

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (Kimmtrak[®])

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur von Tebentafusp, eigene Darstellung in Anlehnung an (Oates et al., 2015).....	7
Abbildung 2: ImmTAC – Wirkmechanismus, modifiziert nach (Oates et al., 2015)	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bindung $T_{1/2}$	Terminale Bindungshalbwertszeit
BiTEs	<i>Bispecific T-cell engagers</i> (Bispezifische Antikörper)
CD	Differenzierungscluster
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (Ausschuss für Orphan Arzneimittel)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
gp	Glykoprotein
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ImmTACs	<i>Immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer</i> (Immunmobilisierende monoklonale T-Zell-Rezeptoren gegen Krebs)
K_d	Dissoziationskonstante
nM	Nanomolar
pM	Pikomolar
PZN	Pharmazentralnummer
TILs	Tumor-infiltrierende Lymphozyten

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tebentafusp (IMCgp100)
Handelsname:	Kimmtrak®
ATC-Code:	L01XX75

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

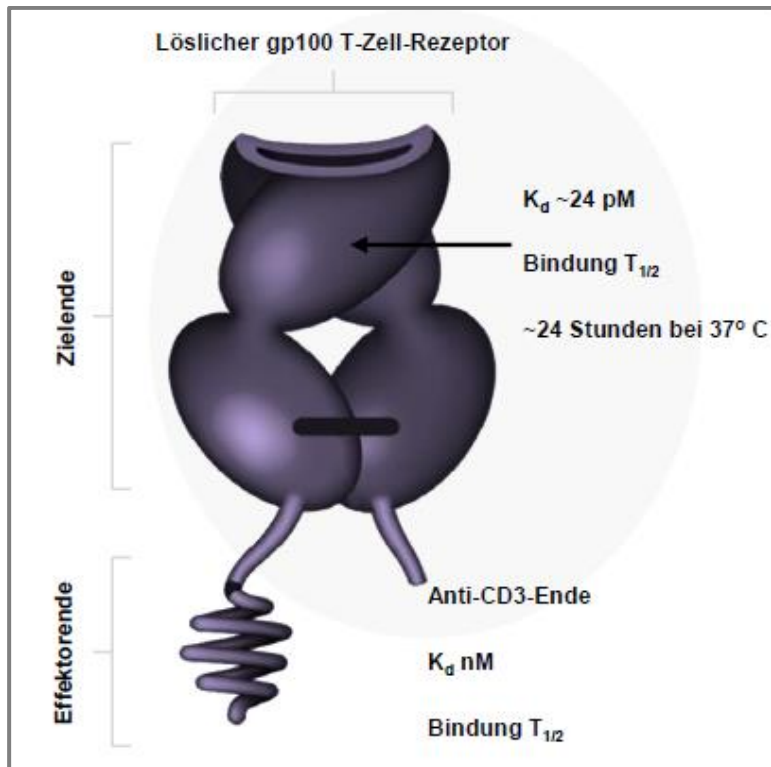
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17928781	EU/1/22/1630/001	200 µg/ml	1 Durchstechflasche à 100 µg/0,5 ml.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tebentafusp (IMCgp100) ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (engl. *immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer*). Diese neuartigen immunstimulierenden Moleküle bestehen aus einem T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist. Der T-Zell-Rezeptor von Tebentafusp erkennt Glykoprotein (gp)-100-Moleküle, die auf einer Tumorzelle zusammen mit HLA-Antigenen präsentiert werden mit einer millionenfach erhöhten Bindungskraft im Vergleich zum natürlichen T-Zell-Rezeptor. Das T-Zell-spezifische Antikörperfragment stellt eine Verbindung zu Immunzellen her, die die Tumorzelle dann zerstören (Abbildung 1). Die Funktion von Tebentafusp ist von HLA-A*02:01 (engl. *human leukocyte antigen-A*02:01*) - Molekülen auf der Tumorzelle abhängig (Oates et al., 2015). Diese HLA-Variante ist bei etwa 50 % der deutschen Bevölkerung vorhanden (Allele Frequency Net Database (AFND), 2022).

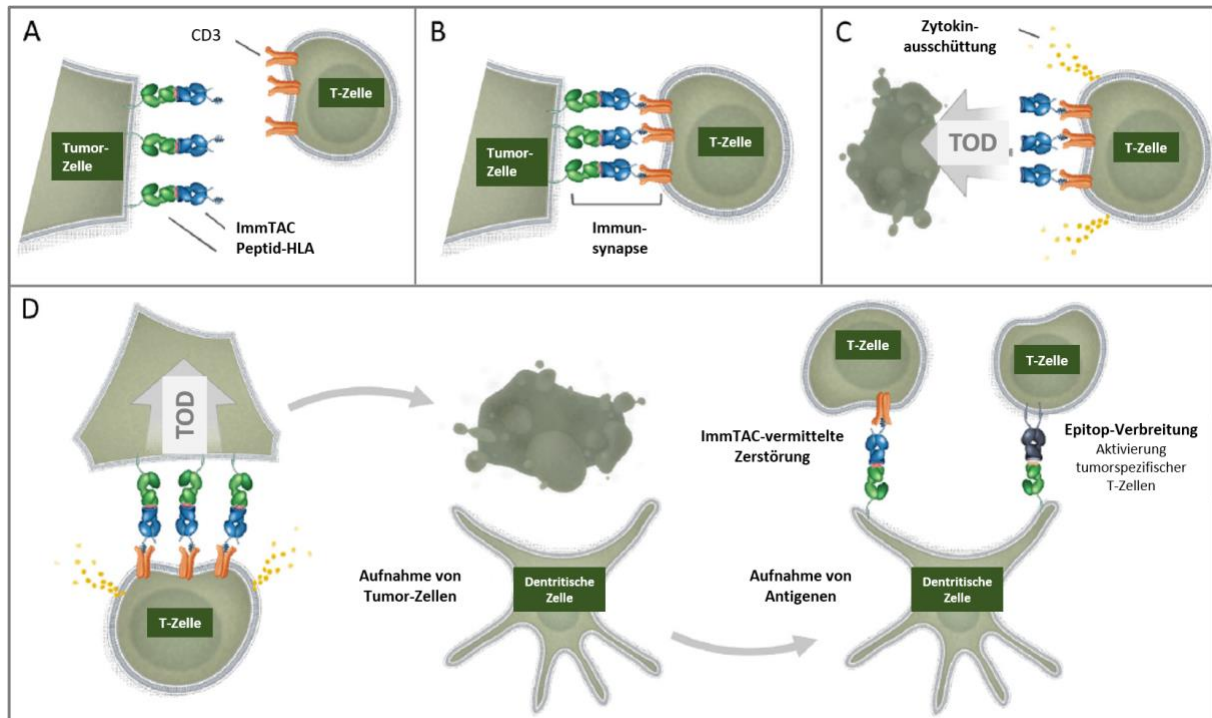
Der Wirkstoff Tebentafusp unterscheidet sich durch die Nutzung eines löslichen T-Zell-Rezeptors wesentlich von herkömmlichen bifunktionellen Wirkstoffen, wie z. B. BiTEs (engl. *bispecific T-cell engagers*) und ist eine neuartige Therapiealternative (Sacco et al., 2018). Durch die Ausrichtung auf ein spezifisches Tumor-assoziiertes Antigen können T-Zell-Rezeptor-bispezifische Moleküle (bei denen ein Ende an Zellen mit Tumorpeptid bindet und das andere Ende T-Zellen bindet und aktiviert) T-Zellen zum Tumor rekrutieren, unabhängig vom Vorhandensein von Tumorantigen-spezifischen T-Zellen oder des Tumor-Mutationsstatus. Somit ermöglicht Tebentafusp es, auf jede T-Zelle zuzugreifen, unabhängig davon, wie diese T-Zelle vorgeprägt ist (Nathan et al., 2021). Der momentane Stand der Forschung hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp weist auf eine einzigartige Behandlungsmethode hin (Europäische Kommission, 2022b). Die Zielfunktion von Tebentafusp sorgt für die Erkennung auch geringer Mengen von gp100, welches zusammen mit HLA-A*02:01-Antigenen auf Tumorzellen präsentiert wird. Gp100 wird bevorzugt auf Melanomzellen präsentiert, während es auf gesunden Melanozyten nur sehr selten vorkommt und auf anderen Zellen praktisch abwesend ist. Um die Funktion von Tebentafusp zu garantieren, war es notwendig, die Affinität des T-Zell-Rezeptorfragments deutlich zu erhöhen (Oates et al., 2015).



Bindung $T_{1/2}$ = terminale Bindungshalbwertszeit; CD = Differenzierungscluster; gp = Glykoprotein; K_d = Dissoziationskonstante; nM = Nanomolar; pM = Pikomolar; °C = Grad Celsius

Abbildung 1: Struktur von Tebentafusp, eigene Darstellung in Anlehnung an (Oates et al., 2015)

Die durch die Effektorfunktion von Tebentafusp, einem Anti-CD3 (Differenzierungscluster) - Antikörperfragment, ausgelöste Rekrutierung und Aktivierung von CD3-positiven T-Zellen, führt – wie bei der direkten Bindung des T-Zell-Rezeptors an ein Zielmolekül – zu einer Zytokinausschüttung und in der Folge zur indirekten Eliminierung der Tumorzelle. Diese T-Zellen sind bereits im Tumor präsente tumorspezifische Zellen, sogenannte Tumorf infiltrierende Lymphozyten (TILs) und zirkulierende polyklonale T-Zellen, die aktiviert werden, wenn sie im Rahmen der normalen Blutversorgung durch den Tumor transportiert werden. Als Konsequenz der ImmTAC-vermittelten Eliminierung von Tumorzellen werden über dendritische Zellen neu freigesetzte Antigene aufgenommen. Dies führt zu einer zusätzlichen Verstärkung des Signals und in der Folge zur Aktivierung weiterer tumorspezifischer T-Zellen (Abbildung 2) (Oates et al., 2015).



(A) Zwischen ImmTACs und einem definierten und an der Oberfläche der Melanom-Zelle präsentierten Peptid-HLA-Komplex entsteht eine spezifische Bindung. (B) Über das Anti-CD3-Antikörperfragment werden polyklonale T-Zellen zu den ImmTAC-markierten Melanom-Zellen rekrutiert und eine Immunsynapse wird gebildet. (C) Die Melanom-Zellen werden wirksam durch die rekrutierten und aktivierten T-Zellen zerstört. (D) Durch die ImmTAC-vermittelte Zerstörung der Melanom-Zelle kommt es zur Antigen-Aufnahme über dendritische Zellen und in der Folge zu einer Epitop-Verbreitung, Aktivierung tumorspezifischer T-Zellen.

Abbildung 2: ImmTAC – Wirkmechanismus, modifiziert nach (Oates et al., 2015)

Die Aktivierung von T-Zellen nach der Exposition mit Tebentafusp geschieht schnell und durch den Wirkstoff ausgelöste Effekte wurden bereits innerhalb von Stunden nach der Exposition beobachtet. Die Aktivierung naiver Zellen kann, im Vergleich zur Aktivierung von bereits im Tumor vorhandenen Effektorzellen, verzögert auftreten (Oates et al., 2015).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Monotherapie bei der Behandlung von HLA(humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	ja	01.04.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Tebentafusp (IMCgp100) wurde am 21. Januar 2021 der Orphan Drug-Status für die Indikation Aderhautmelanom erteilt (European Medicines Agency (EMA), 2021). Das Arzneimittel wurde am 01.04.2022 durch die EMA nach der Richtlinie EU/3/16/1826 als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen (Europäische Kommission, 2022a).

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation über Tebentafusp (IMCgp100) entnommen (Europäische Kommission, 2022b).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in den Abschnitten 2.1 und 2.2 hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp (IMCgp100) genannten Quellen entstammen den vom Hersteller angegebenen Unterlagen und wissenschaftlichen Publikationen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALLELE FREQUENCY NET DATABASE (AFND). 2022. *HLA data sets* [Online]. Available: <http://www.allelefrequencies.net/hla.asp> [Accessed 17.04.2022].
2. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022a. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 1.4.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KIMMTRAK - Tebentafusp" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/dec_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
3. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022b. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021. *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation January 2021* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2021_en.pdf [Accessed 17.04.2022].
5. NATHAN, P., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., PIULATS, J. M., MILHEM, M., SALAMA, A. K. S., CURTI, B., DEMIDOV, L., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., PIPERNO-NEUMANN, S. & INVESTIGATORS, I. M.-. 2021. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 385, 1196-1206.
6. OATES, J., HASSAN, N. J. & JAKOBSEN, B. K. 2015. ImmTACs for targeted cancer therapy: Why, what, how, and which. *Mol Immunol*, 67, 67-74.

7. SACCO, J. J., KALIRAI, H., KENYANI, J., FIGUEIREDO, C. R., COULSON, J. M. & COUPLAND, S. E. 2018. Recent breakthroughs in metastatic uveal melanoma: a cause for optimism? *Future Oncol*, 14, 1335-1338.