,7)	13/28 (46,4)	4,29 [2,26; 8,14], <0,0001 1,80 [1,19; 2,73], 0,0015	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	182/193 (94,3)	40/89 (44,9)	6,87 [4,79; 9,84], <0,0001 2,10 [1,66; 2,65], <0,0001	0,8642
>ULN	41/51 (80,4)	5/22 (22,7)	8,55 [3,04; 24,02], <0,0001 3,54 [1,62; 7,73], <0,0001	
<b>LDH</b>				
≤ULN	153/158 (96,8)	30/70 (42,9)	8,83 [5,80; 13,45], <0,0001 2,26 [1,72; 2,97], <0,0001	0,0496
>ULN	71/87 (81,6)	15/41 (36,6)	4,63 [2,63; 8,15], <0,0001 2,23 [1,47; 3,38], <0,0001	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	9/10 (90,0)	3/3 (100,0)	2,54 [0,64; 10,02], 0,1843 0,99 [0,64; 1,53], 1,0000	0,0886
Nein	215/235 (91,5)	42/108 (38,9)	6,93 [4,91; 9,76], <0,0001 2,35 [1,85; 2,99], <0,0001	
<b>Größte metastatische Läsion</b>				
≤3.0 cm	130/136 (95,6)	25/62 (40,3)	8,81 [5,57; 13,91], <0,0001 2,37 [1,75; 3,22], <0,0001	0,1223
3.1-8.0 cm	76/89 (85,4)	17/40 (42,5)	4,82 [2,81; 8,26], <0,0001 2,01 [1,39; 2,91], <0,0001	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Interaktionsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
≥8.1 cm	18/20 (90,0)	3/9 (33,3)	17,92 [2,36; 136,16], <b>0,0053</b> 2,70 [1,06; 6,88], <b>0,0039</b>	
<b>Region</b>				
Nordamerika	83/85 (97,6)	24/45 (53,3)	7,80 [4,72; 12,90], <b>&lt;0,0001</b> 1,83 [1,39; 2,41], <b>&lt;0,0001</b>	0,7819
Nicht-Nordamerika	141/160 (88,1)	21/66 (31,8)	7,23 [4,52; 11,56], <b>&lt;0,0001</b> 2,77 [1,94; 3,96], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	12/12 (100,0)	1/7 (14,3)	NB 5,13 [1,21; 21,79], <b>0,0003</b>	<b>0,0147</b>
Pembrolizumab	174/193 (90,2)	33/91 (36,3)	6,81 [4,64; NA], <b>&lt;0,0001</b> 2,49 [1,89; 3,28], <b>&lt;0,0001</b>	
Ipilimumab	38/40 (95,0)	11/13 (84,6)	4,12 [2,02; NA], <b>0,0001</b> 1,12 [0,88; 1,43], 0,2493	
<b>Schwere Hautreaktion</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	NB
Nicht-hispanisch	34/211 (16,1)	0/89 (0,0)	NB 29,29 [1,82; 472,60], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	24/125 (19,2)	0/55 (0,0)	NB 21,78 [1,35; 351,81], <b>&lt;0,0001</b>	NB
Weiblich	25/120 (20,8)	0/56 (0,0)	NB 24,02 [1,49; 387,68], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	27/126 (21,4)	0/50 (0,0)	NB 22,09 [1,37; 355,29], <b>&lt;0,0001</b>	NB
≥65 Jahre	22/119 (18,5)	0/61 (0,0)	NB 23,25 [1,43; 376,88], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
1	42/191 (22,0)	0/81 (0,0)	NB 36,30 [2,26; 582,85], <b>&lt;0,0001</b>	NB
0	7/49 (14,3)	0/28 (0,0)	NB 8,70 [0,52; 146,83], <b>0,0439</b>	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	40/193 (20,7)	0/89 (0,0)	NB 37,58 [2,34; 604,28], <b>&lt;0,0001</b>	NB
>ULN	9/51 (17,6)	0/22 (0,0)	NB 8,40 [0,51; 138,36], <b>0,0498</b>	
<b>LDH</b>				
≤ULN	39/158 (24,7)	0/70 (0,0)	NB 35,28 [2,20; 565,92], <b>&lt;0,0001</b>	NB

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Interaktionsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
>ULN	10/87 (11,5)	0/41 (0,0)	NB 10,02 [0,60; 167,00], <b>0,0299</b>	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	1/10 (10,0)	0/3 (0,0)	NB 1,09 [0,05; 21,67], 1,0000	NB
Nein	48/235 (20,4)	0/108 (0,0)	NB 44,80 [2,79; 719,84], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Größte metastatische Läsion</b>				
≤3.0 cm	36/136 (26,5)	0/62 (0,0)	NB 33,57 [2,09; 538,26], <b>&lt;0,0001</b>	NB
3.1-8.0 cm	10/89 (11,2)	0/40 (0,0)	NB 9,57 [0,57; 159,36], <b>0,0306</b>	
≥8.1 cm	3/20 (15,0)	0/9 (0,0)	NB 3,33 [0,19; 58,55], 0,5320	
<b>Region</b>				
Nordamerika	17/85 (20,0)	0/45 (0,0)	NB 18,72 [1,15; 304,26], <b>0,0006</b>	NB
Nicht-Nordamerika	32/160 (20,0)	0/66 (0,0)	NB 27,05 [1,68; 435,35], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	7/12 (58,3)	0/7 (0,0)	NB 9,23 [0,61; 140,67], <b>0,0174</b>	NB
Pembrolizumab	30/193 (15,5)	0/91 (0,0)	NB 28,93 [1,79; 467,88], <b>&lt;0,0001</b>	
Ipilimumab	12/40 (30,0)	0/13 (0,0)	NB 8,54 [0,54; 134,99], <b>0,0256</b>	
<b>Schwerwiegende Hautreaktion</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB NB	NB
Nicht-hispanisch	6/211 (2,8)	0/89 (0,0)	NB 5,52 [0,31; 96,93], 0,1844	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	7/125 (5,6)	0/55 (0,0)	NB 6,67 [0,39; 114,72], 0,1024	NB
Weiblich	6/120 (5,0)	0/56 (0,0)	NB 6,12 [0,35; 106,84], 0,1787	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	9/126 (7,1)	0/50 (0,0)	NB 7,63 [0,45; 128,67], 0,0620	NB
≥65 Jahre	4/119 (3,4)	0/61 (0,0)	NB 4,65 [0,25; 84,99], 0,3013	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Interaktionsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
1	10/191 (5,2)	0/81 (0,0)	NB 8,97 [0,53; 151,26], <b>0,0360</b>	NB
0	3/49 (6,1)	0/28 (0,0)	NB 4,06 [0,22; 75,86], 0,2967	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
≤ULN	11/193 (5,7)	0/89 (0,0)	NB 10,67 [0,64; 179,08], <b>0,0193</b>	NB
>ULN	2/51 (3,9)	0/22 (0,0)	NB 2,21 [0,11; 44,26], 1,0000	
<b>LDH</b>				
≤ULN	8/158 (5,1)	0/70 (0,0)	NB 7,59 [0,44; 129,72], 0,1105	NB
>ULN	5/87 (5,7)	0/41 (0,0)	NB 5,25 [0,30; 92,75], 0,1758	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Ja	0/10 (0,0)	0/3 (0,0)	NB NB	NB
Nein	13/235 (5,5)	0/108 (0,0)	NB 12,47 [0,75; 207,86], <b>0,0116</b>	
<b>Größte metastatische Läsion</b>				
≤3.0 cm	8/136 (5,9)	0/62 (0,0)	NB 7,82 [0,46; 133,34], 0,0589	NB
3.1-8.0 cm	5/89 (5,6)	0/40 (0,0)	NB 5,01 [0,28; 88,51], 0,3233	
≥8.1 cm	0/20 (0,0)	0/9 (0,0)	NB NB	
<b>Region</b>				
Nordamerika	2/85 (2,4)	0/45 (0,0)	NB 2,67 [0,13; 54,54], 0,5438	NB
Nicht-Nordamerika	11/160 (6,9)	0/66 (0,0)	NB 9,57 [0,57; 160,11], <b>0,0363</b>	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	5/12 (41,7)	0/7 (0,0)	NB 6,77 [0,43; 106,72], 0,1060	NB
Pembrolizumab	8/193 (4,1)	0/91 (0,0)	NB 8,06 [0,47; 138,17], 0,0581	
Ipilimumab	0/40 (0,0)	0/13 (0,0)	NB NB	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie	Interaktionsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HR: Hazard Ratio, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, NB: nicht berechenbar, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RR: Relatives Risiko, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven wurden nur berechnet, wenn der Interaktionstest signifikant und berechenbar war.</p> <p>Hazard Ratios wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Für die Berechnung des Relativen Risikos wurde eine Nullzellenkorrektur angewandt, der p-Wert entstammt dem exakten Fisher-Test mit unkorrigierten Daten. Der p-Wert für die Interaktion stammt aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties = Efron), das den Behandlungsterm, den Faktor und den Behandlung-nach-Faktor-Interaktionsterm enthält.</p>				

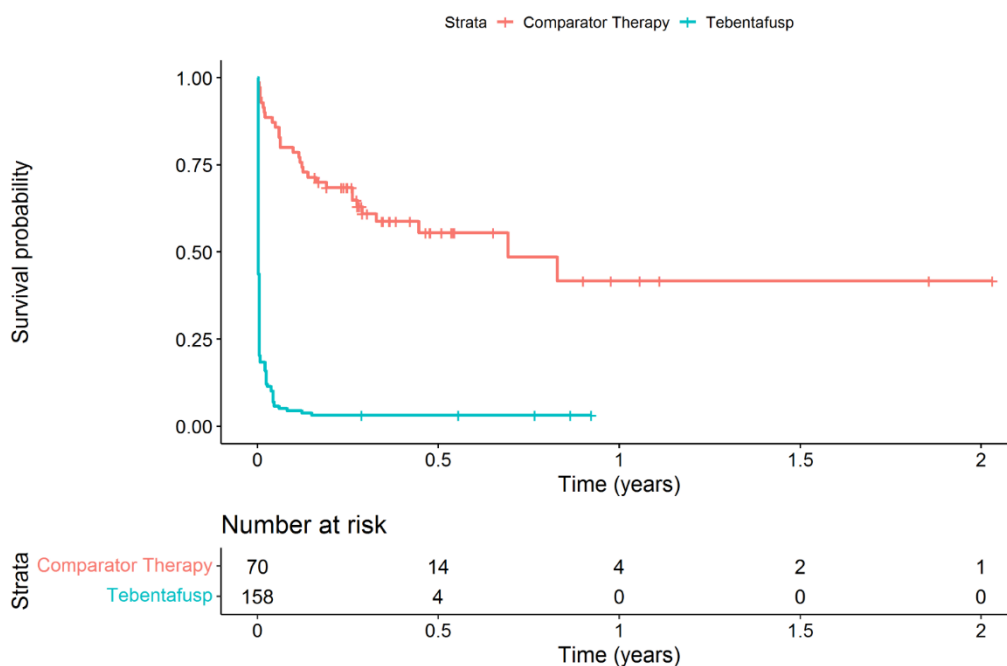


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Hautreaktion, Subgruppe LDH in der Ausprägung LDH ≤ ULN** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

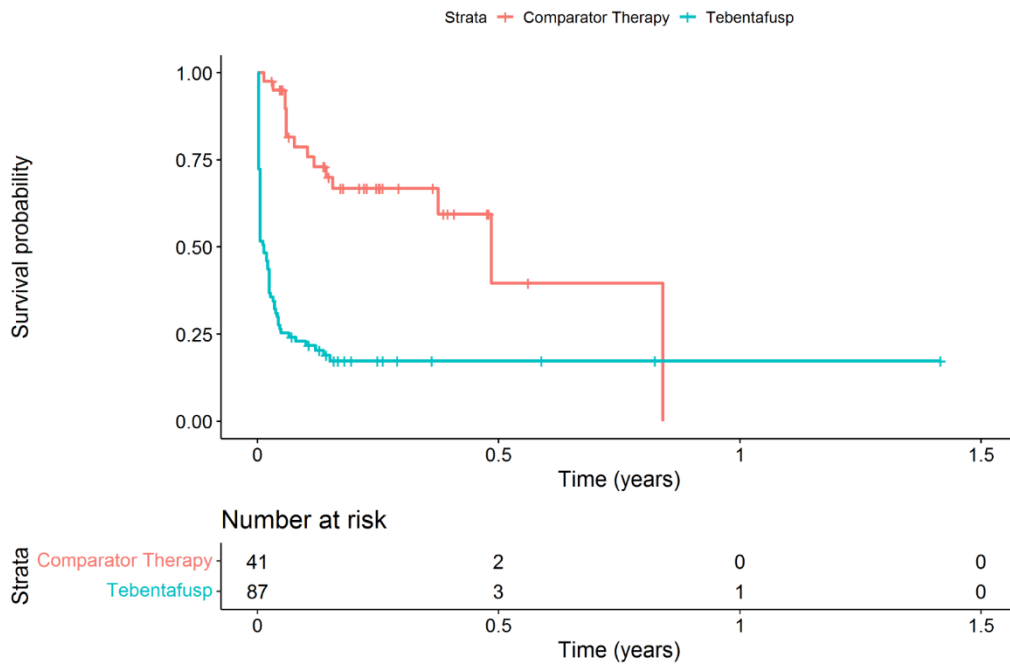


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Hautreaktion, Subgruppe LDH in der Ausprägung LDH > ULN** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

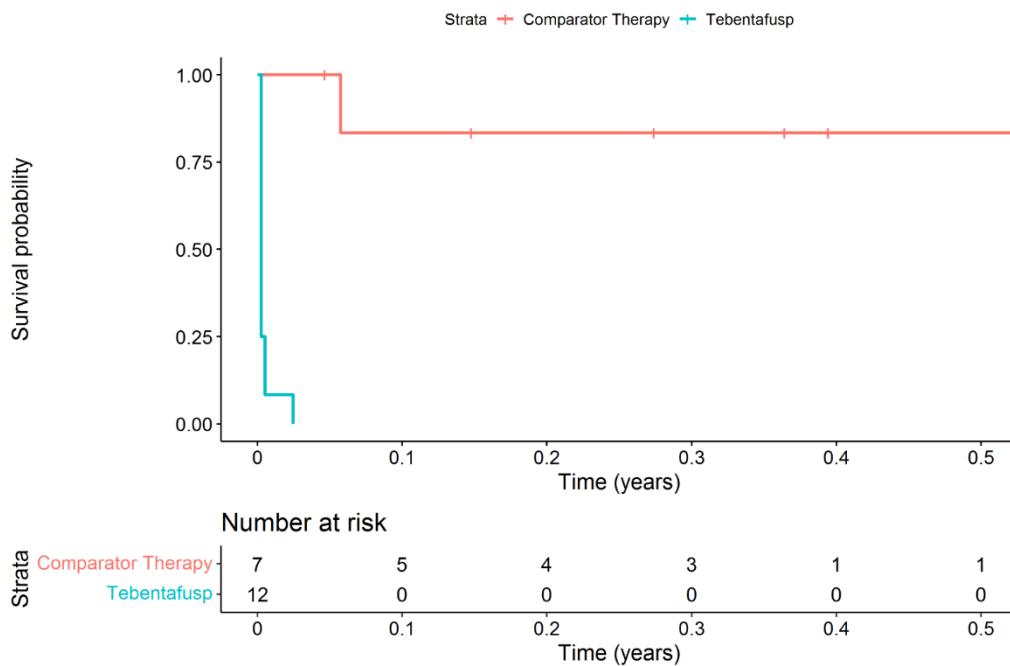


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Hautreaktion, Subgruppe Vorauswahl der Chemotherapie in der Ausprägung Dacabarbazin** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

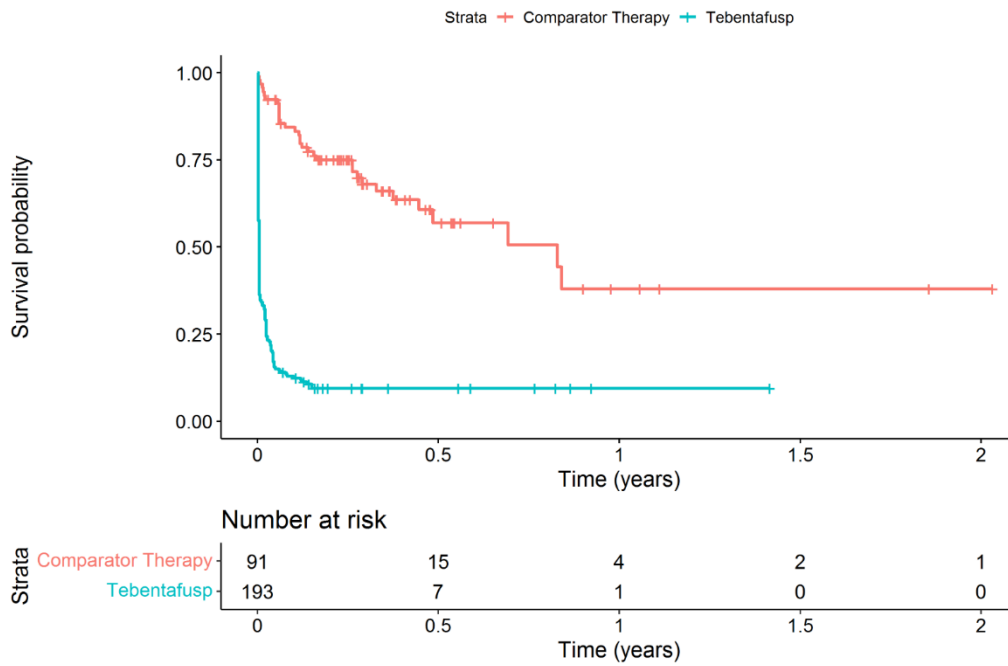


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Hautreaktion, Subgruppe Vorauswahl der Chemotherapie in der Ausprägung Pembrolizumab** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

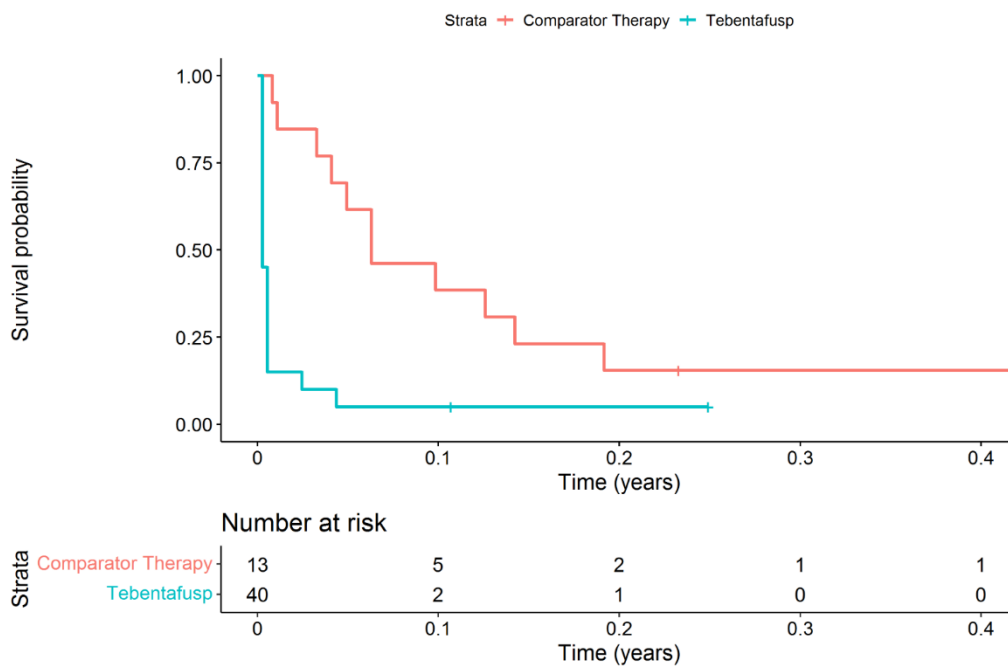


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für **UESI Hautreaktion Vorauswahl der Chemotherapie Ipilimumab** (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 6: Subgruppenanalysen schwere UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs Vergleichstherapie	Interakti onsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert	
<b>schwere UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>				
<b>Herkunft</b>				
Hispanisch	0/3 (0,0)	0/4 (0,0)	NB	NB
Nicht-hispanisch	34/211 (16,1)	0/89 (0,0)	29,29 [1,82; 472,60], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Geschlecht</b>				
Weiblich	25/120 (20,8)	0/56 (0,0)	24,02 [1,49; 387,68], <b>&lt;0,0001</b>	0,9610
Männlich	24/125 (19,2)	0/55 (0,0)	21,78 [1,35; 351,81], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Alter</b>				
<65 Jahre	27/126 (21,4)	0/50 (0,0)	22,09 [1,37; 355,29], <b>&lt;0,0001</b>	0,9796
≥65 Jahre	22/119 (18,5)	0/61 (0,0)	23,25 [1,43; 376,88], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>ECOG-Performance-Status</b>				
0	42/191 (22,0)	0/81 (0,0)	36,30 [2,26; 582,84], <b>&lt;0,0001</b>	0,4797
1	7/49 (14,3)	0/28 (0,0)	8,70 [0,52; 146,83], <b>0,0439</b>	
<b>Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline)</b>				
>ULN	9/51 (17,6)	0/22 (0,0)	8,40 [0,51; 138,36], <b>0,0498</b>	0,4568
≤ULN	40/193 (20,7)	0/89 (0,0)	37,58 [2,34; 604,28], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>LDH</b>				
>ULN	10/87 (11,5)	0/41 (0,0)	10,02 [0,60; 167,00], <b>0,0299</b>	0,5325
≤ULN	39/158 (24,7)	0/70 (0,0)	35,28 [2,20; 565,92], <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting</b>				
Nein	48/235 (20,4)	0/108 (0,0)	44,80 [2,79; 719,84], <b>&lt;0,0001</b>	0,0742
Ja	1/10 (10,0)	0/3 (0,0)	1,09 [0,05; 21,67], 1,0000	
<b>Größe metastatische Läsion</b>				
≤3,0 cm	36/136 (26,5)	0/62 (0,0)	33,57 [2,09; 538,26], <b>&lt;0,0001</b>	0,5236
3,1-8,0 cm	10/89 (11,2)	0/40 (0,0)	9,57 [0,57; 159,36], <b>0,0306</b>	



Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebentafusp vs Vergleichstherapie	Interakti onsterm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert	
≥8,1 cm	3/20 (15,0)	0/9 (0,0)	3,33 [0,19; 58,55], 0,5320	
<b>Region</b>				
Nicht-Nordamerika	32/160 (20,0)	0/66 (0,0)	27,05 [1,68; 435,35], < <b>0,0001</b>	0,8546
Nordamerika	17/85 (20,0)	0/45 (0,0)	18,72 [1,15; 304,26], <b>0,0006</b>	
<b>Vorauswahl der Chemotherapie</b>				
Dacarbazin	7/12 (58,3)	0/7 (0,0)	9,23 [0,61; 140,67], <b>0,0174</b>	0,7917
Ipilimumab	12/40 (30,0)	0/13 (0,0)	8,54 [0,54; 134,99], <b>0,0256</b>	
Pembrolizumab	30/193 (15,5)	0/91 (0,0)	28,93 [1,79; 467,88], < <b>0,0001</b>	
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, HR: Hazard Ratio, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, NB: nicht berechenbar, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven wurden nur berechnet, wenn der Interaktionstest signifikant und berechenbar war. Hazard Ratios wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. Für die Berechnung des Relativen Risikos wurde eine Nullzellenkorrektur angewandt, der p-Wert entstammt dem exakten Fisher-Test mit unkorrigierten Daten. Der p-Wert für die Interaktion ergibt sich aus dem Q-Test einer Meta-Analyse der Relativen Risiken.</p>				

## 5.2 Stellungnahme des vfa

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Tebentafusp (Kimmtrak)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Tebentafusp (Kimmtrak) von Immunocore Ireland Ltd. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tebentafusp ist zugelassen als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01- positiven erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem uveal Melanom. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2022 sah der G-BA hierfür einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab oder Pembrolizumab fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Einstufung basiert vor allem auf einem großen Vorteil beim Gesamtüberleben. Die Bewertung entspricht dem vom Hersteller beanspruchten Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

### 5.3 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. März 2024
Stellungnahme zu	Tebentafusp
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses erneute Verfahren zu Tebentafusp (Kimmtrak®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 772 1303 1110"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>- Dacarbazin - Ipilimumab - Lomustin - Nivolumab - Pembrolizumab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gegenüber dem ersten Verfahren zu Tebentafusp haben sich keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse ergeben.</li> </ul>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	- Dacarbazin - Ipilimumab - Lomustin - Nivolumab - Pembrolizumab	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
-	- Dacarbazin - Ipilimumab - Lomustin - Nivolumab - Pembrolizumab	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis													

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Zytostatika ist nachvollziehbar. In der aktuellen Versorgung ist Tebentafusp bereits zum Therapiestandard geworden.</li> <li>• Basis dieser erneuten Nutzenbewertung ist IMCgp100-202, eine internationale Phase-III-Studie mit 378 Pat. und einer 2:1 Randomisierung zugunsten des neuen Arzneimittels.</li> <li>• Tebentafusp führte gegenüber der Vergleichstherapie zur signifikanten und nachhaltigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Ansprechrate liegt bei 11%, die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bei 0,5 Monaten.</li> <li>• Hauptnebenwirkungen sind Exantheme, Fieber und Hypotonie. Die Nebenwirkungen sind kurzzeitig und treten in den ersten Wochen auf. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 2% vs 5% im Kontrollarm.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tebentafusp den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> <li>• Der IQWiG-Bericht schließt sich dem Vorschlag des pU zur Quantifizierung des Zusatznutzens an.</li> <li>• Tebentafusp wird als Monotherapie eingesetzt.</li> </ul> <p>Bei HLA A*02:01-positiven Pat. mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ist Tebentafusp inzwischen zum Therapiestandard geworden.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Aderhautmelanom ist eine seltene maligne Erkrankung. Es macht etwa 85% der Melanome im Auge aus. Die Häufigkeit in Deutschland wird auf 4-5 Erkrankungen / 1.000.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben [1-4].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biologisch unterscheidet sich das Aderhautmelanom von Melanomen der Haut oder der Schleimhäute. Bei über 80% der Pat. finden sich onkogene Mutationen in den G-Protein-<math>\alpha</math>-Untereinheiten <i>GNAQ</i> oder <i>GNA11</i>. Diese führen zur kontinuierlichen Aktivierung des <i>RAS/RAF/MEK/ERK</i> Signalübertranswegs [5-7].</p> <p>Klinisch ist das Aderhautmelanom neben der lokalen Symptomatik durch eine frühe Metastasierung und präferenziellen Befall der Leber charakterisiert.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom bestehen mehrere Therapiemöglichkeiten. Dacarbazin galt über viele Jahre als Therapie der Wahl, allerdings mit sehr niedrigen Remissionsraten (&lt;5%), kurzem progressionsfreiem Überleben (&lt;3 Monate) und einer medianen Gesamtüberlebenszeit &lt;10 Monate. Neue Arzneimittel wie Selumetinib, Sunitinib wurden in randomisierten Studien jeweils gegen Dacarbazin getestet, ohne dass sich ein OS-Benefit zeigen ließ [8, 9]. Besser untersucht und derzeit häufig in der Chemotherapie eingesetzt wird die Kombination von Treosulfan und Gemcitabin [10, 11].</p> <p>Auf Grund des starken Hepatotropismus und der geringen Wirksamkeit systemischer Therapieoptionen sind diverse Leber-direktive Therapien etabliert, darunter die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive interne Radiotherapie (SIRT), die Radiofrequenzablation (RFA) sowie die intraarterielle Chemotherapie [12]. Für die Leberperfusion mit Melphalan und mit Fotemustin liegen Daten randomisierter Studien vor, allerdings ohne Nachweis einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit [13]. Im oligometastasierten Stadium kann auch eine palliative intendierte Metastasenresektion der Leber klinisch sinnvoll sein.</p> <p>Analog zum Melanom von Haut und Schleimhäuten wurde die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren evaluiert. Ipilimumab blockt CTLA-4 und ist für die Therapie des Melanoms zugelassen. Retrospektive Analysen und Phase-II-Studien zeigen eine geringe Wirksamkeit, Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind für</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Therapie des Melanoms zugelassen, sind in der Monotherapie beim uvealen Melanom aber nur wenig wirksam [14]. Zwei Studien mit der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab zeigte Ansprechraten von 18% (35 Pat.) und 11,5% (52 Pat.) bei einer Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr von &gt;50% in beiden Studien [14, 15]. Allerdings waren in diese Studien bis zu 20% Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung eingeschlossen und damit eher untypisch für Pat. mit uvealem Melanom. Daten randomisierte Studien im Vergleich mit einer anti-PD1-Monotherapie existieren nicht, aber in einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass ein Vorteil für Ipilimumab und Nivolumab nur bei Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung bestand [15]. Eine Therapie mit anti-PD-1 Antikörper +/- Ipilimumab ist in vielen Zentren als Alternative zu lokalen Leberverfahren Standard, insbesondere wenn die Patienten für HLA-A0201 negativ sind.</p> <p>Tebentafusp (IMCgp100) gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer). Tebentafusp besteht aus einem T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist. Der T-Zell-Rezeptor von Tebentafusp erkennt ein Glykoprotein (gp)-100-Epitop, welches auf einer Tumorzelle im Kontext mit HLA-Antigenen präsentiert wird. Gp100 wird bevorzugt in Melanomzellen exprimiert. Da es sich aber um ein Differenzierungsantigen handelt, ist es auch in gesunden Melanozyten vorhanden, was die Hauttoxizität von Tebentafusp im Sinne einer On Target/Off Tumor-Toxizität erklärt. Die Funktion von Tebentafusp ist von HLA-A*02:01 (engl. human leukocyte antigen-A*02:01) - Molekülen auf der Tumorzelle abhängig. Diese HLA-Variante ist bei etwa 50 % der deutschen Bevölkerung vorhanden. Tebentafusp wird intravenös und einmal wöchentlich appliziert.</p> <p>Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Tebentafusp bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Tebentafusp beim inoperablem oder metastasiertem Aderhautmelanom</i></b></p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR) <sup>4</sup>	ÜLZ <sup>5</sup>	ÜLR <sup>6</sup>	
IMCgp100-202 [16, 17], Dossier	Pembrolizumab , Ipilimumab oder Dacarbazin	Tebentafusp	378	5 vs 11 <sup>7</sup>	2,9 vs 3,4 0,76 <sup>8</sup> p = 0,01	16,9 vs 21,6 0,68 p < 0,01	7,5 vs 15,3 p = 0,130	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle vs Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Tebentafusp wurde von der FDA im Januar 2022, von der EMA im April 2022 zugelassen.</p>								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat bei dieser erneuten Nutzenbewertung eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard und keine zugelassenen Arzneimittel nach einer systemischen Vortherapie gibt, ist eine Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe sinnvoll. Diese soll folgende Therapieoptionen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immuncheckpoint-Inhibitoren (Nivolumab/Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)</li> <li>- Zytostatika (Dacarbazin, Fotemustin, Gemcitabin/Treosulfan)</li> <li>- Lokoregionale Maßnahmen</li> <li>- Best Supportive Care</li> </ul> <p>Das in der ZVT mit aufgeführte Lomustin hat historische Bedeutung und wird nicht empfohlen.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Der hier zu bewertende Wirkstoff Tebentafusp ist der einzige Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zugelassen ist.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, scheidet hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.</p> <p>Dementsprechend ist die Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie in der Indikation des metastasierten Aderhautmelanoms limitiert. Die vorliegenden internationalen Leitlinien empfehlen, Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren, wenn möglich im Rahmen einer klinischen Studie zu behandeln. In den Leitlinien und in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird ausgeführt, dass als Behandlungsoptionen Immuncheckpoint-Inhibitoren berücksichtigt werden können. Diesbezüglich werden die Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab genannt. Von den Leitlinien und den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird ferner ausgeführt, dass Chemotherapien nur eine (sehr) geringe Wirksamkeit aufweisen. Allerdings kann diese Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn keine geeignete klinische Studie zur Verfügung steht oder keine anderen Therapieoptionen in Betracht kommen. Diesbezüglich sind Dacarbazin und Lomustin zugelassen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In Bezug auf MEK-Inhibitoren wird in Leitlinien ausgeführt, dass zielgerichtete Therapien nur im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt werden sollten. BRAF-Inhibitoren werden im vorliegenden Evidenzkörper nicht aufgeführt.</p> <p>Hinsichtlich der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss lässt sich somit kein einheitlicher Therapiestandard benennen. Für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom wird daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diesbezüglich werden als Behandlungsoptionen die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immun-checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Lomustin und Dacarbazin im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie IMCgp100-202. Die im Kontrollarm zugelassenen Therapien verteilen sich folgendermaßen:</p>	<p>Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der noch laufenden, randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie IMCgp100-202 vor, in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) verglichen wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab            82%</li> <li>- Ipilimumab                12%</li> <li>- Dacarbazin                 6%.</li> </ul> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 13. Oktober 2020. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16, 17].</p>	
	<p><b>4. 3.                    Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Tebentafusp sowohl im Median als im Gesamtverlauf signifikant gegenüber dem Vergleichsarm und im Median um 4,7 Monate verlängert. Die Überlebensrate nach 60 Monaten lag im Tebentafusp-Arm etwa doppelt so hoch wie im Kontrollarm. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass 16 Pat. im Kontrollarm bei Progress Tebentafusp erhielten. Hierdurch wird der Einfluss von Tebentafusp möglicherweise unterschätzt.</p>	<p>Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p>
	<p><b>4. 3. 2.                Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1.            Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde statistisch signifikant verlängert, im Median um 0,5 Monate.</p>	<p>Die vorgelegten Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich waren.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2.      Ansprechrate</b></p> <p>Die Gesamtansprechrate lag bei 11% gegenüber 5% im Vergleichsarm. Eine komplette Remission wurde nur bei einem Patienten beobachtet.</p>	<p>Die vorgelegten Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich waren.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3.      Lebensqualität</b></p> <p>Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden mittels der visuellen Analogskala EQ-5D-5L und des EORTC QLQ-C30 erfasst. Hierbei zeigten sich eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (HR 0,67; p=0,03).</p>	<p>Die vorgelegten Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich waren.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4.      Nebenwirkungen</b></p> <p>Die häufigsten klinischen Nebenwirkungen waren Exanthem (Rash), Fieber und Hypotonie. Die meisten unerwünschten Ereignisse hatten sich nach 3 Monaten zurückgebildet.</p> <p>2% der Pat. im Tebentafusp-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, im Kontrollarm waren es 5%.</p> <p>Eine Übersicht von Nebenwirkungen in der Langzeittherapie ist publiziert [17].</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere UE (CTCAE <math>\geq 3</math>) ein statistisch signifikanter Nachteil für Tebentafusp festzustellen. Im Detail überwiegen bei den spezifischen Nebenwirkungen ebenfalls nachteilige Effekte.</p>



Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit werden aus methodischen Gründen die Daten des Datenschnitts von 2020 herangezogen. Das ist aus klinischer Sicht nicht sinnvoll, da wir insbesondere auch bei initialen Hinweisen auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachhaltige Daten für die Indikationsstellung und die Information der Pat. benötigen.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tebentafusp anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [18].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Tebentafusp:            4</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Tebentafusp wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie, nicht in Kombination eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>7. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das Aderhautmelanom ist eine seltene Erkrankung. Die jetzt vorgelegten Daten bestätigen die Daten der frühen Nutzenbewertung. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig.</p> <p><u>Kontrollarm - ZVT</u></p> <p>Zwischenzeitlich wurden auch Daten einer einarmigen Studie GEM-1402 aus Spanien zur Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination Nivolumab + Ipilimumab (N+I) publiziert [19]. Hier zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 12,7 Monaten. Daten direkt randomisierter Studien zum Vergleich von N+I vs Tebentafusp liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich auf der Basis eines Propensity Score Matching zeigt eine signifikante Überlegenheit von Tebentafusp [20].</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben in einer fortgeschrittenen palliativen Behandlungssituation kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nachteil bei den Nebenwirkungen in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.</p> <p>Der G-BA stellt für HLA-A*02:01-positive Erwachsene mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) fest.</p> <p>Die Aussagekraft wird als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der Einfluss von Tebentafusp auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig. Allerdings ist der Einfluss auf die Gesamtansprechrates mit 11% niedrig und die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Median von 0,5 Monaten relativ kurz. Auf diesem Hintergrund ist es zwar nachvollziehbar, dass der pU wiederum auf die ausführliche Präsentation dieser Daten im Dossier verzichtet hat, aus wissenschaftlicher Sicht ist ein solches Vorgehen jedoch unakzeptabel.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Wie bei vielen Formen der Immuntherapie stehen die unmittelbaren Reaktionen auf das neue Arzneimittel im Vordergrund der Nebenwirkungen. Die meisten Nebenwirkungen traten unmittelbar nach Erstinfusion oder innerhalb der ersten 4 Wochen auf. Die Nebenwirkungen erfordern ein differenziertes Management, sind aber gut behandelbar. Das zeigt sich auch in der sehr niedrigen Abbruchrate.</p> <p>Tebentafusp ist inzwischen zum Standard bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom und HLA A*02:01-Positivität geworden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83:1664-1678, 1998. DOI: [10.1002/\(\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/((sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g)
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 118:1881–1885, 2011. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64:9–29, 2014. DOI: 10.3322/caac.21208
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al.: Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114:2309–2315, 2007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
5. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al.: Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363:2191–2199, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000584
6. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al.: Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:5230–5234, 2008. DOI: 10.1167/iovs.08-2145
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al.: Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457:599–602, 2009. DOI:10.1038/nature07586
8. Leyvraz S, Keilholz U: Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 24:162-169, 2012. DOI: [10.1097/CCO.0b013e32834ff069](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834ff069)
9. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al.: Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 101:38-44, 2017. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2016-309034](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034)
10. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ et al.: Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br. J. Cancer* 92: 1997-2003, 2005. DOI: [10.1038/sj.bjc.6602586](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602586)
11. Schmittel A, Schuster R, Bechrakis NE et al.: A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 15: 447-451, 2005. DOI: [10.1097/00008390-200510000-00014](https://doi.org/10.1097/00008390-200510000-00014)
12. Rantala ES, Hermsberg MM, Piperno-Neumann S et al.: Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Ret Eye Res* Jan 6;101041, 2022. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2022.101041](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041)
13. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, et al.: Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 25:742–746, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdt585

14. Pelster MS, Gruschkus SK, Gombos DS et al.: Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. J Clin Oncol 39: 599:607, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605)
15. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al.: Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol 39:586-598, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00550](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550)
16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 385:1196-1206, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485
17. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P et al.: Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 389:2256-2266, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304753)
18. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
19. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al.: Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol 39:586-598, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00550](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550)
20. Piulats JM, Watkins C, Costa-Garcia M et al.: Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis. Ann Oncol 35:317-326, 2024. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.11.013](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.013)



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tebentafusp (hier: D-995)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 10:00 Uhr bis 10:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Immunocore Ireland Ltd.:**

Frau Dr. Schwitwalla

Frau Reynes-Cichon

Herr Dr. Fuhr

Herr Goertz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie:**

Frau Prof. Dr. Hassel

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Tebentafusp zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms. Wir haben eine Neubewertung nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar dieses Jahres zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Immunocore Ireland Ltd., die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Immunocore Ireland Ltd. müssten anwesend sein: Frau Dr. Schwitwalla, Frau Reynes-Cichon, Herr Dr. Fuhr und Herr Goertz, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Hassel und Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, Bezug nehmend auf die Dossierbewertung und das eingereichte Dossier einleitend Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Immunocore?

**Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Goertz.

**Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, den Zusatznutzen unseres Arzneimittels Kimmtrak mit dem Wirkstoff Tebentafusp heute mit Ihnen zu besprechen. Mein Name ist Dr. Ralf Goertz. Ich bin Biostatistiker und vertrete als Berater den Antragsteller Immunocore. Mit mir im Team für Immunocore sind Herr Dr. Martin Fuhr, Frau Dr. Alexandra Schwitwalla und Frau Dr. Ann-Christin Reynes-Cichon, die für klinische Fragen zuständig sind.

Immunocore ist ein aufstrebendes Forschungsunternehmen, das aus einem Spin-off der Universität Oxford in Großbritannien entstanden ist. Der Fokus der Forschung liegt dabei auf innovativen T-Zell-Rezeptor-Therapien, wie wir sie heute mit Tebentafusp besprechen. Tebentafusp ist eine Therapie einer von der EMA als selten anerkannten Erkrankung, nämlich des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms, auch bezeichnet als Aderhautmelanom, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem bestimmten HLA-Subtyp, der in ungefähr der Hälfte der Fälle vorliegt. Tebentafusp wurde unter dem Handelsnamen Kimmtrak zugelassen und steht den Betroffenen in Deutschland seit dem 1. Mai 2022 zur Verfügung.

In der Erstbewertung hat der G-BA bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp festgestellt. Heute geht es um die erneute Nutzenbewertung von Tebentafusp aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA hatte das CHMP dem Antrag von Immunocore auf ein beschleunigtes Verfahren stattgegeben. Dies wurde damit begründet, dass in dieser Indikation ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht und die für Tebentafusp vorgelegten Daten belegen, dass das Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der öffentlichen Gesundheit von großem Interesse ist. Darauf möchte ich im Folgenden näher eingehen.

Das uveale Melanom gehört zur Gruppe der okulären Melanome. Primäre Tumoren gehen von den Pigmentzellen der Aderhaut und des Ziliarkörpers oder der Iris des Auges aus. Das uveale

Melanom zählt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zu den häufigsten malignen Tumoren mit Ursprung am Auge. In etwa 50 Prozent aller Fälle entstehen Metastasen. Beim uvealen Melanom erfolgt die ausschließlich hämatogene Metastasierung zu 90 Prozent in der Leber und selten in anderen Organen, beispielsweise der Lunge, den Knochen oder der Haut. Das liegt daran, dass das uveale Melanom im Gegensatz zum kutanen Melanom keinen Zugang zum Lymphgefäßsystem hat und die Tumorbilogie eine andere ist. Die Prognose bei diesen Patientinnen und Patienten war vor der Einführung von Tebentafusp sehr schlecht. Das mediane Gesamtüberleben betrug je nach Referenz um die 12 Monate. Die Ein- bzw. Zweijahres-Gesamtüberlebensrate betrug nach der Entdeckung von Metastasen vor der Einführung von Tebentafusp gerade einmal 43 Prozent bzw. 8 Prozent. Zur Behandlung des metastasierenden uvealen Melanoms existierte keine zugelassene Standardtherapie, und es lagen international keine einheitlichen Behandlungsleitlinien vor.

Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung wurden weitgehend Off-Label vom kutanen Melanom übernommen und sind mit einer sehr schwachen Evidenzbasis verbunden. Diese Behandlungsmöglichkeiten beinhalten Chemotherapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren, die für die Therapie des metastasierenden Melanoms zugelassen sind. Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealen Melanom waren aber von den Zulassungsstudien zum malignen Melanom ausgeschlossen. Andere Therapien mit erwiesenem Überlebensvorteil existierten in dieser Indikation nicht. Somit waren die Therapiemöglichkeiten vor der Einführung von Tebentafusp stark eingeschränkt, und es bestand ein hoher Therapiebedarf.

Mit Tebentafusp besteht erstmalig eine wirksame Therapie zur Verfügung, die nachgewiesenermaßen das Gesamtüberleben mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp zwei Jahren erheblich verlängert. Bemerkenswert ist auch, dass dies im Kontext einer seltenen Erkrankung in einer qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen werden konnte – mit einer Beobachtungsdauer von über drei Jahren und einem Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, einer Behandlung nach ärztlicher Maßgabe, die chemotherapeutische oder immunonkologische Wirkstoffe enthalten konnte. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Patientinnen und Patienten deutlich von der Behandlung mit Tebentafusp profitieren. In der deutschen Behandlungspraxis gilt Tebentafusp daher für diese Gruppe mit positivem HLA-Status inzwischen als die Behandlung der Wahl.

Bezüglich der Sicherheit von Tebentafusp ist festzuhalten, dass die meisten unerwünschten Ereignisse, insbesondere Zytokinfreisetzungssyndrom und Hautausschlag, zu Beginn der Behandlung auftreten, also in den ersten drei bis vier Verabreichungen. Sie nehmen danach an Häufigkeit und Intensität ab. Das zeigt sich bei der medianen Zeit bis zum Beginn schwerer Nebenwirkungen im Tebentafusp-Arm acht Tage, im Vergleichsarm 59,5 Tage. Beachtlich ist vor allem die mediane Dauer schwerer Nebenwirkungen. Diese beträgt im Tebentafusp-Arm nur sieben Tage, im Vergleichsarm 20 Tage. Schwere Nebenwirkungen dauern also bei der Behandlung mit der zVT erheblich länger als unter Tebentafusp. Die Nebenwirkungen von Tebentafusp sind gut vorhersehbar und daher bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar. Entsprechende Informationen und Behandlungsempfehlungen liegen in der Fachinformation und in einer klinischen Praxisleitung vor.

In der Gesamtschau handelt es sich bei Tebentafusp um ein vergleichsweise sicheres Medikament. Die gute Verträglichkeit zeigt sich in der relativ geringen Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die in der RCT 3,3 Prozent beträgt. Damit können wir eine der niedrigsten im Bereich der Onkologika beobachteten Abbruchquoten vorweisen. Im Vergleich dazu lag die Abbruchquote im Vergleichsarm mit 6,3 Prozent fast doppelt so hoch.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei der Behandlung mit Tebentafusp ein medianes Gesamtüberleben von 21,7 Monaten gegenüber 16,0 Monaten im Kontrollarm mit

einer beeindruckenden Hazard Ratio von 0,51. In den späteren Datenschnitten konnten diese Ergebnisse trotz auftretender Verzerrungen aufgrund von Crossover bestätigt werden. Für diesen Endpunkt haben sowohl wir als auch das IQWiG daher einen erheblichen Zusatznutzen, für die Gesamtbetrachtung einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Wir stehen gern für Ihre Fragen zur Verfügung und freuen uns auf die weitere Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Goertz, für diese Einführung. Ich habe zu Beginn zwei Fragen an die Klinikerin und den Kliniker. Erste Frage: Liegen, nachdem wir Tebentafusp schon länger in der Versorgung haben, neue oder weitere Erkenntnisse aus der Anwendung vor, die besonders hervorgehoben werden sollten? Dann der spannenderer Teil: Bezüglich der zVT haben Sie neben den von uns bestimmten Therapieoptionen weitere in Betracht kommende zweckmäßige Therapieoptionen genannt. Vielleicht können Sie uns hierzu noch einige weitergehende Erläuterungen geben, damit wir noch einmal überprüfen können, ob die zVT so angemessen ist. Die Frage geht an Frau Professor Hassel und Herrn Professor Wörmann. Wer möchte beginnen?

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Soll ich anfangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Hassel.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Letztlich glaube ich, im klinischen Alltag machen wir die Therapie genauso, wie wir es in Studien gemacht haben. Da gibt es nicht wirklich neue Aspekte. Das funktioniert gut. Das wird stationär eingeleitet und dann ambulant weitergegeben. Für die Vergleichstherapie sollte man in jedem Fall nennen, dass wir jenseits der Systemtherapie auch lokale Leberverfahren machen, weil das Uvea-Melanom vorrangig in die Leber metastasiert. Die waren hier in der Studie nicht inkludiert. Allerdings gibt es mittlerweile fünf, sechs randomisierte klinische Studien, die die Leberverfahren mit der systemischen Chemotherapie oder systemischen Immuncheckpoint-Blockern vergleichen und hier keinen Vorteil für das Gesamtüberleben gefunden haben, sodass ich denke, dass das, auch wenn die Leberverfahren nicht im Kontrollarm der Immunocore-Studie enthalten waren, insofern kein Problem ist, weil andere Studien zeigen, dass es keinen Vorteil im Vergleich zur systemischen Therapie bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Hassel. – Herr Wörmann, Ergänzung oder Haken dran?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube fast, Haken dran. Vielleicht ein kurzer Punkt: Man kann auch bei solchen Erkrankungen randomisierte Studien machen. Ich wollte das erwähnen, weil wir nachher noch über andere Studien reden. Es gut, dass das geht. Noch ein kurzer Punkt ans IQWiG: Ich habe verstanden, dass Sie die Überlebenszeitanalyse aufgrund der präspezifizierten Endpunkte machen. Das ist aber drei Jahre her. Wir finden es wichtig, sich die aktuellen Daten anzuschauen, dass man sieht, dass die Überlebenskurven langfristig auseinanderlaufen und nach etwa fünf Jahren noch ein Vorteil für die behandelte Gruppe herauskommt. Es macht wirklich einen Unterschied. Es ist nicht nur ein kurzfristiger Effekt für ein paar Monate, sondern er ist relativ nachhaltig. Insofern finden wir es wichtig.

Noch die formale Frage an Frau Hassel: Wir haben nicht gesehen, dass sich die Nebenwirkungen mit längeren Therapien verstärken, sondern es ist umgekehrt der am Anfang zu beobachtende Effekt, das wir gesehen haben, innerhalb der ersten sechs Wochen sind die meisten Patienten mit Nebenwirkungen belastet, dann wird es grundsätzlich weniger und dann gut therapierbar. Das hat sich fortgesetzt. Insofern finden wir es wichtig, dass diese Spätanalysen hier vorgelegt worden sind, auch wenn sie nicht präspezifiziert waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Das ist im Prinzip bei den Nebenwirkungen die Bestätigung der Aussage von Herrn Goertz, der gesagt hat, wir haben am Anfang – sage ich einmal – einen Peak, und dann läuft das eigentlich sehr geordnet und kalkulierbar.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wie bei sehr vielen dieser Immuntherapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Herr Wörmann hat mir eine Aussage vorweggenommen, die ich auch machen wollte, nämlich, dass es ein super Beispiel dafür ist, dass man auch bei seltenen Erkrankungen randomisierte Studien machen kann. In diesem Fall waren es knapp 130 Patienten in Deutschland. Trotzdem ist eine Studie mit knapp 400 Patienten randomisiert möglich gewesen. Das ist ein gutes Beispiel für andere Fälle, denke ich.

Zu Ihrem Punkt, Herr Wörmann, dass wir uns auch die späteren Daten hätten ansehen sollen: Das haben wir gemacht. Wir haben auch die Daten zum neuen Datenschnitt in unsere Bewertungen aufgenommen. Das Problem hier ist allerdings, wie Sie eben gesagt haben, die fehlende Präspezifikation. Dazu hätte ich eine Frage an den pU. Sie haben im Dossier geschrieben und in der Publikation von Frau Hassel steht, dass es sich dabei um eine Auswertung von Patienten handelt, dass alle Patienten mindestens 36 Monate beobachtet worden sind. Das findet sich aber so in den Studienunterlagen nicht wieder. Könnten Sie etwas zur Präspezifikation dieses Datenschnitts sagen, weil Sie das auch in Ihrer Stellungnahme nicht gemacht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir beginnen mit dem pU, danach kann Frau Hassel noch etwas sagen. Wer macht das für den pU?

**Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.):** Der zweite Datenschnitt, der spätere Datenschnitt war, wie Sie sagten, tatsächlich nicht präspezifiziert. Das war der Grund, weshalb wir uns nicht auf den konzentriert haben. Das Problem mit dem zweiten Datenschnitt ist nicht nur die fehlende Präspezifizierung, sondern auch die Tatsache, dass wir da tatsächlich Crossover haben und somit von einer Verzerrung auszugehen ist. Ich kann jetzt nicht genau sagen, wie lange die tatsächliche Beobachtungsdauer war, aber wir sehen deshalb den ersten Datenschnitt als den wichtigeren an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Vielleicht ergänzend Frau Hassel.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Ich kann nicht viel ergänzen. Ich weiß nur, dass es minimal diese 36 Monate waren, wie der Median war. Insgesamt kann ich tatsächlich auch nicht sagen. Ich finde diesen Datenschnitt, auch wenn er nicht präspezifiziert ist, wichtig. Das kann ich nur unterstützen, weil wir trotzdem einen Effekt sehen. Der Crossover mildert den Effekt vielleicht ein wenig ab, aber er bleibt bestehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr von Vervölgyi, okay oder Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genau, das deckt sich mit dem, was wir in unserer Bewertung geschrieben haben. Bei der fehlenden Präspezifikation besteht immer die Gefahr der ergebnisgesteuerten Auswertung. Deshalb ist dieser Datenschnitt aus verschiedenen Gründen, ich sage einmal, ergebnisunsicherer als der erste. Deshalb haben wir den primär herangezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Teupen, PatV.

**Frau Teupen:** Wir hätten zwei Fragen. Wir haben leider keine Daten zur Morbidität bzw. Lebensqualität. Vielleicht können Sie sagen, wieso das so schwer möglich war. Wir haben die 70 Prozent nicht erreichen können. Das würde uns interessieren.

Frau Hassel sagte gerade etwas von den Leberverfahren. Vielleicht können Sie noch ein Wort dazu sagen, ob die bei Patienten mit Lebermetastasen standardmäßig erbringbar wären. Das wäre sehr nett.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte beginnen? – Herr Goertz, bitte.

**Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.):** Es ist schade, dass die Lebensqualitätsdaten nicht wirklich gut auswertbar sind. Es ist tatsächlich so, dass die Rücklaufquoten recht niedrig sind. Da sind wir aber, glaube ich, in unserem Setting nicht alleine. Das ist sehr häufig der Fall. Deshalb ist es so, dass die Daten nicht aussagekräftig sind, was wir schon bedauern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Hassel zu den Leberverfahren.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Vielleicht noch kurz zur Lebensqualität: Aus meiner Sicht wird das immer etwas überbewertet. Bei den Fragebögen, die wir zur Lebensqualität mitlaufen lassen, kann man in alle Studien schauen, sowohl beim Uvea-Melanom als auch bei anderen Tumoren. Die ist in aller Regel durch diese Therapien, die relativ wenig langfristige Nebenwirkungen machen, kaum eingeschränkt. Insofern finde ich persönlich, das ist im Verlauf der Studie normal, dass man immer weniger Daten hat, immer weniger Patienten Lust haben, diese Fragebögen auszufüllen. Ich persönlich kann Ihnen nur von der Klinik Rückmeldung geben, dass die Lebensqualität super ist. Das, was die Lebensqualität bei den Patienten beeinträchtigt, ist, dass sie nach dieser ersten Phase einmal die Woche in die Klinik müssen, wo natürlich Nebenwirkungen auftreten können. Aber insgesamt ist die Lebensqualität rein von der klinischen Routine sicher als sehr gut bewertet, auch wenn wir die Daten nicht im Detail haben.

Zu den Leberverfahren muss man sagen, wir wenden die in der Klinik dann an, wenn zum Beispiel die Tumorlast in der Leber sehr hoch ist. Dann kombinieren wir es auch gerne mit dem Tebentafusp, um im Prinzip die Tumorlast zu reduzieren und damit die Chance einer Immuntherapie zu verbessern. Daten für eine solche Kombination gibt es noch nicht, wir versuchen aber, sie jetzt zu erheben. Letztlich ist das Leberverfahren eine Alternative für Patienten, die vom HLA-Typ nicht für die Tebentafusp-Therapie passen. Das ist immerhin die Hälfte der Patienten. Bei diesem Leberverfahren – das zeigen die Studien – schwanken die Ansprechraten zwischen fünf und 40 Prozent. Man muss sagen, das sind Daten aus Studien. In der klinischen Routine scheint das von der Ansprechrate eher am unteren als am oberen Rand zu liegen. Aber man kann eine Tumorkontrolle in der Leber für einige Monate erreichen. Das ist aber nichts, mit dem wir langfristig Erfolg haben können. Rein vom Ranking her ist es sicher etwas, was nach der Immuntherapie mit dem Tebentafusp geschaltet ist oder als Alternative für Patienten, denen wir kein Tebentafusp geben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hassel. – Frau Teupen, Nachfrage oder Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich Herrn Jantschak, danach Herrn Vervölgyi. Herr Jantschak, KBV. Herr Jantschak? – Dann würde ich Herrn Vervölgyi vorziehen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. Ich wollte kurz etwas zu dem sagen, was Frau Hassel gerade gesagt hat, nämlich, dass es in Studien häufig so ist, dass die Lebensqualitätsrückläufe abnehmen. Das ist wahr. Das ist in allen Studien tatsächlich so. Ob das so sein muss, ist eine andere Frage. Aber es ist so. Hier ist es aber der Fall, dass sogar weniger als 70 Prozent überhaupt in die Auswertung eingehen. Das heißt, für die noch nicht einmal ein Baseline-Wert oder ein Folgewert vorhanden ist. Das ist eine Situation, die wir in vielen anderen Studien anders sehen, dass die Patienten die Fragebögen länger ausfüllen und deshalb in anderen Studien durchaus verwertbare Lebensqualitätsdaten vorhanden sind.

Ich hätte noch eine Frage an den pU, und zwar geht es um die Folgetherapien. Wir hatten geschrieben, dass keine Angaben dazu vorliegen, wie viele Patienten überhaupt eine Folgetherapie bekommen haben. Das haben Sie auch mit der Stellungnahme nicht vorgelegt. Haben Sie Daten dazu? Können Sie vielleicht für beide Datenschnitte sagen, wie viele das waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Goertz, vermute ich. Oder wer macht das?

**Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.):** Frau Reynes-Cichon macht das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Reynes-Cichon, bitte.

**Frau Reynes-Cichon (Immunocore Ireland Ltd.):** Wir haben Folgetherapien in unserer Stellungnahme dargestellt, veröffentlicht. Eine systemische Folgetherapie haben insgesamt 59 Prozent im Tebentafusp-Arm und 58 Prozent im Vergleichsarm bekommen. Primär sind das andere Immunotherapien, die wir gesehen haben, aber es sind auch Chemotherapien dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt höre ich nichts mehr. – Herr Vervölgyi, eine Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die Angaben zu den systemischen Folgetherapien haben wir in unserer Dossierbewertung dargestellt. Es ging jetzt um die Frage, wie viele insgesamt überhaupt eine Folgetherapie bekommen haben, weil auch andere als systemische Therapien als Folgetherapie gegeben worden sind.

**Frau Reynes-Cichon (Immunocore Ireland Ltd.):** Jegliche Folgetherapie – die Daten können wir sicherlich nachreichen – haben 64 Prozent der Patienten im Tebentafusp-Arm und 63 Prozent der Patienten im Kontrollarm bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann rufe ich jetzt noch einmal Herrn Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ist er jetzt zu verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, er ist zu verstehen.

**Herr Dr. Jantschak:** Meine Frage geht in eine ähnliche Richtung, und zwar hinsichtlich der Folgetherapien. Wie viele Patienten haben als Folgetherapie eine lokale auf die Leber gerichtete Therapie zur Behandlung von Lebermetastasen bekommen? Kann sich der pharmazeutische Unternehmer bitte dazu äußern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. Wer macht das für den pU?

**Frau Reynes-Cichon (Immunocore Ireland Ltd.):** Diese Daten sind definitiv in der Stellungnahme veröffentlicht. Eine lokale Therapie haben 11 Prozent der Tebentafusp-Arm-Patienten und 18 Prozent der Kontrollarm-Patienten bekommen.

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank. Dazu noch eine Frage: Was war die Rationale dafür, diese Lokaltherapien aus der Studie herauszunehmen, sowohl als Einschlusskriterium – das durfte nicht davor erfolgt sein – und auch nicht in der Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – pU, bitte.

**Herr Dr. Fuhr (Immunocore Ireland Ltd.):** Zu den genauen Beweggründen im Studienprotokoll können wir an der Stelle leider keine Stellung nehmen. Was wir dazu sagen können, ist, dass das Studienschema vorher sehr detailliert mit Fachgremien diskutiert wurde und man versucht hat, sich einem internationalen Standard anzunähern. Aber wie gesagt, über die genauen Beweggründe, warum in diesem Fall keine lokalen Verfahren berücksichtigt wurden, können wir hier keine Aussage treffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, das müssen wir so zur Kenntnis nehmen.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Vielleicht kann ich dazu kurz etwas ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Professor Hassel.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Es gab vorher eine Second- und Laterline-Studie, in der Leberverfahren erlaubt waren und in der, glaube ich, 45 Prozent der Patienten Leberverfahren hatten, bevor Tebentafusp in der späteren Linie gegeben wurde. Das heißt, letztlich weiß man, dass es prinzipiell funktioniert. Das Problem mit den Leberverfahren ist, glaube ich, dass wir das im Prinzip wie eine Firstline-Therapie werten müssen, wenn es die ganze Leber betrifft.

Wenn ich die Metastasen mit einer Chemotherapie behandle, ist es letztlich egal, ob ich sie i.V. oder ob ich sie in die Leber gebe. Dann ist das eine Firstline-Therapie. Warum das nicht in dem Kontrollarm drin ist, darüber kann man diskutieren. Es war eine weltweite Studie, und viele Kriterien, die den Kontrollarm betreffen, sind so gefallen, dass möglichst viele Länder entsprechend behandeln und einschließen konnten.

Ich kann aus der klinischen Routine nur sagen, dass das Leberverfahren immer so gut ist wie der Anwender, der das Leberverfahren durchführt. Ich muss im Nachhinein sagen, ich habe es für eine weise Entscheidung gehalten, die Leberverfahren hier außen vorzulassen, weil sie zu stark durch das Know-how des Durchführenden beeinflusst werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz die Bestätigung dessen, was Frau Hassel zuletzt gesagt hat: Wir haben inzwischen relativ viel Erfahrung mit vergleichenden Studien zu Leberverfahren, konkret am ehesten beim HCC – das ist auch mit Ihnen diskutiert worden –, aber auch beim kolorektalen Karzinom und isolierten Lebermetastasen. Es ist genau so, wie es Frau Hassel sagt, es hängt sehr viel von der Logistik vor Ort und von der Einzelexpertise derjenigen ab, die das machen. Ich hätte mich schwer getan, jetzt hier zu sitzen und darüber zu diskutieren in einer randomisierten Studie, wenn das ein Vergleichsarm drin gewesen wäre, weil es so davon abhängig ist, wie es durchgeführt wird. Ich glaube, es war wirklich klug, es nicht zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Wir haben jetzt erfahren, dass das circa 18 Prozent im Vergleichsarm als Folgetherapie bekommen haben. Wie häufig macht man das in dem Anwendungsgebiet überhaupt? Es scheint eine Rolle zu spielen, aber wie häufig wird so ein Verfahren angewendet? Sind das ungefähr 18, 20 Prozent, oder wie viel muss man sich im deutschen Versorgungskontext vorstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Hassel und dann Herr Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Letztlich ist das ein Verfahren, das wir immer dann anwenden, wenn die Patienten ihren Progress vorrangig in der Leber aufweisen, und das ist sehr unterschiedlich. Deshalb sieht man die 18 Prozent. Es macht keinen Sinn, Leberverfahren zu machen, wenn progrediente Lungenmetastasen oder andere extrahepatische Metastasen im Vordergrund stehen. Ich würde ganz prinzipiell sagen, es ist ein Routineverfahren, das wir anwenden, wenn wir leider keine besseren Optionen haben. Ich würde persönlich sagen, die 18 Prozent sind schon realistisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der entscheidende Punkt ist, wir haben keine Hinweise, dass die Lebenszeit verlängert wird. Das ist ein symptomorientiertes Verfahren, wenn zum Beispiel Metastasen Stenosen machen, wenn Ikterus auftritt oder überhaupt Beschwerden da sind. Aber es ist nicht lebenszeitverlängernd. So würden wir es einordnen. Deshalb haben wir es als Vergleichstherapie aufgeführt, aber nicht die Forderung gehabt, dass es als Vergleichstherapie in der Studie sein muss. Aber wenn wir sagen, was der klinische Standard ist, dann müssen wir es mit nennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, PatV.

**Frau Teupen:** Vielleicht noch eine Frage dazu: Können Sie kurz konkretisieren, welche Leberverfahren das sind? Nur ganz kurz, damit wir auch einen Methodenbewertungsblick darauf haben. Können Sie kurz sagen, über welche Verfahren wir hier sprechen?

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Das war jetzt bei mir etwas unterbrochen, aber ich nehme an, Sie wollten wissen, welche verschiedenen Leberverfahren wir haben. Als Leberverfahren bezeichnen wir die Verfahren, die die gesamte Leber behandeln, also nicht die Resektion oder eine isolierte Bestrahlung einer Metastase, sondern ein Verfahren, das die ganze Leber umfasst. Das verwendet entweder Chemotherapie, da kann man es als Chemoperfusion anwenden oder als Chemosaturation, wenn die Leber quasi aus dem Kreislauf herausgenommen wird, um die Intensität der Chemotherapie zu verstärken. Dann gibt es Verfahren, die Radiotherapie verwenden, also die SIRT, eine interne Radiotherapie der Leber, die je nach Ausdehnung häufig in zwei Teilen durchgeführt wird, erst links, dann rechts. Dann gibt es letztlich noch die TACE, die insgesamt aber etwas weniger wirksam zu sein scheint, wo man die Metastasen im Prinzip embolisiert. Das, glaube ich, sind die wichtigsten Verfahren, und es gibt leider wenige Studien, die diese Verfahren miteinander vergleichen, eigentlich nur eine Studie Chemotherapie versus TACE. SIRT versus TACE ist eine zumindest Intermediate-Auswertung aus Berlin, die wahrscheinlich bald kommt. Wir haben wenig Vergleichendes, sondern der Vergleich ist meistens gegen best alternative care, und das ist meistens die Systemtherapie mit Chemotherapie oder Immuncheckpoint-Blockern gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Hassel. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte weitere Fragen. – Herr Jantschak noch einmal.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Frau Hassel hinsichtlich der Haut-Tox, hinsichtlich der schweren Hautereignisse, wie man sich das in der Praxis vorstellen muss und ob diese Hautnebenwirkungen tatsächlich, wie es angeklungen ist, scheinbar nach sieben Tagen mehr oder weniger von selbst wieder verschwinden. Das hört sich sehr interessant an. Ich möchte gerne noch einmal Ihre Bestätigung haben.

**Frau Prof. Dr. Hassel (DGHO):** Schwere Hautnebenwirkungen, also CTCAE-Grade für die Haut sind leider nicht sehr gut. Sie richten sich nach der Körperoberfläche. Das heißt, selbst wenn es ein ganz milder Ausschlag ist, wenn es den gesamten Körper umfasst, ist es ganz schnell ein Grad drei, obwohl uns das als Dermatologen nicht groß beunruhigt. Letztlich sieht das aus wie eine Art Sonnenbrand, also ein konfluierendes Exanthem, das dadurch zustande kommt – das ist ganz frisch publiziert –, dass die Melanozyten durch die T-Zellen angegriffen werden, weil sie genauso wie das Uvea-Melanom das GP100 exprimieren, und das ist tatsächlich sehr passager. In der Regel haben die Patienten dieses Exanthem nur innerhalb der ersten drei Gaben, und dann tritt das nicht mehr auf. Das heißt, es tritt ein Gewöhnungseffekt auf. Wenn man das im Verlauf biopsiert, sieht man, dass die Melanozyten rarefizieren, also das Target verschwindet. Die Patienten bekommen eine ganz blasse Haut, sie bekommen praktisch alle graue Haare, wenn sie die Therapie fortführen. Das heißt, das Target ist dann einfach weg und deshalb vermutlich ein weiterer Grund, warum das Exanthem nicht mehr tritt.

Die Grad-3-Nebenwirkungen werden sicherlich überschätzt. Bei den meisten Patienten ist es wirklich ein sehr vorübergehendes Problem, so, wie man sich einen Sonnenbrand vorstellen kann. So behandeln wir es in der Regel auch. Wir kühlen das und warten den Verlauf ab. Innerhalb von zwei, drei Tagen flaut es schon wieder ab, kommt bei der zweiten Gabe noch einmal, bei der dritten vielleicht noch mal etwas schwächer, und dann kommt es nicht mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hassel. – Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank. Das ist nachvollziehbar, wenn die Melanozyten irgendwann abgebaut worden sind, dann ist das Target nicht mehr da. Danke.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr? – Nein, ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und dann sind wir auch schon durch.

**Herr Goertz (Immunocore Ireland Ltd.):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir hoffen, in der vorangegangenen Diskussion alle noch bestehenden Fragen zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet zu haben. Zusammenfassend lässt sich anhand der durchgeführten qualitativ hochwertigen RCT zeigen, dass mit Tebentafusp in der Indikation uveales Melanom erstmalig eine spezifische und wirksame Therapie zur Verfügung steht, bei der die Patientinnen und Patienten insbesondere durch die erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit profitieren. Das Nebenwirkungsprofil ist transient gut vorhersehbar und daher klinisch gut beherrschbar. Somit stellt Tebentafusp einen neuen, sowohl bei der Wirksamkeit als auch bei der Nebenwirkung überlegenen Therapiestandard dar, der eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen bietet.

Zusammenfassend sieht Immunocore daher in Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tebentafusp. Ich bedanke mich auch im Namen des restlichen Teams herzlich für die konstruktive Diskussion und wünsche Ihnen noch einen angenehmen Resttag mit aufschlussreichen weiteren Anhörungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, insbesondere für die guten Wünsche für weitere aufschlussreiche Anhörungen. Danke an Sie und Ihr Team. Danke an Frau Hassel. Danke an Herrn Wörmann. Wir wünschen Ihnen auch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:33 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-207 Tebentafusp**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Tebentafusp

#### [Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

- Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- transarterielle (Chemo-) Embolisation (TACE)
- eine transarterielle Radioembolisation (SIRT)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für das metastasierte Melanom:**

- Binimetinib (Kombination mit Encorafenib): Beschluss vom 22. März 2019
- Cobimetinib (Kombination mit Vemurafenib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 2. Juni 2016
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016 (3. April 2014)
- Dabrafenib (Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016
- Encorafenib (Kombination mit Binimetinib): Beschluss vom 22. März 2019
- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2018
- Ipilimumab: Beschluss vom 7. April 2016 (2. August 2012)
- Ipilimumab (Erstlinie): Beschluss vom 7. April 2016 (5. Juni 2014)
- Ipilimumab (Kombination mit Nivolumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- Ipilimumab ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre): Beschluss vom 2. August 2018
- Nivolumab: Beschluss vom 15. Dezember 2016 (7. Januar 2016)
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018 (7. Dezember 2017, 15. Dezember 2016)
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 19. Januar 2023, 15. Dezember 2016

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Tebentafusp**

**[Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tebentafusp: Beschluss vom 20. Oktober 2022</li><li>- Trametinib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016</li><li>- Vemurafenib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 6. März 2014</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tebentafusp L01XX75 Kimmtrak	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.
Binimetinib L01EE03 Mektovi	Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Cobimetinib L01EE02 Cotellic	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dabrafenib L01EC02 Tafinlar	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Encorafenib L01EC03 Braftovi	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Nivolumab L01FF01 Opdivo	OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.
Talimogen laherparepvec L01XX51 Imlygic	Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.
Tebentafusp L01XX75 Kimmtrak	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
Trametinib L01EE01 Mekinist	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Vemurafenib L01EC01 Zelboraf	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-207 (Tebentafusp)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 1. September 2023



## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	confidence interval
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA-A*02:01	Human Leukocyte Antigen- A*02:01
HR	Hazard Ratio
ICIs	immune checkpoint inhibitors
LoE	Level of Evidence
mUM	metastatic Uveal Melanoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	overall survival
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

- Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *uveales Melanom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.08.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 693 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Zur Fragestellung konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Pham JP et al., 2023 [3,4].

Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

What is the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in treating metastatic uveal melanoma?

#### Methodik

##### Population:

- Patients with metastatic uveal melanoma who are 18years of age or older

##### Intervention:

- Immune checkpoint inhibitors (PD-1, PD-L1 or CTLA-4 inhibitors; as mono- or combination therapy)

##### Komparator:

- Usual care; previous benchmarks for Meta-analyses

##### Endpunkte:

- Main outcome: Overall survival (OS)
- Additional outcome(s): Progression free survival (PFS); objective response rates (ORR; complete response, partial response, disease control rate, duration of response); adverse event rate (AER)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- inception to the 30th of June 2022

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- National Institute of Health quality assessment tool for observational and interventional studies (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>)

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 (11 prospective, 13 retrospective)

##### Charakteristika der Population/Studien:

- 968 individuals
- 28 ICI treatment lines: anti-CTLA4 (n = 7; 245 patients), anti-PD(L)1 (n = 13; 408 patients) combined anti-CTLA4/anti-PD1 (n = 8; 315 patients)

- treatment groups were evenly balanced with respect to sex (male: 49 to 51 percent), presence of liver metastases (90 to 91 Percent) and baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0-1: 90 to 95 percent)
- more treatment-naïve patients received dual ICIs (72 vs. 37% for anti-PD(L)1 vs. 15% for anti-CTLA4, chi-squared  $P < 0.001$ )
- fewer patients with elevated lactate dehydrogenase (LDH) received anti-CTLA4 plus anti-PD1 had (32 vs. 60% for anti-PD(L)1 vs. 48% for anti-CTLA4, chi-squared  $P < 0.001$ )

#### Qualität der Studien:

- poor-quality = 2 → excluded from meta-analysis due to high risk of bias
- fair quality  $n = 11$
- good quality  $n = 12$
- unclear  $n = 1$

#### Studienergebnisse:

- Median OS: 11,5 months overall (95 % CI 9,5 – 13,8)
  - 8,0 months for anti-CTLA4 (95 % CI 5,5 – 9,9)
  - 11,7 months for anti-PD(L)1 (95 % CI 9,0 – 14,0)
  - 16,0 months for ipilimumab plus anti-PD1 (95 % CI 11,5 – 17,7) ( $p < 0,001$ )
- Median PFS: 3,0 months overall (95 % CI 2,9 – 3,1)
- Pooled ORR: 9,2 % overall (95 % CI 7,2 – 11,8)
  - 4,1 % for anti-CTLA4 (95 % CI 2,1 – 7,7)
  - 7,1 % for anti-PD(L)1 (95 % CI 4,5 – 10,9)
  - 13,5 % for anti-CTLA4 plus anti-PD1 (95 % CI 10,0 – 18,0)
- Overall AER
  - 64,5 % for anti-CTLA4 (95 % CI 50 – 76,  $I^2 = 24 \%$ ,  $p = 0,27$ )
  - 50,2 % for anti-PD(L)1 (95 % CI 28 – 72,  $I^2 = 79 \%$ ,  $p < 0,01$ )
  - 85,8 % for combined anti-CTLA4/anti-PD1 (95 % CI 20 – 99,  $I^2 = 89 \%$ ,  $p < 0,01$ ) ( $p = 0,08$ )
  - common all-grade toxicities: diarrhoea, rash and thyroiditis
- Overall rate for grade 3 or above: 19,9 % (95 % CI 14 – 28,  $I^2 = 78 \%$ ,  $p < 0,01$ )
  - 17,5 % for anti-CTLA4 (95 % CI 7 – 37,  $I^2 = 77 \%$ ,  $p < 0,01$ )
  - 13,2 % for anti-PD(L)1 (95 % CI 10 – 17,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,74$ )
  - 33,9 % for anti-CTLA4 plus anti-PD1 (95 % CI 18 – 54,  $I^2 = 75 \%$ ,  $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ )
  - common grade 3 and above AE: hepatitis and diarrhoea – affecting approximately 21 and 8 % of patients respectively, treated with anti-CTLA4 plus anti-PD1
  - no deaths secondary to adverse events reported

#### **Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

ICIs have limited efficacy in mUM and a recommendation for their use must consider the balance of benefit and risk for individual patients if no other options are available. Further biomarker profiling studies may be helpful in assessing which patients will benefit from ICIs, in particular the addition of ipilimumab to anti-PD1 therapy.

*Kommentare zum Review: -*

---

**Rodriguez-Vidal C et al., 2020 [6].**

Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review

**Fragestellung**

More than 50% of patients with uveal melanoma end up developing metastases. Currently, there is no standard first-line treatment that facilitates proper management of the metastatic disease.

**Methodik**

A systematic review of the last 40 years in PubMed with an exhaustive and strict selection of studies was conducted, in which the unit of measurement was overall survival (OS) expressed in Kaplan-Meier curves or numerically.

**Ergebnisse**

After the selection process, 110 articles were included. Regional therapies, such as intra-arterial liver chemotherapy (OS: 2, 9-22 months), isolated liver perfusion (OS: 9, 6-27, 4 months), or selective internal radiation therapy (OS: 18 months in monotherapy and 26 months in combination with other therapies) showed some superiority when compared to systemic therapies, such as chemotherapy (OS: 4, 6-17 months), immunotherapy (OS: 5-19, 1 month), immunosuppression (OS: 11 months), or targeted therapy (OS: 6-12 months), without being significant.

**Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

The results of this review suggest that there are no important differences in OS when comparing the different current treatment modalities. Most of the differences found seem to be explained by the heterogeneity of the different studies and the presence of biases in their design, rather than actual extensions of patient survival.

*Kommentare zum Review: Die Arbeit wurde von der Leitliniengruppe Nathan P et al, 2022 (siehe unten) berücksichtigt. Hier nur die Zusammenfassung extrahiert.*

---

**Rantala ES et al., 2019 [5].**

Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We aimed to advance interpretation of OS as an outcome by pooling peer-reviewed data.

**Methodik**

The design is a systematic review and meta-analysis. We searched PubMed from 1 January 1980, to 29 March 2017, for articles reporting patient-level survival in Kaplan-Meier or numerical form. We digitized survival graphs, pooled individual survival times, calculated median OS by treatment modality, and compared each modality by the log-rank test and Cox regression using conventional chemotherapy (CHT) as a reference.

**Ergebnisse**

Individual-level data were obtained from 78 articles with 2494 patients. The median OS across all treatment modalities was 1.07 years (range: 0.59-2.50 years). Pooled OS reported after isolated hepatic perfusion [median OS: 1.34 years; hazard ratio (HR): 0.92, 95% confidence interval (CI): 0.87-0.97,  $P = 0.0040$ ], immunoembolization (median OS: 1.63; HR: 0.97, 95% CI: 0.95-1.00,  $P = 0.0080$ ), and surgery (median OS: 1.43; HR: 0.94, 95% CI: 0.92-0.96,  $P < 0.0001$ ) was longer, and after checkpoint inhibitor shorter (median OS: 0.59; HR: 1.13, 95% CI: 1.06-1.20,  $P < 0.0001$ ) than after CHT (median OS: 0.91 years), but subject to identifiable confounding factors. OS following other modalities did not differ from CHT. Reported OS was unassociated with the decade of publication, but depended on the percentage of first-line treated patients.

**Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

Our results suggest no clinically significant difference in OS by treatment modality or decade. Most of the difference in reported OS likely is attributable to surveillance, selection, and publication bias rather than treatment-related prolongation. Our pooled data provide benchmarks for future trials.

*Kommentare zum Review: Die Arbeit wurde von der Leitliniengruppe Nathan P et al, 2022 (siehe unten) berücksichtigt. Hier nur die Zusammenfassung extrahiert.*

---

**Steeb T et al., 2018 [8].**

How to MEK the best of uveal melanoma: A systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma

**Fragestellung**

The aim of this systematic review was to summarise the current evidence on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic UM.

**Methodik**

We performed a systematic literature search in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library CENTRAL from 1946 through 17 April 2018. Abstracts of oncologic conferences, trial registers and reference lists were handsearched for relevant publications. The risk of bias was assessed with the Cochrane Risk of Bias Tool.

**Ergebnisse**

Of 590 records identified, six studies met the eligibility criteria and were included in the qualitative synthesis. Data were available for selumetinib ± dacarbazine (n = 3), trametinib ± AKT inhibitor (n = 2) and binimetinib plus sotrastaurin (n = 1) from three open-label phase II, two open-label phase I and one placebo-controlled phase III trial. The overall response rate was available in five studies and ranged from 0 to 14% with an average of 2.5%. The median progression-free survival ranged from 3.1 weeks to 16 weeks. Data on overall survival and 1-year survival rates were not consistently reported. Severe treatment-related adverse events were observed most commonly for the combination use of selumetinib plus dacarbazine (62%) and binimetinib plus sotrastaurin (75%).

**Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

UM is little responsive to MEK inhibition, regardless of the inhibiting agent and combination partner. Our results do not support the use of MEK inhibitors in UM. Novel treatment options are urgently needed in this patient population.

*Kommentare zum Review: Die Arbeit wurde von der Leitliniengruppe Nathan P et al, 2022 (siehe unten) berücksichtigt. Hier nur die Zusammenfassung extrahiert.*



### 3.3 Leitlinien

---

**Seth R, et al. 2022 [7].**

*American Society for Clinical Oncology (ASCO)*

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die Melanom-Leitlinie ist als Reaktion auf die Zulassung von Tebentafusp schnell aktualisiert.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Gremium aus internationalen Vertretungen der medizinischen und chirurgischen Onkologie und je einer Person für die Dermatologie, die Patientenvertretung und die methodische Beratung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- informelle Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Juni 2019 (Ende des letzten Suchzeitraumes der ursprünglichen Leitlinie) bis 7. März 2022

##### LoE/GoR

- GRADE

##### Sonstige methodische Hinweise

- nur die Empfehlung 4.1 in der ursprünglichen Leitlinie aktualisiert

#### **UPDATED RECOMMENDATIONS**

##### Recommendation 4.1.1 (strong)

Previously untreated HLA-A\*02:01-positive patients with metastatic uveal melanoma should be offered tebentafusp (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate)

##### Recommendation 4.1.2 (not applicable)

For all patients with uveal melanoma other than those addressed by Recommendation 4.1.1, no recommendation for or against any specific systemic therapy may be made at this time. Patients should be offered or referred for enrollment in clinical trials where possible (Type: No recommendation; Evidence quality: Low)

Referenzen aus Leitlinien

Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al: Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 385:1196-1206, 2021

Backgroundinfos aus Leitlinien (CLINICAL INTERPRETATION): Tebentafusp in previously untreated HLA-A\*02:01-positive patients with metastatic uveal melanoma is associated with a statistically significant increase in 1-year OS and 6-month PFS. Although the frequency of grade 3 and 4 adverse events is substantial with tebentafusp, toxicity becomes more manageable with time and does not outweigh the observed benefits. The higher disease control rate with tebentafusp compared with the control arm may be responsible for the improved landmark PFS and improved OS in this study despite the low objective response rate. Further study is needed to understand the relationship between clinical benefit and tumor response with tebentafusp or similar agents in advanced uveal melanoma.

---

**Nathan P, et al. 2022 [2].**

*Melanoma Focus (Wohltätigkeitsorganisation in Großbritannien)*

Uveal melanoma: full guideline

### **Zielsetzung/Fragestellung**

The main aim of the 2022 Update was to identify the areas where there has been new evidence published leading to revision requirements of the recommendations, to review this evidence and to alter the recommendations, as necessary.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Gremium aus Vertretungen der medizinischen und klinischen Onkologie und je einer Person für die Radiologie, die Patientenvertretung und das Projektmanagement;
- Interessen dargelegt, Umgang mit Konflikten nicht dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- informelle Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 2014 (Ende der letzten Recherche) bis Juli 2019

#### LoE/GoR

- unklar

#### Sonstige methodische Hinweise

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit nicht eindeutig, Extraktionstabellen nach dem Vorbild vom NICE im Anhang, kritische Bewertung nicht eindeutig nachvollziehbar, Methoden vom NICE anerkannt
- teilweise Aktualisierung der Leitlinien von 2015

## **4.5 Metastatic disease**

### **4.5.1 Metastatic disease - Systemic treatment [2022]**

#### Recommendation 53

Pending licencing and availability consider offering tebentafusp to HLA-A\*02:01 positive fit patients with metastatic disease. [2022]

#### Recommendation 54

Patients should be considered for clinical trials wherever possible and be informed of available trial options at other centres. [2022]

#### Recommendation 55

Patients with good performance status (PS 0-2) who decline trials or for whom no suitable clinical trials are available should be offered systemic treatments and managed in specialist centres with appropriate oncology expertise in uveal melanoma. [2022]

### Recommendation 56

Specialist centres should be involved in treatment decisions and review, but a patient may prefer to receive supportive care and systemic treatment locally if possible. [2022]

### Recommendation 57

Systemic immune checkpoint inhibitors (ICI) can be considered in the absence of relevant clinical trials. Without clear evidence of superiority, treatment decisions between single agent and combination ICI require careful discussion regarding the risk of significant toxicity and modest potential additional benefits. [2022]

### Recommendation 58

For patients with liver only or liver predominant disease, local or locoregional therapy may also be considered (see Section 4.5.3)

### Recommendation 59

Chemotherapy has limited, if any, efficacy in uveal melanoma, and as such should only be used in the absence of other options and with full discussion of risks and impact on quality of life [2022]

### Recommendation 60

Targeted therapy should only be used in the context of a clinical trial. [2022]

#### Referenzen aus Leitlinien

##### Multiple agent studies

Itchins (2017) A multireferral centre retrospective cohort analysis on the experience in treatment of metastatic uveal melanoma and utilization of sequential liver-directed treatment and immunotherapy

Jochems (2019) Metastatic Uveal Melanoma: Treatment Strategies and Survival-Results from the Dutch Melanoma Treatment Registry

Khoja (2019) Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study

Lane (2018) Survival rates in patients after treatment for metastasis from uveal melanoma

Moser (2015) The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma

Nicholas (2018) Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: The Princess Margaret Cancer Centre experience

Rantala (2019) Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis

Rodriguez-Vidal (2021) Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review

Seedor (2020) An Outcome Assessment of a Single Institution's Longitudinal Experience with Uveal Melanoma Patients with Liver Metastasis

##### Chemotherapy

Lee (2015) Results of a Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Docetaxel and Carboplatin in Metastatic Malignant Melanoma Patients Who Failed First-Line Therapy Containing Dacarbazine

Peuker (2018) Retrospective analysis of the treatment of metastatic uveal melanoma comparing systemic chemotherapy and transarterial chemoembolization

Sacco (2013) Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma (review of published abstract and unpublished manuscript provided by author)

Schinzari (2017) Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: a single institution phase II study

##### Targetted treatment

Caravajal (2014) Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial

Luke (2020) Randomized Phase II Trial and Tumor Mutational Spectrum Analysis from Cabozantinib versus Chemotherapy in Metastatic Uveal Melanoma (Alliance A091201)

Nathan (2019) SELPAC: a 3 arm randomised phase II study of the MEK inhibitor selumetinib alone or in combination with paclitaxel (PT) in metastatic uveal melanoma (UM)

Piperno-Neumann (2020) Genomic Profiling of Metastatic Uveal Melanoma and Clinical Results of a Phase I Study of the Protein Kinase C Inhibitor AEB071.

Steeb (2018) How to MEK the best of uveal melanoma: A systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma.

Sacco (2013) Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma

Scheulen (2017) STREAM: a randomized discontinuation, blinded, placebo-controlled phase II study of sorafenib (S) treatment of chemo-naïve patients (pts) with metastatic uveal melanoma (MUM)

Immune checkpoint inhibitors

Heppt (2017) Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review

Kottschade (2016) The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma

Mignard (2018) Efficacy of Immunotherapy in patients with metastatic mucosal or uveal melanoma

Nathan (2019) Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172)

Heppt (2017) Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1.CTLA-4 inhibition

Koch (2021) Immune Checkpoint Blockade for Metastatic Uveal Melanoma: Patterns of Response and Survival According to the Presence of Hepatic and Extrahepatic Metastasis

Najjar (2020) Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study

Pelster (2021) Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study

Piulats (2021) Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402)

Zimmer (2015) Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma

Tebentafusp

Hassel (2021) Phase 3 randomised trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first-line metastatic uveal melanoma

Nathan (2021) Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2021 Dec 7];385(13):1196–206.

Sacco (2020) A Phase 2 multi-centre study of the safety and efficacy of tebentafusp in patients with metastatic uveal melanoma (IMCgp100-102)

Backgroundinfos aus Leitlinien:

Evidence statements

- There is no robust evidence to support an improvement in survival with cytotoxic chemotherapy.
- Studies of selumetinib (or other MEK inhibitors) either as monotherapy or in various combinations suggest low activity in metastatic UM.
- Similarly, sunitinib, cabozantinib, sorafenib and other targeted agents have not demonstrated clinical efficacy in clinical trials.
- Response rates to immune checkpoint inhibitors are low; ~5% for single agent therapy and in the region of 12-18% for combination; however, this is possibly not fully representative of clinical benefit.
- Immune checkpoint inhibitors have been used a default standard of care in contemporary clinical trials; however, their activity has never been compared to placebo or no treatment.
- Adoptive T cell therapy has shown activity in a single-phase II trial but randomised or other confirmatory data are not available.
- Tebentafusp has demonstrated improved survival in the first line setting in a randomised phase III trial, as well as prolonged survival in a separate single arm study in the second+ line, compared to historical controls.
- Tebentafusp only has activity in patients with the HLA-A\*02:01 genotype.

Discussion of the evidence to recommendations

- There was extensive discussion amongst the group over the lack of comparative data between single agent and combination checkpoint inhibitor treatment. It was felt that patients considering combination treatment should be counselled as to the possible small increase in overall survival in the context of a significant difference in toxicity profile.
- The group discussed the challenges around interpreting the tebentafusp data randomised against single agent investigators choice therapy (predominantly single agent pembrolizumab) together with single arm studies of combination ipilimumab and nivolumab. The group felt that on level of evidence then randomised phase III data showing a survival advantage over alternative active treatment gave the most robust results.

### **4.5.3 The loco-regional management of hepatic predominant metastatic disease [2022]**

#### Recommendation 63

For patients with technically resectable disease, assessment for hepatic resection should be offered where complete macroscopic clearance (RO) can be achieved. [2022]

#### Recommendation 64

Patient selection to ensure complete macroscopic clearance is important to exclude surgery without benefit, including consideration of early interval imaging in order to exclude rapidly emerging disease. Patient selection should consider these criteria:

- The extent of liver involved with tumour
- No more than one site of extra-hepatic disease which is either stable or with an alternative treatment strategy for that site
- ECOG PS  $\geq$  1
- Functionally significant underlying liver disease [2022]

#### Recommendation 65

Laparoscopic assessment should be performed in patients with radiologically resectable liver metastases, as many of these patients will have a miliary pattern of disease. [2022]

#### Recommendation 66

Liver directed and/or systemic treatments should be considered in selected patients with liver dominant disease where resection is not suitable. [2022]

#### Referenzen aus Leitlinien

Artzner (2019) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience.

Broman (2019) Intra-arterial perfusion-based therapies for regionally metastatic cutaneous and uveal melanoma.

Carling (2015) Transarterial Chemoembolization of Liver Metastases from Uveal Melanoma Using Irinotecan-Loaded Beads: Treatment Response and Complications

Eichler (2014) MR-guided laser induced thermotherapy (LITT) in patients with liver metastases of uveal melanoma

Eldredge-Hindy (2016) Yttrium-90 microsphere brachytherapy for liver metastases from uveal melanoma: clinical outcomes and the predictive value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

Gomez (2014) The Liverpool Uveal Melanoma Liver Metastases Pathway: Outcome following liver resection

Gonsalves (2019) A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis.

Gonsalves (2015) Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Chemoembolization With 1,3-Bis-(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea.

Hand (2020) Metastatic uveal melanoma: A valid indication for liver resection.

Karydis (2016) Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma.

Levey (2020) Predictors of Overall and Progression-Free Survival in Patients with Ocular Melanoma Metastatic to the Liver Undergoing Y90 Radioembolization.

Leyvraz (2014) Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial

Meijer (2021) Percutaneous Hepatic Perfusion with Melphalan in Patients with Unresectable Ocular Melanoma Metastases Confined to the Liver: A Prospective Phase II Study

Olofsson (2014) Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit

Reddy (2014) Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases.

Rowcroft (2020) Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases.

Schönfeld (2020) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion is effective in patients with ocular melanoma and cholangiocarcinoma.

Seedor (2020) An Outcome Assessment of a Single Institution's Longitudinal Experience with Uveal Melanoma Patients with Liver Metastasis.

Servois (2019) Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors

Shibayama (2017) Efficacy and toxicity of transarterial chemo- embolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population

Valpione (2015) A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments

Valsecchi (2015) Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases

Vogl (2017) Percutaneous isolated hepatic perfusion as a treatment for isolated hepatic metastases of uveal melanoma: patient outcome and safety in a multi-centre study.

White (2016) Recurrence and survival outcomes after percutaneous thermal ablation of oligometastatic melanoma

Zager (2021) Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases: Preliminary results of FOCUS (PHP-OCM-301/301A) phase III trial

Zager (2012) Chemosaturation therapy with percutaneous hepatic perfusions of melphalan versus standard of care in patients with hepatic metastases from melanoma: a randomized multicenter phase 3 study.

Backgroundinfos aus Leitlinien:

Evidence statements

- In selected patients, liver resection with the aim of macroscopic clearance may be associated with longer survival than patients who do not undergo surgery.
- There is no evidence of survival benefit to support hepatic de-bulking surgery.
- Regional liver directed treatments (PHP/IHP, SIRT, TACE, IE) can reduce measurable tumour burden. In the absence of randomised data there may be improved outcomes in selected patients compared with historical controls.

Discussion of the evidence to recommendations

The GDG found it difficult to compare the studies as treatment was delivered at different times in terms of diagnosis and progression of liver metastases as well as lines of prior therapy. The discussion was focussed on determining whether

1. there was any difference between therapies
2. there was a particular patient group that may benefit.

Unfortunately, the evidence as published does not allow a clear distinction between therapies but with the caveat of data quality, PHP and SIRT were found to have the longest OS outcomes of the liver directed therapies. In terms of patient selection, the group concluded that surgery should only be considered if macroscopic clearance was possible with no extra hepatic disease and that for liver directed treatments should be considered for less than 50% liver involvement with metastatic disease, with minimal extra hepatic disease.

---

**Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. 2021 [1].**

Alberta Health Services

Uveal melanoma

**Zielsetzung/Fragestellung**

How should uveal melanoma, including patients who experience metastatic or recurrent disease, be managed?

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Gremium aus Vertretungen der chirurgischen und medizinischen Onkologie, Radioonkologie, Dermatologie, Krankenpflege, Pathologie, Pharmazie und methodischer Beratung, ohne Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und Finanzierung dargelegt, Umgang mit Konflikten und Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz dargelegt, systematische Bewertung unklar;
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2014 through 2021 March

LoE

- I - Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
- II - Small, randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III - Prospective cohort studies
- IV - Retrospective cohort studies or case-control studies
- V - Studies without control group, case reports, expert opinion

GoR

- A - Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
- B - Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
- C - Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
- D - Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally, not recommended
- E - Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended



### Sonstige methodische Hinweise

- Ursprüngliche Leitlinie vom Juli 2014, Überarbeitung im Mai 2021

### **Management of Patients with Metastatic Disease and High-Risk Patients**

#### Recommendation 2 (Strength of Recommendation: see below)

Systemic therapy for the management of metastases:

- When possible, enrollment in a clinical trial is recommended.
- A phase III clinical trial comparing treatment with tebentafusp against investigator's choice chemo-/immunotherapy in advanced uveal melanoma patients with positive HLA-A\*02:01 haplotype achieved its primary end point of OS in the intent-to-treat population with a hazard ratio (HR) of 0.51 (95% CI, 0.36-0.71;  $p < 0.0001$ ), favouring tebentafusp over investigator's choice of therapy (1-year OS 73 vs 59% median OS 22 vs 16 months) (Level of Evidence: I<sup>20</sup>, Strength of Recommendation: A)
- A prospective, non-comparative phase II clinical trial demonstrated an overall response rate (ORR) of 18% and a median OS of 19.1 months in a cohort of patients treated with the combination of ipilimumab and nivolumab. (Level of Evidence: ipilimumab and nivolumab II<sup>77</sup>, Strength of Recommendation: B)
- Objective tumour responses have been documented with the use of pembrolizumab and nivolumab as monotherapy. (Level of Evidence: pembrolizumab III<sup>78</sup> nivolumab II<sup>79</sup>, Strength of Recommendation: B)
- Outside of a clinical trial, the routine use of palliative cytotoxic chemotherapy is not recommended; the use of chemotherapy for the treatment of patients with metastatic ocular melanoma is associated with very low objective response rates and has never been shown to extend OS. (Level of Evidence: I<sup>80, 81</sup> II<sup>82-98</sup>, Strength of Recommendation: D)

#### Recommendation 4 (Strength of Recommendation: C)

Ablative techniques (i.e., thermoablation, radioembolization) are used in the setting of metastatic uveal melanoma, with higher-quality evidence in support of radioembolization. (Level of Evidence: II<sup>102</sup> IV<sup>103</sup> V<sup>104, 105</sup>)

#### Referenzen aus Leitlinien

20. Immunocore's tebentafusp granted Breakthrough Therapy Designation for unresectable or metastatic uveal melanoma from FDA. 2021. Accessed March 1, 2021. <https://www.immunocore.com/news/immunocores-tebentafusp-granted-breakthrough-therapy-designation-unresectable-or-metastatic-uveal-melanoma-fda>
77. Pelster MS, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. Feb 20 2021;39(6):599-607.
78. Rossi E, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. Jul 2019;68(7):1179-1185.
79. Nomura M, et al. Multicenter prospective phase II trial of nivolumab in patients with unresectable or metastatic mucosal melanoma. *Int J Clin Oncol*. May 2020;25(5):972-977.
80. Carvajal RD, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. Apr 20 2018;36(12):1232-1239.
81. Leyvraz S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. Mar 2014;25(3):742-746.
82. Bhatia S, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PLoS One*. 2012;7(11):e48787.
83. Mahipal A, et al. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Dec 2012;22(6):440-6.
84. Homsy J, et al. Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Dec 2010;20(6):507-10.
85. Huppert PE, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol*. Jun 2010;74(3):e38-44.

86. Fiorentini G, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. Jan-Feb 2009;23(1):131-7.
87. O'Neill PA, et al. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Jun 2006;16(3):245-8.
88. Schmidt-Hieber M, et al. A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Dec 2004;14(6):439-42.
89. Schmittle A, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol*. Dec 2006;17(12):1826-9.
90. Patel K, et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res*. Aug 2005;15(4):297-304.
91. Schmittle A, et al. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Oct 2005;15(5):447-51.
92. Agarwala SS, et al. Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Melanoma Res*. Jun 2004;14(3):217-22.
93. Alexander HR, et al. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. Aug 2000;6(8):3062-70.
94. Kivelä T, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer*. May 2003;39(8):1115-20.
95. Bedikian AY, et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. *Melanoma Res*. Jun 2003;13(3):303-6.
96. Pyrhönen S, et al. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer*. Dec 1 2002;95(11):2366-72.
97. Becker JC, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer*. Oct 7 2002;87(8):840-5.
98. Carvajal RD, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *Jama*. Jun 18 2014;311(23):2397-405.
102. Gonsalves CF, et al. A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis. *Radiology*. Oct 2019;293(1):223-231.
103. Derek E, et al. Combined surgical resection and radiofrequency ablation as treatment for metastatic ocular melanoma. *Surg Today*. Apr 2013;43(4):367-71.
104. Al-Jamal RT, et al. Long-term progression-free survival in metastatic uveal melanoma after chemoimmunotherapy and consolidation thermoablation. *Acta Oncol*. 2009;476-9. vol. 3.
105. Lieberman S, et al. Irrigation of the bile ducts with chilled saline during percutaneous radiofrequency ablation of a hepatic ocular melanoma metastasis. *AJR Am J Roentgenol*. Sep 2004;183(3):596-8.

Backgroundinfos aus Leitlinien:

*Immunotherapy.*

Most recently, data from a randomized phase III clinical trial confirms a survival advantage for HLA-A\*02:01 positive adult patients treated with the novel immunotherapy tebentafusp, a novel bispecific protein comprised of a soluble T cell receptor fused to an anti-CD3 immune-effector function (clinicaltrials.gov identifier: NCT03070392).<sup>20</sup> When compared against investigator's choice of therapy (including ipilimumab, pembrolizumab or dacarbazine chemotherapy), treatment with tebentafusp improved OS (HR 0.51) with a one-year OS rate of 73% and median OS of 22 months.

More robust data supporting the use of ICI for metastatic uveal melanoma is emerging. Nivolumab and pembrolizumab both demonstrate activity in prospective, non-comparative phase II clinical trials,<sup>78, 79</sup> and a single-arm phase II clinical trial utilizing the combination of nivolumab with ipilimumab resulted in an objective response rate of 18%, and median OS of nearly two years.<sup>77</sup>

*Molecularly targeted agents.*

Greater than 80% of primary uveal melanomas carry active mutations in the GNAQ or GNA11 genes, which encode for G protein alpha subunits, leading to activation of the mitogen-activated protein kinase (MEK) pathway. Advancements in our understanding of the molecular and genetic mechanisms of pathophysiology has generated interest in the use of receptor tyrosine kinase inhibitors, including the MEK inhibitors selumetinib and trametinib, and the c-KIT (CD117) inhibitor sunitinib.<sup>83, 181, 182</sup> Invariably resistance to these agents develops in a matter of months. While modest clinical activity with the use of these agents has been reported, none have yet been shown to improve OS.<sup>98</sup> Clinicians and patients who decide to use targeted therapies in the metastatic setting should understand that treatment-related toxicities may be significant and a detriment to the quality of life.

*Ablation.*

Ablative techniques (i.e., thermoablation<sup>104</sup> and radiofrequency ablation<sup>105</sup> and radioembolization<sup>102</sup>) have been used in the setting of metastatic uveal melanoma. Studies have shown prolonged survival when liver metastases are treated by either surgical resection and/or percutaneous ablation. Although liver resection remains the Gold Standard, thermal ablation has the advantage of sparing liver parenchyma as well as providing a minimally invasive outpatient procedure.<sup>163, 164</sup>

A retrospective review of the charts of eight patients with liver metastasis from ocular melanoma who underwent surgery and/or radiofrequency ablation at the University of Southern California revealed that four patients had all metastatic liver lesions addressed: one patient underwent left lateral segmentectomy and three patients had combinations of left lateral segmentectomies, wedge resections and radiofrequency ablation of two to four lesions. The median survival of patients who underwent surgery alone or in conjunction with radiofrequency ablation to address all liver lesions was 46 months.<sup>103</sup> In a phase II trial of radioembolization for the treatment of uveal melanoma hepatic metastasis, treatment-naïve patients (n=24) achieved a median OS of 18.5 months with a 1-year survival of approximately 61%.<sup>102</sup> Participants treated with radioembolization in whom prior immunoembolization treatment failed (n=23) achieved a median OS of 19.2 months with a 1-year survival of approximately 70%. Grade 3 treatment-related toxicities were reported in three of the treatment-naïve patients and in one of the patients who received prior immunoembolization. These results suggest that radioembolization is safe and effective first- or second-line treatment in this setting.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)  
am 10.08.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] this term only
3	MeSH descriptor: [Melanoma] this term only
4	(uvea* OR choroid* OR "ciliary body" OR ciliochoroid* OR iridociliary OR iris OR eye* OR ocular OR periocular OR intraocular):ti,ab,kw NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan* OR melanom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 10.08.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Uveal Neoplasms [mh]
2	Uveal melanoma [Supplementary Concept]
3	Eye Neoplasms[mh:noexp]
4	uvea*[tiab] OR choroid*[tiab] OR ciliary body[tiab] OR ciliochoroid*[tiab] OR iridociliary[tiab] OR iris[tiab] OR eye[tiab] OR eyes[tiab] OR ocular[tiab] OR periocular[tiab] OR intraocular[tiab]
5	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab] OR melanom*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR

#	Suchfrage
	selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 10.08.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Uveal Neoplasms [mh]
2	Uveal melanoma [Supplementary Concept]
3	Eye Neoplasms[mh:noexp]
4	Melanoma[mh:noexp]
5	uvea*[tiab] OR choroid*[tiab] OR ciliary body[tiab] OR ciliochoroid*[tiab] OR iridociliary[tiab] OR iris[tiab] OR eye[tiab] OR eyes[tiab] OR ocular[tiab] OR periocular[tiab] OR intraocular[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab] OR melanom*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
10	(#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.08.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team.** Uveal melanoma [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2021. [Zugriff: 11.08.2023]. (Clinical practice guideline; Band CU-015C version 2). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu015-uveal-melanoma.pdf>.
  2. **Nathan P, Coupland S, Lewis R, Modi S, Rashid S, Sacco J, et al.** Uveal melanoma: full guideline [online]. Cambridge (GBR): Melanoma Focus; 2022. [Zugriff: 11.08.2023]. URL: [https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2023/01/2\\_UM\\_Guideline\\_v7\\_6.pdf](https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2023/01/2_UM_Guideline_v7_6.pdf).
  3. **Pham J, On L, Ardolino L, Sim HW, Joshua A.** Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis [online]. CRD42022343608. In: PROSPERO. Last update: 19.05.2023. [Zugriff: 22.08.2023]. URL: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42022343608](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022343608).
  4. **Pham JP, On L, Ardolino L, Hurwitz J, Salaun H, Sim HW, et al.** Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2023;33(4):316-325.
  5. **Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT.** Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2019;29(6):561-568.
  6. **Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, Lago-Baameiro N, Pardo M, Silva P, et al.** Treatment of metastatic uveal melanoma: systematic review. *Cancers (Basel)* 2020;12(9).
  7. **Seth R, Messersmith H, Funchain P.** Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(21):2375-2377.
  8. **Steeb T, Wessely A, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C.** How to MEK the best of uveal melanoma: a systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2018;103:41-51.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-207

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	18. August 2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Der Behandlungsstandard ist Tebentafusp, das seit April 2022 auf Grundlage der Studie IMCgp100-202 in Deutschland zugelassen wurde (1) und das erste und einzige Arzneimittel mit nachgewiesenem Vorteil für das Gesamtüberleben dieser Patienten darstellt (Vergleichsarm: überwiegend Pembrolizumab). In der Versorgungspraxis erhalten die Patienten die wöchentliche Infusionstherapie die ersten drei Wochen stationär (aufgrund des Risikos eines Zytokinreisetzungs-syndroms (CRS), in der Regel in dermatoonkologischen Zentren) und dann im teilstationären oder ambulanten Setting. Die Therapie wird in der Regel auch über den Progress hin fortgeführt, weil sich auch für diese Patienten ein Gesamtüberlebensvorteil zeigt.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast scheint die Wirksamkeit von Tebentafusp nach klinischer Erfahrung eingeschränkt, in der Zulassungsstudie waren lediglich Patienten mit maximal dreifach erhöhten Transaminasen erlaubt. Deshalb erhalten diese Patienten bei einer meist vorliegenden führenden Lebermetastasierung vor Einleitung von Tebentafusp in der Regel ein lokales Leberverfahren, wie zum Beispiel eine Chemosaturation, um die Tumorlast zu senken. Allerdings fehlen bislang Daten aus Studien zu diesem klinisch pragmatischen Vorgehen.



*Referenzliste:*

1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206.

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-207

<b>Verfasser</b>	
Institution	Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Datum	30. September 2023

<b>Indikation</b>
Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Standard in der Therapie von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem, uvealem Melanom ist die Therapie mit Tebentafusp.
<u>Fragestellung</u> Dies ist die erste gutachterliche Expertise in dieser Indikation.
<u>Stand des Wissens</u> Das Aderhautmelanom ist eine seltene maligne Erkrankung. Es macht etwa 85% der Melanome im Auge aus. Die Häufigkeit in Deutschland wird auf 4-5 Erkrankungen / 1.000.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben [1-4]. Biologisch unterscheidet sich das Aderhautmelanom von Melanomen der Haut oder der Schleimhäute. Bei über 80% der Pat. finden sich onkogene Mutationen in den G-Protein-a-Untereinheiten <i>GNAQ</i> oder <i>GNA11</i> . Diese führen zur kontinuierlichen Aktivierung des <i>RAS/RAF/MEK/ERK</i> Signalübertranswegs [5-7]. Klinisch ist das Aderhautmelanom neben der lokalen Symptomatik durch eine frühe Metastasierung und präferenziellen Befall der Leber charakterisiert.

Bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom bestehen mehrere Therapiemöglichkeiten. Dacarbazin galt über viele Jahre als Therapie der Wahl, allerdings mit sehr niedrigen Remissionsraten (<5%), kurzem progressionsfreiem Überleben (<3 Monate) und einer medianen Gesamtüberlebenszeit <10 Monate. Polychemotherapien wie die Kombination von Treosulfan und Gemcitabin haben auch keinen nennenswerten Erfolg gebracht [10, 11]. Neue Arzneimittel wie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Selumetinib und Sunitinib wurden in randomisierten Studien jeweils gegen Dacarbazin getestet, ohne dass sich ein Vorteil im Gesamtüberleben (OS) zeigen ließ [8, 9].

Auf Grund des starken Hepatotropismus und der geringen Wirksamkeit systemischer Therapieoptionen sind diverse Leber-direktive Therapien etabliert worden, darunter die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive interne Radiotherapie (SIRT), die Radiofrequenzablation (RFA) sowie die intraarterielle Chemotherapie [12]. Für die Leberperfusion mit Melphalan und mit Fotemustin liegen Daten randomisierter Studien vor, allerdings ohne Nachweis einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit [13]. Im oligometastasierten Stadium kann auch eine palliative intendierte Metastasenresektion der Leber klinisch sinnvoll sein.

Analog zum Melanom von Haut und Schleimhäuten wurde die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren evaluiert. Ipilimumab blockt CTLA-4 und ist für die Therapie des Melanoms zugelassen. Retrospektive Analysen und Phase-II-Studien zeigen eine geringe Wirksamkeit, Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Therapie des Melanoms zugelassen, sind in der Monotherapie beim uvealen Melanom aber nur wenig wirksam [12]. Zwei Studien mit der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab zeigte Ansprechraten von 18% (35 Pat.) und 11,5% (52 Pat.) bei einer Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr von >50% in beiden Studien [13, 14]. Allerdings waren in diese Studien bis zu 20% Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung eingeschlossen und damit eher untypisch für Pat. mit uvealem Melanom. Daten randomisierte Studien im Vergleich mit einer anti-PD1-Monotherapie existieren nicht, aber in einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass ein Vorteil für Ipilimumab und Nivolumab nur bei Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung bestand [15]. Eine Therapie mit anti-PD-1 Antikörper +/- Ipilimumab ist in vielen Zentren als Alternative zu lokalen Leberverfahren Standard, insbesondere wenn die Patienten für HLA-A0201 negativ sind.

Tebentafusp (IMCgp100) gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (Immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer). Tebentafusp besteht aus einem löslichen T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist. Der T-Zell-Rezeptor von Tebentafusp erkennt ein Glykoprotein (gp)-100-Epitop, welches auf einer Tumorzelle im Kontext mit HLA-Antigenen präsentiert wird. Gp100 wird bevorzugt in Melanomzellen exprimiert. Da es sich aber um ein Differenzierungsantigen handelt, ist es auch in gesunden Melanozyten vorhanden, was die Hauttoxizität von Tebentafusp im Sinne einer On Target/Off Tumor-Toxizität erklärt. Die Funktion von Tebentafusp ist von HLA-A\*02:01 (engl. human leukocyte antigen-A\*02:01) - Molekülen auf der Tumorzelle abhängig. Diese HLA-Variante ist bei etwa 50 % der Kaukasier und somit der deutschen Bevölkerung vorhanden. Tebentafusp wird intravenös und einmal wöchentlich appliziert.

In der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Zulassungsstudie IMCgp100-202 zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) führte Tebentafusp gegenüber der Kontrolle zur statistisch

signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 5,6 Monate) und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,73; Median 0,4 Monate). Die häufigsten Nebenwirkungen waren durch Symptome eines Cytokine-Release-Syndroms bedingt.

Im Verfahren der Frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Tebentafusp die Festlegung „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“.

In der aktuellen ASCO Leitlinie zum Melanom vom August 2023 wird Tebentafusp als einzige Empfehlung für die Therapie von HLA -A\*02:01-positiven Pat. mit metastasiertem Uveamelanom und mit dem Grad „strong recommendation“ aufgeführt [17].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Im Prinzip sind gleichwertige Alternativen derzeit nicht verfügbar. Jedoch zeigt die klinische Erfahrung, dass Tebentafusp bei weit fortgeschrittenener Erkrankung mit einer sehr hohen Tumormass nur selten zur Stabilisierung führt. Somit wird solchen Pat. mit führender Lebermetastasierung alternativ ein lokales Leberverfahren angeboten und eine Tebentafusp-Therapie ggf. nachgeschaltet.

#### Referenzliste:

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83:1664-1678, 1998. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g)
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 118:1881–1885, 2011. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64:9–29, 2014. DOI: 10.3322/caac.21208
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al.: Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114:2309–2315, 2007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
5. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al.: Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363:2191–2199, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000584
6. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al.: Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:5230–5234, 2008. DOI: 10.1167/iovs.08-2145
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al.: Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457:599–602, 2009. DOI:10.1038/nature07586
8. Leyvraz S, Keilholz U: Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 24:162-169, 2012. DOI: [10.1097/CCO.0b013e32834ff069](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834ff069)

9. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al.: Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 101:38-44, 2017. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2016-309034](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034)
10. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ et al.: Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br. J. Cancer* 92: 1997-2003, 2005. DOI: [10.1038/sj.bjc.6602586](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602586)
11. Schmittl A, Schuster R, Bechrakis NE et al.: A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 15: 447-451, 2005. DOI: [10.1097/00008390-200510000-00014](https://doi.org/10.1097/00008390-200510000-00014)
12. Rantala ES, Hermberg MM, Piperno-Neumann S et al.: Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Ret Eye Res* Jan 6;101041, 2022. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2022.101041](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041)
13. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, et al.: Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 25:742–746, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdt585
14. Pelster MS, Gruschus SK, Gombos DS et al.: Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 39: 599:607, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605)
15. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al.: Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 39:586-598, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00550](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550)
16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 385:1196-1206, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485
17. [Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update | Journal of Clinical Oncology \(ascopubs.org\)](https://ascopubs.org)