

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Tebentafusp

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	10
2.3 Endpunkte	22
2.3.1 Mortalität	23
2.3.2 Morbidität	24
2.3.3 Lebensqualität	27
2.3.4 Sicherheit	27
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	30
2.4 {Statistische Methoden	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	34
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	36
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	36
3.2 Mortalität	46
3.3 Morbidität	49
3.4 Lebensqualität	50
3.5 Sicherheit	50
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	63
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tebentafusp	63
4.2 Design und Methodik der Studien	64
4.3 Mortalität	65
4.4 Morbidität	66
4.5 Lebensqualität	66
4.6 Sicherheit	66
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	69
Referenzen	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 202	10
Tabelle 3 Charakterisierung der Phase 2 Dosisfindung und -expansionsstudie 102	14
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 202	18
Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Phase 2 Expansionsstudie 102	18
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie 202	20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Phase 2 Expansionsstudie 102	21
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 202 und 102	22
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 202	30
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 102	30
Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie 202	34
Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 202	34
Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studie 202	36
Tabelle 14: Allgemeine Angaben; Studie 102	37
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation 202	38
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation 102	40
Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Sicherheits- Population; Studie 202	42
Tabelle 18: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 102	42
Tabelle 19: Begleitmedikation; Studie 202	43
Tabelle 20: Begleitmedikation; Studie 102	44
Tabelle 21: Anti-Tumor Folgetherapien, Studie 202	45
Tabelle 22: Anti-Tumor Folgetherapien, Studie 102	45
Tabelle 23 Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie 202; Datenschnitt: 13. Oktober 2020 (ITT-Population/RAS-Population)	46
Tabelle 24 Ergebnisse der Subgruppe LDH für das Gesamtüberleben aus der Studie 202; Datenschnitt: 13. Oktober 2020 (ITT-Population)	47
Tabelle 25 Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie 102; Datenschnitt: 20. März 2020 (FAS-Population)	48
Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Datenschnitt 13. Oktober 2020, Sicherheits-Population	51
Tabelle 27: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Datenschnitt 20. März 2020, Sicherheits-Population	51

Tabelle 28: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einem Studienarm der in der Studie 202, Sicherheitspopulation.....	52
Tabelle 29: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einem Studienarm der in der Studie 102, Sicherheitspopulation.....	55
Tabelle 30: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 202; Sicherheitspopulation	58
Tabelle 31: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 102; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 32: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 202; Sicherheitspopulation	60
Tabelle 33: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 102; Sicherheitspopulation	60
Tabelle 34: UE von besonderem Interesse in der Studie 202; Sicherheits-Population	61
Tabelle 35: UE von besonderem Interesse in der Studie 102; Sicherheits-Population	62
Tabelle 36: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 202.....	69
Tabelle 37: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 102	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie 202, Datenschnitt 20. Oktober 2020; ITT-Population.....	47
Abbildung 2 Subgruppenanalyse – Forest Plot für das OS in der Studie 102	49
Abbildung 3	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Aspartat-Aminotransferase
AST	Alanin-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen/ best overall response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DCR	Krankheits-Kontrollrate/ disease control rate
DMC	Datenüberwachungsausschuss;
DOR	Dauer des Ansprechens/ duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level visuelle Analogskala
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
ICR	Independent Central Review;
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRECIST	immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mAb	Monoklonaler Antikörper
M-CSF	Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
µg	Mikrogramm
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert

N	Anzahl
NA	Not applicable
NE	Not evaluable
ORR	Overall Response Rate
OS	Gesamtüberleben
PD	Progressive Disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTcF	Nach Fridericia frequenzkorrigierte QT-Zeit
RAS	Rash Analysis Set
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Zeit bis Ansprechen/ time to response
UE	Unerwünschtes Ereignis
U/L	Unit/Liter
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VP	Verzerrungspotential
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Tebentafusp ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tebentafusp zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tebentafusp in seiner Sitzung am 26. Juli 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 25. April 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Tebentafusp (Kimmtrak®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [8]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt [8].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
IMCgp100-202 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
IMCgp100-102 ²⁾	Ja	Ja	Ja	-
IMCgp100-01	Nein	Nein	Nein	Unkontrollierte Phase I Dosisfindungsstudie bei Patienten mit unvorbehandeltem HLA-A*02:01-positivem fortgeschrittenem Melanom. N=84 davon n=19 Patienten mit mUM. Population nicht FI konform behandelt

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung für Tebentafusp herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Tebentafusp [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie IMCgp100-202 [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie IMCgp100-102 [5]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tebentafusp basieren auf der Zulassungsstudie Studie IMCgp100-202 und IMCgp100-102 im Folgenden als Studie 202 und 102 bezeichnet. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2-7 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 202

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Design Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp im Vergleich zu Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab bei erwachsenen HLA-

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>A*02:01 positiven Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem uvealem Melanom¹⁾. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für das Merkmal LDH²⁾ Status im Verhältnis 2:1.</p> <p>Studienablauf Die Studie gliedert sich in 4 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase (21 Tage): Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mit Vorauswahl der Therapie nach ärztlicher Maßgabe aus den 3 Behandlungsoptionen. • Randomisierte Behandlungsphase (Tag 1 mit Start der Studienmedikation bis Ende der Einnahme der Studienmedikation): Ein Studienzyklus beträgt 21 Tage (3 Wochen). Die Behandlung wird fortgeführt bis Patientinnen und Patienten eine eindeutige Progression nach RECIST v1.1 oder eine unzumutbare Toxizität im Zusammenhang mit der Studienmedikation entwickelten. Des Weiteren endete die Behandlungsphase mit dem Entzug der Einverständniserklärung oder aus anderen protokoll-definierten Gründen.³⁾ • Nachbeobachtungsphasen: <ul style="list-style-type: none"> <u>Sicherheitsnachbeobachtung:</u> vom Tag der letzten Einnahme der Studienmedikation über einen Zeitraum von 90 Tagen. <u>Progressionsnachbeobachtung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Patienten die die Behandlung abbrachen aus anderen Gründen als einer PD per RECIST v1.1. werden bis zu einem Eintreten eines per RECIST v1.1. definierten PD oder bis zum Start einer anderen anti-neoplastischen Therapie nachverfolgt. ○ Für die Patientengruppe, die über einen initialen PD therapiert wird, bis zur Beendigung der Behandlungsphase. ○ Für Patienten, die die Visiten nicht mehr wahrnehmen möchten oder können werden Informationen bezüglich eines PD per Telefon eingeholt <u>Überlebensnachbeobachtung:</u> beginnt entweder nach der Sicherheitsnachbeobachtung oder nach Progressionsnachbeobachtung und erfolgt alle 12 Wochen (auch möglich per Telefon) bis zum Tod oder bis zum Studienende. <p>Im Anschluss an den Datenschnitt der primären Analyse durften die Patienten aus dem Kontrollarm in den Behandlungsarm wechseln sofern gewisse Kriterien erfüllt waren.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Histologisch- oder zytologisch bestätigtes metastatisches uveales Melanom (Stadium IV) • Keine vorhergegangene systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, oder zielgerichteter Therapie • Keine vorangegangene regionale, lebergerichtete Therapie einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Embolisation • Vorhergegangene operative Resektion einer oligometastasierten Erkrankung war erlaubt • Vorhergegangene Adjuvante oder Neoadjuvante Therapie war erlaubt sofern sie in einem kurativen Ansatz im lokalisierten Stadium erfolgte. Bei erfolgter Vortherapie mit einem der AM der Vergleichsgruppe darf eine Re-Therapie

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>abgelehnt werden. Vortherapierten Patienten mit Nivolumab sollen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HLA-A*02:01 Status positiv erhoben durch Zentrallabor • Eine Lebenserwartung >3 Monaten nach Auffassung des Untersuchers • ECOG Performance Status von 0 oder 1 im Screening <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Herzerkrankung oder verringerte Herzfunktion, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung (kongestive Herzinsuffizienz mit New York Heart Association grade \geq 2), unkontrollierte Hypertension, klinisch signifikante Arrhythmie, die eine medikamentöse Behandlung erfordert. ○ QTcF >470 ms im EKG oder kongenitales Langes-QT-Syndrom⁴⁾ ○ akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris < 6 Monate vor dem Screening • Vorhandensein von symptomatischen oder unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Metastasen, die die Behandlung mit Glukokortikoiden innerhalb von 3 Wochen vor Tag 1 der Einnahme der ersten Studienmedikation erfordern. Patienten mit Gehirnetastasen waren teilnahmeberechtigt, wenn eine lokale Therapie erfolgte und kein Hinweis auf Progression im MRT für mind. 4 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation auftrat • Andere maligne Erkrankung mit Ausnahme von: Malignitäten, die kurativ behandelt wurden ohne Rezidiv innerhalb der letzten 2 Jahre, komplett entfernte Plattenepithel- oder Basalzelltumore der Haut, indolente und keine therapieerfordernden Tumore, komplett entfernte <i>in situ</i> Karzinome jeglicher Form. • Systemische Therapie mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva jeglicher Dosis; Lokale Steroidtherapien werden akzeptiert • Vorgeschichte von Nebenniereninsuffizienz, interstitieller Lungenerkrankung, Pneumonitis, Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen • Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation mit Ausnahme von palliativer Strahlentherapie eines limitierten Feldes wie z.B. bei Knochenschmerz oder einer schmerzvollen Tumormasse.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Insgesamt wurden 447 Patienten gescreent.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u> Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes n = 126 Tebentafusp n=252</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u> Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes n = 111 Tebentafusp n=245</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an 58 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt (USA, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien, Niederlande)</p> <p>Zeitraum der Durchführung Einschluss erste/r Patient/in: 04.10.2017 Einschluss letzte/r Patient/in: 18.06.2020 Datenschnitt für Interimsanalyse (präspezifiziert): 13.10.2020</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Datenschnitt für weitere Analyse (von EMA gefordert): 12 August 2021 Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Es stehen noch Daten zur Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase aus. Das voraussichtliche Studienende ist für März 2023 ⁶⁾ geplant.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Änderungen in EQ-5D, 5L und EORTC QLQ-C30) • Tumoransprechen (PFS, BOR, DOR, TTR, DCR) • Pharmakokinetisches Profil • Inzidenz der Anti-Tebentafusp-Antikörperbildung <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs und SUEs • Änderungen in Sicherheits- und Laborparametern • Änderungen in Vitalzeichen • Änderungen im EKG <p>Explorative Ziele und Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prädiktoren der Wirksamkeit • Pharmakodynamische Veränderungen der peripheren Zytokinspiegel • Zeit der Behandlung und bis zum Ansprechen bei Patientinnen und Patienten die über einen Progress hinaus behandelt werden. • Gebrauch medizinischer Ressourcen inklusive Hospitalisierung • Zeit bis PFS2
Subgruppenanalysen	Die Subgruppenanalyse erfolgt präspezifiziert für die Endpunkte OS und PFS <ul style="list-style-type: none"> • Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) • Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN) • LDH (≤ ULN vs. > ULN, ULN=250 U/L) • Vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting (Ja vs. nein) • Bei Ja, weitere Unterteilung (Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie) • Größte metastatische Läsion (Baseline)⁵⁾ (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm) • Region (Nordamerika vs. Andere) • Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)

¹⁾ Stage IV zu Studieneinschluss nach American Joint Committee on Cancer (AJCC)-tumour, node, metastasis (TNM)

²⁾ Statifizierungsmerkmal LDH-Baselinewert, erhoben während des Screening-Zeitraums im Zentrallabor unterteilt in 2 Strata mit LDH ≤ ULN und > ULN (gemessen). ULN=250 U/L

³⁾ Protokolldefinierte Gründe sind die Einnahme von Ipilimumab (nach der Beendigung der 4 geplanten Dosen), Beginn einer alternativen anti-Tumor-Therapie, Schwangerschaft oder Kinderwunsch, Wechsel in den Tebentafusp-Arm oder Nachweis, das mind. ein Ausschlussgrund bzw. nicht alle Einschlusskriterien erfüllt sind und dies ein Sicherheitsrisiko darstellt (nach Entscheidung des klinischen Personals).

⁴⁾ Bei einem QTcF>470 ms im Screening soll der mittlere QTcF aus 3 EKG Messungen innerhalb von 30 min durch einen qualifizierten Untersucher manuell erhoben werden.

⁵⁾ Patienten ohne metastatische Läsion werden zu der Gruppe ≤ 3,0 cm gezählt

⁶⁾ Angabe laut clinicaltrials.gov vom 19.07.2022

Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; ms: Millisekunde; QTcF: QT-Intervall nach Fridericia korrigiert

Tabelle 3 Charakterisierung der Phase 2 Dosisfindung und -expansionsstudie 102

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Es handelt sich um eine multizentrische Phase1/2-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp bei Patienten mit fortgeschrittenem Aderhautmelanom. Die Phase 1 beinhaltet eine Dosisescalation in 19 Patientinnen und Patienten von denen 13 Personen ab Tag 15 keine übliche Dosierung gemäß Fachinformation erhielten. Die Phase 2 Studie zielte darauf ab, basierend auf dem aus der Phase 1 abgeleiteten Dosierungsschema für die Tebentafusp-Monotherapie, die ORR bei zuvor behandelten HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit mUM abzuschätzen. Für die NB wird daher nur die Phase 2 Expansionskohorte dargestellt.</p> <p>Studienablauf Die Studie gliedert sich in 4 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase (21 Tage). Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. • Behandlungsphase (Tag 1 mit Start der Studienmedikation bis Ende der Einnahme der Studienmedikation): Ein Studienzyklus beträgt 28 Tage (4 Wochen). • Nachneobachtungsphasen: <u>Sicherheitsnachbeobachtung:</u> vom Tag der letzten Einnahme der Studienmedikation über einen Zeitraum von 90 Tagen¹⁾. UE und SUE Erhebung erfolgt analog zur Behandlungsphase. Beginn einer Anti-Tumortherapie wird dokumentiert. <u>Progressionsnachbeobachtung:</u> für Patienten, die die Behandlung unterbrechen aus anderen Gründen als Tod, Progression per RECIST v1.1 oder modifizierter irRECIST, lost to follow-up, Entzug der Einwilligung oder Studienabbruch. -bis zu einem Eintreten eines per RECIST v1.1. definierten PD -Für die Patientengruppe, die über einen initialen PD therapiert wird, wird Bildgebung bis zum Progress nach der modifizierten irRECIST oder bis zur Beendigung der Behandlung erhoben. -Für Patienten, die die Visiten nicht mehr wahrnehmen möchten werden Informationen bezüglich eines PD per Telefon eingeholt <u>Überlebensnachbeobachtung:</u> beginnt entweder nach der Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten mit PD oder im Anschluss an die Progressionsnachbeobachtung und erfolgt alle 12 Wochen (auch möglich per Telefon) bis zum Tod oder bis zum Studienende. Möglichst alle Patienten sollen bis Studienende nachverfolgt werden.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • Histologisch- oder zytologisch bestätigtes metastatisches uveales Melanom • Erlaubte Vortherapie der Phase 2 Expansionskohorte: <u>Kohorte A:</u> Progression nach 1 systemischen Vortherapie (Checkpoint-inhibitor einschließlich CTLA4 Inhibitoren (Ipilimumab oder Tremelimumab und/oder einem PD-1/PD-L1 Inhibitor); jede lebergerichtete Therapie ist akzeptabel <u>Kohorte B:</u> Progression nach 1 oder 2 systemischen Vortherapien im metastasierten/fortgeschrittenem Stadium einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie. Eine Vortherapie mit lokaler, lebergerichtete Therapie einschließlich Chemotherapie, Radiotherapie, Radiofrequenzablation oder Embolisation ist erlaubt. Bei Patienten die vorher

	<p>LDT erhalten haben zählt dies als eine Therapielinie. Vorherige operative Entfernung der oligometastatischen Lebererkrankung ist erlaubt und zählt nicht als eine Vortherapie der LDT. Vorhergegangene Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist erlaubt aber nicht notwendig.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mögliche Varianten für Kohorte B: <ul style="list-style-type: none"> 1 systemische Therapie und 1 LDT 1-2 systemische Therapien und 0 LDT 0 systemische Therapien und 1 LDT ○ Adjuvante und lokale Therapien anderer Erkrankungen außerhalb der Leber zählen nicht zu den Vortherapien <ul style="list-style-type: none"> • HLA-A*02:01 Status positiv erhoben durch Zentrallabor • Eine Lebenserwartung >3 Monaten nach Auffassung des Untersuchers • ECOG Performance Status von 0 oder 1 im Screening • Messbare Erkrankung nach RECIST v1.1 <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von symptomatischen oder unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Metastasen, die die Behandlung mit Glukokortikoiden innerhalb von 3 Wochen vor Tag 1 der Einnahme der ersten Studienmedikation erfordern. Asymptomatische oder adäquat behandelte ZNS Metastasen stellten keinen Ausschlussgrund dar. • Vorgeschichte schwerer Hypersensitivitätsreaktionen (Bsp. Anaphylaxie) gegen Biologika oder monoklonale Antikörper • Laborparameter außerhalb der Norm: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum Kreatinin > 1,5 x der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) und/oder Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault Formel oder gemessen) von < 50 ml/min ○ Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN, ausgenommen sind hier PatientInnen mit Gilbert´s Syndrom, wenn das Gesamtbilirubin > 3 x ULN oder das direkte Bilirubin > 1,5 x ULN ist ○ Alanin-Aminotransferase (AST) > 3 x ULN ○ Aspartat-Aminotransferase (ALT) > 3 x ULN ○ Absolute Neutrophilenzahl < 1 x 10E9/L ○ Absolute Lymphozytenzahl Kohorte A < 0,5 x 10E9/L; Kohorte B < 1 x 10E9/L ○ Thrombozytenzahl < 75 x 10E9/L ○ Hämoglobin < 8 g/dl ○ Natrium-, Magnesium-, korrigiertes Kalzium- oder Phosphatabweichungen nach CTCAE > Grad 1 • Klinisch signifikante Herzerkrankung oder verringerte Herzfunktion, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung (kongestive Herzinsuffizienz mit New York Heart Association grade ≥ 2), unkontrollierte Hypertension, klinisch signifikante Arrhythmie, die eine medikamentöse Behandlung erfordert. ○ QTcF >470 ms im EKG (Screening) oder kongenitales Langes-QT-Syndrom²⁾ ○ akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris < 6 Monate vor dem Screening • Andere maligne Erkrankung mit Ausnahme von: Malignitäten, die kurativ behandelt wurden ohne Rezidiv innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, komplett entfernte Plattenepithel- oder Basalzelltumore der Haut, indolente und keine therapieerfordernde Tumore, komplett entfernte <i>in situ</i> Karzinome jeglicher Form.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Therapie mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva jeglicher Dosis • Systemische Anti-Krebs-Therapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Für zytotoxische oder Immuntherapeutika, die eine schwere verzögerte Toxizität aufweisen können (z. B. Anti-CTLA-4), sind 4 Wochen als Washout-Periode angegeben • Vorhandensein einer NCI-CTCAE-Toxizität \geq Grad 2 (ausgenommen Alopezie, periphere Neuropathie und Ototoxizität, die ausgeschlossen sind, wenn sie \geq NCI CTCAE-Grad 3 sind und Hypothyreose, angemessen behandelt mit Substitutionstherapie) aufgrund einer früheren Krebstherapie. • Patienten mit Nebenniereninsuffizienz oder Patienten, die eine chronische, systemische Kortikosteroid-Therapie in beliebiger Dosierung für länger als 2 Wochen benötigen. Lokale Steroidtherapien (z. B. otisch, ophthalmisch, intraartikulär, oder inhalativ) sind zulässig. • Operation innerhalb von 2 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation (minimalinvasive Eingriffe zählen nicht dazu) • Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation mit Ausnahme von palliativer Strahlentherapie eines limitierten Feldes wie z.B. bei Knochenschmerz oder einer schmerzvollen Tumormasse. • Einsatz von Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktoren (wie G-CSF, GM-CSF, M-CSF) innerhalb von 2 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation mit Ausnahme eines Erythrozyten-stimulierenden Faktor, dessen Einnahme bereits 2 Wochen vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation begonnen wurde und es keiner Transfusion von roten Blutzellen bedarf
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Von 148 gescreenten Patientinnen und Patienten wurden 127 in die Phase 2 Dosisexpansionstudie aufgenommen.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde in 26 Studienzentren (d. h. Studienzentren, die mindestens 1 Patienten einschlossen) in 5 Ländern (Kanada, Deutschland, Spanien, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Durchführung Einschluss erste/r Patient/in in Phase 2: 19.01.2017 (Phase 2) Einschluss letzte/r Patient/in: k.A. Datenbankschluss für Interimsanalyse: 20.03.2020 Aus dem EPAR geht hervor, ob es sich bei dem DS vom 20.03.2020 um die im Protokoll nach 120 evaluierbaren Personen mit einer Beobachtungszeit von mind. 9 Monaten definierte primäre Analyse handelt. Die Studie ist noch laufend. Das Studienende ist für den 20.März 2024⁵⁾ geplant.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt ORR nach RECIST v1.1 bewertet durch ICR</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Tumoransprechen (PFS, DCR, TTR, DOR) • Serum PK • AK Formation • Minimales Tumoransprechen (Minor tumor response) und Immunreaktion • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Explorative Endpunkte</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen (irRECIST) • Wirksamkeitsmarker durch Korrelation T Zell Infiltration/gp100 Expression, HLA-DR u.a. • Veränderungen ctDNA-Level • Veränderungen Zytokine/Chemokine • Vergleich bildgebender Verfahren (MRT/CT) für Erhebung Lebermetastasen bei UM • HRQoL (EQ-5D,5L und EORTC QLQ-C30) • Bestes Ansprechen auf spätere Anti-Tumor Therapien
Subgruppenanalysen	<p>Im SAP waren folgende Subgruppen für die Wirksamkeitsendpunkte definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) • Abstammung (genetisch) (Europäisch vs. Nicht-Europäisch) • Region (Nord-Amerika vs. Europa)³⁾ • LDH (≤ ULN vs. > ULN, institutionelles ULN) • Ausgangswert der absoluten Lymphozytenzahl (<1,0 x 10⁹/L vs. ≥1,0 x 10⁹/L) • Alkalische Phosphatase (ALP) zu Baseline (≤ ULN vs. > ULN)³⁾ • größte Lebermetastase (<3 cm vs. ≥ 3 cm vs. keine Lebermetastasen)³⁾ • Vorherige Immuntherapie (Ja vs. nein)³⁾ • Vorherige Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombination aus systemischer Therapie und LDT ○ Nur Systemische Therapie ○ Nur LDT ○ Zusätzlich können Patienten mit 1 Linie Checkpoint Inhibitoren und jeglicher LDT als Subgruppe analysiert werden ○ Bestes Ansprechen auf eine vorherige Therapie (CR/PR vs. SD vs. PD/NE/NA/fehlend) • Bestes Ansprechen auf vorherige Immunonkologische Behandlung bestehend ausschließlich aus Checkpoint-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär (wie Bestes Ansprechen war PD/NE/NA/fehlend) ○ Relapse (wie Bestes Ansprechen war SD/PR/CR) ○ Keine vorherige Behandlung • Auftreten von Hautausschlag⁴⁾ innerhalb der ersten Woche der Studienmedikation (Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen (Studientag 1 bis 7) vs. kein Hautausschlag)

¹⁾ Die Sicherheitsnachbeobachtung wurde mit Amendment 7 vom 26.11.2018 von 30 auf 90 Tage erhöht

²⁾ Bei einem QTcF>470 ms im Screening soll der mittlere QTcF aus 3 EKG Messungen innerhalb von 30 min durch einen qualifizierten Untersucher manuell erhoben werden.

³⁾ Subgruppenanalyse wurde erst nach dem Datenbankschluss im SAP eingeführt

⁴⁾ Hautausschlag wird nach einer PT Liste des Sponsors identifiziert

⁵⁾ Angabe laut clinicaltrials.gov vom 19.07.2022

Protokolländerungen

Das erste Studienprotokoll der Studie 202 ist auf den 12.01.2017 datiert. Nach Beginn der Studie am 04.10.2017 wurden insgesamt 3 Protokoll-Amendments erstellt. Wesentliche Änderungen in diesen Amendments sind für die Studie 202 in Tabelle 4 dargestellt. Das Studienprotokoll der Studie 102 ist auf den 26.11.2018 datiert. Nach Beginn der Expansionsstudie 102 am 19.01.2017 wurden insgesamt 4 Protokoll-Amendments erstellt. Die wesentlichen Änderungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 202

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4 (Amendment 3) vom 20.12.2018, Einschluss ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen zu Empfehlungen im Umgang mit Toxizität und Dosismodifikationen basierend auf dem Investigator Notification Letter vom 12.10.2017. Dieser wurde nach dem Auftreten einer Hypotension mit Zytokin-Freisetzungssyndrom vom Grad 4 ausgelöst. Hierbei wurde die Empfehlung zur frühen Verabreichung von Flüssigkeit i.v.²⁾ und Immunsuppression³⁾ aktualisiert. • Anpassung der erlaubten Begleitmedikation bei Hypotension und Zytokin-Freisetzungssyndrom • Anpassungen an die Erfassung von UEs bezogen auf Hypotension und Zytokin-Freisetzungssyndrom • Anpassungen der erlaubten Begleitmedikationen bezogen auf Denosumab, Tocilizumab und Bisphosphonate
Version 5 (Amendment 4) vom 31.03.2020, Einschluss ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der der Fallzahl auf n= 369, um nach ca. 51 Monaten 250 Ereignisse messen zu können, basierend auf neuen Annahmen ohne erneute Berechnung.⁴⁾ • Anpassungen bei der Behandlung von Hypotonie und Zytokinfreisetzungssyndrom, um einen früheren Einsatz von Steroiden und/oder Tocilizumab zu ermöglichen, wenn entweder Ereignisse des Grades 2 (d. h. Hypotonie) anhalten trotz einer Intervention oder bei erstmaligem Auftreten von Ereignissen des Grades 3 oder 4. • Bestimmung des Tumoransprechens durch immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (irRECIST) wurde aus dem Protokoll gestrichen und das Management nach Progress ohne irRECIST durchgeführt

¹⁾ Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

²⁾ Empfohlen für Hypotension vom Grad 1 und 2

³⁾ Kortikosteroide empfohlen für Hypotension, die refraktär auf Flüssigkeit ist vom Grad 3 und 4

⁴⁾ Fallzahl Nachschätzung erfolgte präspezifiziert

Abkürzungen: irRECIST: immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; k. A.: keine Angabe; ORR: Overall Response Rate; PFS: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Phase 2 Expansionsstudie 102

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 6 (Amendment 5) vom 11.04.2017, Einschluss ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Es wird ein aktualisierter Leitfaden zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen bereitgestellt, einschließlich einer aktualisierten Behandlung der Zytokin-Freisetzungssyndroms und Hypotonie
Version 7 (Amendment 6) vom 15.12.2017, Einschluss ¹⁾ : 93	<ul style="list-style-type: none"> • Vergrößerung der Stichprobengröße der Expansionskohorte (von etwa 40 Patienten auf 150 Patienten) und Hinzufügen des primären Endpunkts der einarmigen Phase-2-Expansionskohorte (ORR), bewertet durch eine unabhängige zentrale Überprüfung auf der Grundlage von RECISTv1.1 • Klärung der Kriterien für eine Behandlung nach dem Progress und für den Abbruch der Behandlung nach Behandlung über den Progress hinaus unter Verwendung des modifizierten irRECIST • Hinzufügung von Screening-Erhebungen (EQ-5D, 5L und EORTC QLQ-C30) • Hinzufügung zusätzlicher Leitlinien für den Umgang mit behandlungsbedingter Toxizität, einschließlich Hypotonie und

Amendment	Wesentliche Änderungen
	Zytokinfreisetzung (die im Allgemeinen 2-24 Stunden nach der Dosis von Tebentafusp beobachtet werden), Hautausschlag und Juckreiz <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (DMC) die Sicherheitsdaten fortlaufend überprüft und auch die Wirksamkeit und Sicherheit nach etwa 75 Patientinnen und Patienten in Kohorte B bewertet wird, um das Nutzen-Risiko-Profil zu überwachen
Version 8 (Amendment 7) vom 26.11.2018, Einschluss ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Klärung der vorläufigen und endgültigen Analysen für die Phase 2 Expansionskohorte (Spezifizierung der Population und des Zeitpunkts der geplanten Zwischen- und Abschlussanalysen). • Konkretisierung der zulässigen Vorbehandlungen: Wie in der vorherigen Änderung definiert, werden in die Phase-2-Erweiterungskohorte Patienten aufgenommen, die zuvor eine Therapie im metastasierten Stadium des Aderhautmelanom erhalten haben • Definition des bestätigten irPD nach modifiziertem irRECIST für Patienten, die die Tebentafusp-Therapie über die anfängliche PD gemäß RECISTv1.1 hinaus fortsetzen • Der sekundäre Endpunkt zur Bestimmung der Rate und Dauer von Immunreaktionen wurde hinzugefügt • Verlängerte Dauer der Sicherheitsbeobachtungsphase von 30 auf 90 Tage, um weitere Sicherheitsinformationen zu liefern und Konsistenz in allen klinischen Tebentafusp Studien zu schaffen

¹⁾ Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

²⁾ Abkürzungen: irRECIST: immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; k. A.: keine Angabe; ORR: Overall Response Rate; PFS: Progressionsfreies Überleben

Abkürzungen: DMC: Datenüberwachungsausschuss; irRECIST: immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; k. A.: keine Angabe; ORR: Overall Response Rate; PFS: Progressionsfreies Überleben

Charakterisierung der Intervention

Die in Studie 202 verabreichten Studieninterventionen sind in Tabelle 6 beschrieben. Die Charakterisierung der Intervention der Studie 102 findet sich in Tabelle 7. Die Behandlung wird in beiden Studien fortgesetzt bis der Studienteilnehmende eine eindeutige PD entwickelt, eine unzumutbare behandlungsbedingte Toxizität entwickelt oder seine Zustimmung zur weiteren Behandlung zurückzieht oder weitere im Protokoll festgelegte Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung auftreten. In Studie 202 war eine Behandlung von Tebentafusp, Ipilimumab oder Pembrolizumab über einen initialen Progress hinaus war möglich, wenn bestimmte Kriterien erfüllt waren und Studienteilnehmende und Untersuchende dies befürworteten. Die Kriterien umfassten: Abwesenheit von Symptomen oder Zeichen, die auf einen klinisch signifikanten Progress hindeuten, keine Verschlechterung im ECOG-Performance Status, keine akute Bedrohung lebenswichtiger Organe oder anatomischer Orte (z.B. Kompression des Spinalkanals), die eine alternative medizinische Behandlung benötigen und kein Vorhandensein eines Abbruchkriteriums (Tod, Lost to Follow-up, Entzug der Einwilligung, Ende der Studie). Eine Abbruch der Behandlung musste erfolgen, wenn weitere Progressionsanzeichen wie eine zusätzliche $\geq 20\%$ Erhöhung der Tumormasse (Summe des Durchmessers sowohl von der Zielläsion als auch von neuen Läsionen) begleitet von einem absoluten Zuwachs von ≥ 5 mm im Durchmesser oder eine eindeutige Progression einer Nicht-Zielläsion oder bei Auftreten neuer nicht-messbarer Läsionen auftraten. In Studie 102 konnten die Behandlung über einen Progress nach RECIST v1.1 hinaus fortführen, bis die Kriterien eines Progresses auch nach modifiziertem irRECIST erfüllt waren.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie 202

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp im sterilen Glasfläschchen für die einmalige Herstellung einer Infusionslösung • Gefrorenes Konzentrat (0,5 mg/ml) oder gekühltes Konzentrat (0,2 mg/ml)¹⁾ • Zur Herstellung einer Infusionslösung durch Verdünnung • Verabreichung innerhalb von 15-20 min • Verabreichung 1 x wöchentlich • An Tag 1 20 µg An Tag 8 30 µg An Tag 15 und folgend 68 µg • Verabreichung erfolgt für den ersten Zyklus mit stationärer Überwachung über Nacht aufgrund der Gefahr des Zytokin-Freisetzungssyndrom • Die Überwachung weitere Zyklen erfolgt nach Einschätzung und Vorkommnissen im ersten Zyklus nach festen Kriterien. • Prämedikation erlaubt mit Paracetamol/Acetaminophen und Antihistaminika⁶⁾⁷⁾ • Akute allergische Reaktionen/Anaphylaxie/Anaphylaktische Reaktion dürfen in jeglicher Form behandelt werden um den Herz-Lungen-Status zu normalisieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieentscheidung erfolgt vor der Randomisierung • Keine stationäre Überwachung • Verabreichung alle 3 Wochen <p>Dacarbazin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulver (weiß oder hellgelb) zur Herstellung einer Infusionslösung • 1000 mg/m² Körperoberfläche verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus <p>Ipilimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg/ml steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung • 3 mg/kg verabreicht i.v. über einen Zeitraum von 30 min an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus • Maximale Verabreichung von 4 Dosen <p>Pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchstechflasche mit klarer, farbloser bis schwach gelblicher Flüssigkeit oder lyophilisiertes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung • Enthält 100 mg/ml • Laut FI muss Pembrolizumab als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. • 2 mg/kg²⁾ bis maximal 200 mg oder fix 200 mg (bei lokaler Zulassung), an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • andere Medikamente, Stoffe, Hilfsmittel, Chemotherapie etc. mit potentieller Anti-Tumor Wirkung • monoklonale Antikörper mit Ausnahme von Denosumab, SARS-CoV-2 mAb und Tocilizumab wenn nötig • Immunsuppressiva mit Ausnahme bei der Behandlung von Toxizität • Systemische Kortikosteroide dürfen nur unter bestimmten Bedingungen eingesetzt werden³⁾ • Lebend- und abgeschwächte Lebendimpfstoffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis <p>Erlaubte Begleitmedikation und erlaubte Begleitmedikation, bei der Vorsicht geboten ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendig Begleitmedikationen und -therapien, die für die supportive Behandlung und der Sicherheit der Patientin/des Patienten notwendig sind sind generell erlaubt. • Zusätzliche Verabreichung von Flüssigkeit i.v. und Sauerstoff möglich um die Gefahr einer Hypotension zu minimieren • Einsatz von Kolonien-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF, M-CSF und Erythrozyten-stimulierende Faktoren) dürfen ab dem zweiten Zyklus im Tebentafusp-Arm eingesetzt werden. Der Einsatz für die Behandlung von Zytopenien im Vergleichs-Arm ist nach Einschätzung des behandelnden Untersuchers erlaubt. Die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Substanzen vor Studieneinschluss muss mind. 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation begonnen werden und sollte in der gleichen Dosis fortgeführt werden. • Antikoagulanzen, wenn stabil und für mind. 2 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation eingestellt (Warfarin oder Heparin (niedriges Molekulargewicht)⁴⁾ 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Heparin (niedriges Molekulargewicht) darf während der nächtlichen Überwachung gestartet werden • Anti-Hypertensiva⁵⁾ • Supportive Maßnahmen bei Knochenmetastasen wie z.B. Bisphosphonate und Denosumab • Palliative Radiotherapie oder Operation zur Schmerzreduktion • SARS-CoV-2 mAb und Tocilizumab, wenn nötig 	

¹⁾ Wurde mit Amendment 3 (Version 4) eingeführt. Nach zwei Monaten Tebentafusp-Therapie war es den Studienteilnehmenden eines Studienzentrums möglich zu wechseln, wenn die alternative Dosierung vorhanden war. Alle Patienten eines Studienzentrums sollten möglichst einheitlich behandelt werden.

²⁾ Wurde mit Amendment 3 (Version 4) auf eine Dosis von 200 mg festgesetzt entweder durch Anhebung der Gewichts-dosis oder durch Einführung einer fixen Dosis.

³⁾ Bei der Behandlung von Infusionsreaktion, immuninduzierte Toxizität (Bsp.: Hypotension oder Zytokin-Freisetzungssyndrom)

⁴⁾ Für die Biopsieentnahme sollte die Antikoagulanzen-Therapie temporär gestoppt werden

⁵⁾ Aufgrund von Hypotension nach der Infusion von Tebentafusp sollte eine Dosisreduktion oder temporäre Unterbrechung der Einnahme für 24 h vor und nach der Tebentafusp Verabreichung für die ersten 3 Wochen der Behandlung erwogen werden. Im Vergleichsarm erfolgt die Behandlung nach Ermessend des Untersuchers

⁶⁾ Zur Vorbeugung von Hauttoxizitäten wie Pruritis, ein häufig auftretendes UE unter Tebentafusp

⁷⁾ Bei fehlender Wirkung ist die sekundäre Prophylaxe mit Kortikosteroiden erlaubt

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor; mAb: Monoklonaler Antikörper; M-CSF: Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; UE: Unerwünschtes Ereignis; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Phase 2 Expansionsstudie 102

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp im sterilen Glasfläschchen für die einmalige Herstellung einer Infusionslösung • Gefrorenes Konzentrat (0,5 mg/ml) • Verabreichung innerhalb von 15-20 min mit Hilfe einer Infusionspumpe • Verabreichung 1 x wöchentlich • An Tag 1 20 µg An Tag 8 30 µg An Tag 15 und folgend 68 µg • Je nach Auftreten von Hypotensionen oder anderen Toxizitäten werden ggf. weitere stationäre Verabreichungen durch den Prüfarzt angeordnet. • Zusätzliche Verabreichung von Flüssigkeit i.v. möglich um die Gefahr einer Hypotension zu minimieren.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • andere Medikamente, Stoffe, Hilfsmittel, Chemotherapie etc. mit potentieller Anti-Tumor Wirkung. • monoklonale Antikörper mit Ausnahme von Denosumab und Tocilizumab wenn nötig. • Immunsuppressiva mit Ausnahme bei der Behandlung von Toxizität. • Systemische Kortikosteroide dürfen nur unter bestimmten Bedingungen eingesetzt werden¹⁾. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikation und -therapien, die für die Unterstützung und Sicherheit der Patientinnen und Patienten notwendig sind in der Regel erlaubt. Beispiele hierfür sind Medikamente gegen Durchfall, Antiemetika oder Elektrolyte. <p>Erlaubte Begleitmedikation, bei denen Vorsicht geboten ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz von Kolonien-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF, M-CSF und Erythrozyten-stimulierende Faktoren) dürfen erst ab dem zweiten Zyklus eingesetzt werden

Intervention
<p>außer bei einer vorangegangenen Dosis-limitierenden Toxizität²⁾ Die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Substanzen vor Studieneinschluss muss mind. 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation begonnen werden und sollte in der gleichen Dosis fortgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antikoagulanzen, wenn stabil und für mind. 2 Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation eingestellt (Warfarin oder Heparin (niedriges Molekulargewicht)³⁾. • Heparin (niedriges Molekulargewicht) während der stationären Überwachung ist erlaubt. • Anti-Hypertensiva⁴⁾ • Prämedikation mit Paracetamol/Acetaminophen und Antihistaminika⁵⁾⁶⁾. • Akute allergische Reaktionen/Anaphylaxie/Anaphylaktische Reaktion dürfen in jeglicher Form behandelt werden um den Herz-Lungen-Status zu normalisieren. • Denosumab und Tocilizumab wenn nötig • Immunsuppressiva bei der Behandlung von Toxizität

¹⁾ Bei der Behandlung von Infusionsreaktionen, immuninduzierte Toxizitäten (Bsp.: Hypotension oder Zytokin-Freisetzungssyndrom, Ersatzdosis bei Nebenniereninsuffizienz (Patienten mit einer vorbestehenden Nebennierenkrise sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen).

²⁾ Eine Dosis-limitierende Toxizität ist definiert als UE vom CTCAE Grad ≥ 3 , das in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation steht und innerhalb des ersten Zyklus auftritt.

³⁾ Für die Biopsieentnahme sollte die Antikoagulanttherapie temporär gestoppt werden.

⁴⁾ Aufgrund von Hypotension nach der Infusion von Tebentafusp und monoklonalen Antikörpern sollte eine Dosisreduktion oder temporäre Unterbrechung der Einnahme für 24 h vor und nach der Tebentafusp Verabreichung für die ersten 6 Wochen der Behandlung erwogen werden. Im Vergleichsarm erfolgt die Behandlung nach Ermessen des Untersuchers.

⁵⁾ Zur Vorbeugung von Hauttoxizitäten wie Pruritis, ein häufig auftretendes UE unter Tebentafusp.

⁶⁾ Bei fehlender Wirkung ist die sekundäre Prophylaxe mit Kortikosteroiden erlaubt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor; M-CSF: Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor; μ g: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; UE: Unerwünschtes Ereignis

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 8 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle [Tabellenverweis Tabelle 8] stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 202 und 102

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		202	102	
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Morbidität	Ja	Ja	Ja
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ³⁾		Ja ²⁾	Nein	Ja

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		202	102	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ⁴⁾	Lebensqualität	Ja ¹⁾	Ja ¹⁾	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Der pU stellt im Dossier den globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität zusammengefasst dar.

²⁾ Der pU berücksichtigt im Dossier die Symptomskalen Fatigue, Schlaflosigkeit und Obstipation.

³⁾ Symptomskalen des EORTC QLQ-C30: Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe

⁴⁾ Skala zum globalen Gesundheitszustand / zur globalen Lebensqualität und Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level visuelle Analogskala; OS: Gesamtüberleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Studie 202

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist definiert als Zeit (Anzahl der Tage) zwischen dem ersten Tag der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 13.10.2020 nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Lebendzeitpunkt zensiert.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt über die Behandlungsphase kontinuierlich und innerhalb der Nachbeobachtungsphase alle 3 Monate. Bei einem bevorstehenden Datenschnitt werden Überlebens“sweeps“ durchgeführt. Wenn ein Patient als lebend oder wenn der Todeszeitpunkt nach einem Datenschnitt lag wurde der Patient zum Datenschnitt zensiert. Sterbedaten werden auch durch Sterberegisterdurchsuche erhoben.

Die Operationalisierung der Studie 102 erfolgt weitestgehend analog. Die Erfassung beginnt hier am ersten Tag der Studienmedikation. Der pU gibt an, dass die Nachbeobachtung alle 12 Wochen erfolgt und laut Modul 4 auf 49 Monate begrenzt ist. Eine Zensierung erfolgte hier zum letzten bekannten Lebendzeitpunkt sofern kein Tod bekannt ist. Die Zeit wird wie folgt berechnet:

- 1) Zeit in Tagen= (Datum des Ereignisses – Datum erster Studienmedikation) + 1
- 2) Zeit in Monaten = Tage / (365,25/12)

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Population in Studie 102 entspricht definitionsgemäß nicht der ITT Population, da die Patienten erst ab Verabreichung der ersten Studienmedikation beobachtet wurden. Da alle gescreenten Patienten dieser Studie jedoch auch eine Dosis der Studienmedikation erhielten wird kein verzerrender Einfluss angenommen.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung und Analyse des Gesamtüberlebens wird zum Datenschnitt am 13.10.2020 als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Studie 202

Die VAS des EQ-5D-5L erfasst die Selbsteinschätzung des Allgemeinen Gesundheitszustandes. Laut Modul 4 kann der Studienteilnehmende den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala bewerten, deren Endpunkte mit "der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" und "der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" bezeichnet sind. Der Wert aus der EQ-5D-5L VAS wird auf einer Skala von 0 schlechtesten Gesundheitszustand bis 100 besten Gesundheitszustand.

Während der Nachbeobachtungsphase können EQ-5D-5L-Bewertungen durch das Studienpersonal per Telefoninterview erhoben werden. Patienten, die zu Beginn ihrer Behandlung keinen EQ-5D, 5L ausfüllen, werden den Fragebogen auch bei späteren Besuchen nicht ausfüllen.

Die Operationalisierung in Studie102 erfolgt analog. Da ein Zyklus definitionsgemäß in dieser Studie 4 Wochen beträgt unterscheiden sich die Erhebungszeiten jedoch. Die Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde in der Studie 102 erst mit dem Amendment 6 vom 15.12.2017 (Protokollversion 7) eingeführt. Aus diesem Grund liegen für 34 der 127 (27 %) in die Studie eingeschlossenen Personen für dieses Instrument keine Baseline-Werte vor. Unter dieser Protokollversion oder höher wurden 93 Patienten und Patientinnen eingeschlossen.

Wenn der Wert für die EQ-5D VAS bei einem Besuch fehlt, wird der VAS Score für diesen Besuch als fehlend angenommen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde nicht vorgelegt und die exakte Operationalisierung ist nicht beschrieben. Da es sich aber um ein häufig verwendetes Messinstrument handelt wird von der Anwendung des Standardinstruments ausgegangen. Unklar ist jedoch, wie der Fragebogen in der Behandlungsphase der Studie 202 und in der gesamten Studie 102 administriert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war. Es ist denkbar, dass die Studienteilnehmenden mit starken Seh- oder Gehbeeinträchtigungen Schwierigkeiten im Ausfüllen des Fragebogens hatten. Ob und welche Unterstützung diese Personen erhielten, ist unklar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Da die EQ-5D-5L VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet.

Validität

Die EQ-5D-5L VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Unklar ist, ob durch den Wechsel auf eine telefonbasierte Administration in der Nachbeobachtungsphase sich das Antwortverhalten der Patientinnen und Patienten ändert. Eine Relevanzschwelle von 15% der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Symptomatik“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Studie 202

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein multi-dimensionalen patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Das 30 Item Instrument gliedert sich in:

- 5 Funktionsskalen
 - Physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Für Patientinnen und Patienten ohne Baselineerhebung werden keine weiteren Erhebungen im Verlauf der Studie vorgenommen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Die Bewertung erfolgt gemäß dem QLQ30-Scoring-Manual [4]. Das Scoring der einzelnen Domänen ist gleich. Es wird zunächst ein Rohwert durch die Summierung aller Antwortpunktezahlen einer Subskala dividiert durch die Anzahl der Antwortmöglichkeiten gebildet. Im Anschluss erfolgt eine lineare Transformation. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere

Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Zur Der pU stellt außerdem die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC QLQ.C30 für alle Domänen zusammengefasst für Daten aus der Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase bis zum Auftreten eines Progresses dar. Eine Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 wird angenommen, wenn der Score der funktionellen Skalen und der EORTC-QLQ-C30 Global Health Status/QoL zu einem Zyklus niedriger (schlechter) als der Baselinescore ist oder höher für die Scores der Symptomskalen. Eine anhaltende Verschlechterung ist definiert als die Verschlechterung des Scores in mind. 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen. Die Zeit wird gemessen als Zeit bis zum ersten verschlechterten Score. Patienten, ohne 2 aufeinanderfolgende Verschlechterungen werden zum letzten Erhebungsdatum zensiert. Dies kann auch die Erhebung zu Randomisierung sein, wenn es keinen Baselinewert oder weitere Daten nach Baseline gibt. Fehlende Daten durch Abbruch der Teilnahme oder durch inkomplette Domänenscores werden als Verschlechterung im jeweiligen Zyklus definiert. Patienten ohne Verschlechterung zur finalen Behandlungsvisite werden als nicht verschlechtert klassifiziert. Mit dem Dossier werden Responderschwellen dargelegt, basierend auf den Ergebnissen einer Studie zu minimal wichtigen Unterschieden bei Patienten und Patientinnen mit Melanom (Musoro et al., 2019) um 6,7 Punkte. Zusätzlich werden noch 10 bzw. 15 Punkte Verschlechterung als Sensitivitätsanalyse ausgewertet, was 10 bzw. 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Der pU stellt im Dossier die Veränderung im Gesundheitszustand / Lebensqualität zusammengefasst dar und ordnet dies der Endpunktkategorie Lebensqualität zu. Zudem werden Gruppenunterschiede der Symptomskalen Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung berichtet.

Die Operationalisierung in Studie 102 erfolgt analog. Es konnten jedoch keine Angaben zur Definition einer Verschlechterung identifiziert werden. Da ein Zyklus definitionsgemäß in dieser Studie 4 Wochen beträgt unterscheiden sich die Erhebungszeiten jedoch. Die Erfassung wurde in der Studie 102 erst mit dem Amendment 6 vom 15.12.2017 (Protokollversion 7) eingeführt. Es wird davon ausgegangen, dass auch hier analog zu EQ-5D-5L VAS für 34 der 127 (27 %) in die Studie eingeschlossenen Personen für dieses Instrument keine Baseline-Werte vorlagen. Unter dieser Protokollversion oder höher wurden 93 Patienten und Patientinnen eingeschlossen.

Es wurde folgender Umgang mit fehlenden Werten festgelegt: Bei mehr als 50 % fehlender Items , wurde als nicht compliant gewertet und als fehlend betrachtet. Dies galt für beide Studien gleichermaßen.

Bewertung

Die Beschreibung der Operationalisierung zur Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 ist weitestgehend nachvollziehbar. Es existieren mehrere Versionen des Instruments, es wird davon ausgegangen, dass auch in der Studie 202 die Version 3.0 angewendet wurde. Ein Exemplar des eingesetzten Fragebogens liegt den Studienunterlagen nicht bei. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 weist neben 9 Domänen der Symptomskala auch Lebensqualitätsfragen aus. Diese werden unter den Lebensqualitätsendpunkten geführt. Es ist unklar, ob die Baselinemessung an Tag 1 des ersten Zyklus (C1D1) oder nach den Angaben im SAP vor der Randomisierung erhoben wurde.

Die Darstellung der Ergebnisse zur EORTC-QLQ-C30 im Dossier wird als nicht ausreichend erachtet, da nicht nachvollziehbar begründet wurde, warum nur einzelne Items bzw. Skalen dargestellt wurden. Für die Nutzenbewertung werden alle Ergebnisse der Symptomskalen und Symptomitems für die Kategorie der Morbidität herangezogen und die Ergebnisse der

Funktionsskalen und der globalen Skalen Gesundheitszustand / Lebensqualität für die Kategorie der Lebensqualität herangezogen.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ wird als patientenrelevant angesehen. Die Skala finanzielle Schwierigkeiten (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten. Die psychometrischen Eigenschaften des Instruments EORTC QLQ-C30 wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Population nicht untersucht.

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die Funktionsskalen und die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt.

(Beschreibung der Operationalisierung und Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, welches ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung auftrat. Erfasst wurden UE kontinuierlich bis zum Ende der 90-tägigen Sicherheitsnachbeobachtungszeit. Als behandlungsassoziierte UEs (TEAEs) wurden alle UEs gewertet, die ab der 1. Dosis bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder Beginn der nachfolgenden anti-Tumorthherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte. Als anti-Tumorthherapie wurden nur die Therapien gewertet, die nach der letzten Dosis der Studienmedikation lagen. Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse, die nach der Einwilligung nach Aufklärung auftreten, stellen nur dann eine UE dar, wenn sie klinische Anzeichen oder Symptome hervorrufen, als klinisch signifikant angesehen werden, eine Therapie erfordern (z. B. hämatologische Anomalie, die eine Transfusion oder hämatologische Stammzellenunterstützung erfordert) oder eine Änderung der Studienmedikation erfordern. Wenn das gleiche UE mehrfach von einer Patientin/ einem Patienten berichtet wird, wird das schwerste UE gewertet.

Die Beobachtungszeit wird unterteilt in die Vorbehandlungsphase (vom Tag der Einverständniserklärung bis zum Vortag der ersten Studiendosis), Behandlungsphase (von Tag 1 der ersten Studiendosis bis Tag 90 der Sicherheitsnachbeobachtung) und Nachbehandlungsphase (ab Tag 91 nach der letzten Studienmedikation).

UEs werden von Patientinnen und Patienten berichtet. Zusätzlich werden die Studienteilnehmer untersucht. Alle UE unabhängig vom Schweregrad werden elektronisch erfasst. UEs, die in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen sollen wöchentlich oder wie klinisch indiziert bis zur Stabilisierung oder Verschwinden nachbeobachtet werden

Die Kodierung der UE unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version v23.1 erfolgt mit der primären System-Organ-Klasse (engl. system organ class = SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT). Der Schweregrad der UE in der Studie 202 wird mittels National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03 eingestuft.

UEs/TEAEs werden berichtet für:

- Alle TEAEs
- TEAEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4
- TEAEs mit Todesfolge
- Alle SUEs (umfasst sowohl als SUEs meldepflichtige Todesfälle als auch nicht-tödliche SUEs)
- TEAEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führten

Ein SUE ist ein UE mit folgenden Kriterien:

- Tödlich oder lebensbedrohlich ist
- Führt zu anhaltender oder erheblicher Behinderung oder Invalidität
- Stellt eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler dar
- Ist medizinisch bedeutsam, d.h. definiert als ein Ereignis, das den Patienten gefährdet oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern
- Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes, es sei denn, der Krankenhausaufenthalt ist für:
 - Routinemäßige Behandlung oder Überwachung der untersuchten Indikation, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands verbunden ist
 - Gewählte oder geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die nichts mit der untersuchten Indikation zu tun hat und sich seit Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat
 - Ambulante Notfallbehandlung wegen eines Ereignisses, das keiner der oben genannten Definitionen eines unerwünschten Ereignisses entspricht und nicht zu einer Krankenhauseinweisung führt
 - Soziale Gründe und Entlastungspflege, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten nicht verschlechtert hat
- Der Tod aufgrund einer malignen Erkrankung sollte nicht als SUE gemeldet werden, wenn er mit Hilfe einer geeigneten Methode (z. B. gemäß RECIST v1.1) dokumentiert wurde. Jede SUE, die als Folge der PD aufgetreten ist, sollte in der entsprechenden Kategorie gemeldet werden.

Eine AESI (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend) ist ein UE mit wissenschaftlichem und/oder medizinischem Belang, bei der eine Mitteilung des Prüfers an den Sponsor angemessen sein kann. Im SAP wurden folgende UE von besonderem Interesse definiert:

- Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS),
- Erhöhungen der Leberfunktionstests (LFT)
- Hautausschlag

Diese werden nach den Kategorien und PTs dargestellt. Der pU führt aus, dass es durch eine Weiterentwicklung der Einstufung und der Terminologie wahrscheinlich ist, dass CRS als UE zu wenig berichtet wird. Daher wird die Inzidenz und die Schwere eines CRS bei der Erfassung der AESI basierend auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings durchgeführt [9]. Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten Studienmedikation auftrat. Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE.

Die PTs für die Kategorie Hautausschlag stammen aus früheren Studien zu Tebentafusp. Neue Begriffe aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ wurden von einem Kliniker beurteilt, der nicht im Zusammenhang mit Daten aus der Studie 202 stand. Die Liste umfasst zusammengesetzte Begriffe aus dem Bereich Ausschlag mit den PTs: „Blasen, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Papel, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Hautabschürfung, Exfoliation der Haut und Urtikaria“. Zusätzlich umfasst die Liste noch folgende zusammengesetzten Begriffe: „Juckreiz, Pigmentationsveränderung, Erythem, Oedem, Trockene Haut, andere Veränderungen“. Außerdem wurden noch folgende PTs an der SOC der Liste hinzugefügt: „Augenjucken, Hypopigmentierung der Wimpern, Periorbitaloedem, Verfarbung von Wimpern, Erythem des Augenlids, Hautabschuerfung, Augenlidoedem“. Im Modul 4 und im Studienbericht werden post-hoc weitere PTs der Kategorie Hautausschlag zugeordnet.

Die Kategorie „Leberfunktionstest-Erhöhungen“ basiert auf dem SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“. Neben den Inzidenzen berichtet der pU noch die mediane Zeit bis zum Auftreten eines AESI (Tage). Die SOCs Augenerkrankungen und Herzerkrankungen wurden post hoc im CSR und Modul 4 zur Kategorie unerwünschte Ereignisse von Interesse gezählt.

Die Operationalisierung in Studie 102 erfolgt analog. Die Kodierung und Erfassung erfolgte hier mit der MedDRA v22.0. Mit Amendment 7 vom 26.11.2018 wurde die Sicherheitsnachbeobachtungszeit von 30 auf 90 Tage erhöht.

Die Ausführungen im Dossier folgen der Ausführung zu der Studie 202. Die Erfassung und das Grading mit ASTCT für CRS wurde erst im Laufe der Studie eingeführt. Es ist unklar bei wie vielen Personen ein CRS vor der Einführung auftrat.

Bewertung

Die Operationalisierung zur Erhebung der UE ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Der pU merkt an, dass Tebentafusp häufiger verabreicht wurde als die Vergleichstherapie nach Wahl des Aztes (wöchentlich vs. alle 3 Wochen in Studie 202), was dazu führte, dass die Patienten im Tebentafusp-Arm häufiger Sicherheitsbeurteilungen, einschließlich UE und Laboruntersuchungen, erhielten als die Patienten im Vergleichsarm. Der Prozess für die Kategorisierung der Hauttoxizität assoziiert mit Tebentafusp ist nicht erläutert. Die Ausarbeitung erfolgt durch die Expertise eines Klinikers. Das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase kann zu einer verkürzten Erhebung führen. In Studie 102 ist nicht berichtet, bei wie vielen Patienten eine kürzere Sicherheitsnachbeobachtung von 30 Tagen erfolgte.

Patientenrelevanz:

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass UE im Tebentafusp-Arm häufiger erhoben wurden als im Vergleichsarm und nur bis maximal 90 Tage nach einem Progress erfolgte.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 9 für die Studie 202 und in Tabelle 10 für die Studie 102.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 202

Studienvisite Endpunkt	Behandlungsphase			Nachbeobachtungsphase		
	Tag 1 von Zyklus ²⁾ 1,3 und 5	Ab Zyklus ²⁾ 9: Tag 1 jedes 4. Zyklus	EoT	Sicherheit (90 Tage)	PD	Survival
Mortalität ¹⁾	Kontinuierlich			x	X ⁵⁾	x ³⁾
EORTC QLQ-C30 ⁴⁾	x	x	x		X ⁵⁾	
EQ-5D-5L VAS ⁴⁾	x	x	x		X ⁵⁾	X ⁵⁾
Unerwünschte Ereignisse ¹⁾	kontinuierlich					

¹⁾ Mortalität wird ab dem Tag der Randomisierung erfasst.

²⁾ Ein Zyklus entspricht 3 Wochen (21 Tage)

³⁾ Alle 12 Wochen und zusätzlich erfolgen survival calls 2 Wochen im Anschluss an den Datenschnitt

⁴⁾ Erfassung erfolgt immer vor der Behandlung mit der Studienmedikation und auch vor der Erhebung radiologischer Befunde und Laborbefunde. Tag 1 Zyklus 1 (C1D1) ist der Baselinewert oder der letzte nicht fehlende Wert vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation

⁵⁾ Alle 12 Wochen

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level visuelle Analogskala; PD: Progressive Disease; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 102

Studienvisite Endpunkt	Screening-phase	Behandlungsphase			Nachbeobachtungsphase		
		Tag 1 (Zyklus ²⁾ 1-5)	Ab Zyklus ²⁾ 9: Tag 1 jedes 4. Zyklus	EoT	Sicherheit (90 Tage) ⁷⁾	PD	Survival
Mortalität ¹⁾		kontinuierlich			x	X ⁵⁾	x ³⁾

Studienvisite Endpunkt	Screening- phase	Behandlungsphase			Nachbeobachtungsphase		
		Tag 1 (Zyklus ²⁾ 1-5)	Ab Zyklus ²⁾ 9: Tag 1 jedes 4. Zyklus	EoT	Sicherheit (90 Tage) ⁷⁾	PD	Survival
EORTC-QLQ-C30 ⁴⁾		x	x	x		X ⁵⁾	
EQ-5D-5L VAS ⁴⁾		x	x	x		X ⁵⁾	X ⁵⁾
Unerwünschte Ereignisse ¹⁾	X ⁶⁾	kontinuierlich					

¹⁾ Mortalität ab dem Tag der Randomisierung erfasst.

²⁾ Ein Zyklus entspricht 4 Wochen (28 Tage)

³⁾ Alle 12 Wochen und zusätzlich erfolgen survival calls 2 Wochen im Anschluss an den Datenschnitt

⁴⁾ Erfassung erfolgt immer vor der Behandlung mit der Studienmedikation und auch vor der Erhebung radiologischer Befunde und Laborbefunde. Tag1 Zyklus 1 (C1D1) ist der Baselinewert oder der letzte nicht fehlende Wert oder der letzte nicht fehlende Wert vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation

⁵⁾ Alle 12 Wochen

⁶⁾ Beobachtungen zum Auftreten von UE erfolgt ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung.

⁷⁾ Mit Amendment 7 vom 26.11.2018 wurde die Sicherheitsnachbeobachtungszeit von 30 auf 90 Tage erhöht. Es ist unklar, bei wie viele Patienten eine kürzeren Sicherheitsnachbeobachtung erfolgte.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level visuelle Analogskala; PD: Progressive Disease; UE: Unerwünschtes Ereignis

2.4 Statistische Methoden

In der Studie 202 liegen 3 SAP Versionen vor. Relevante Änderungen der letzten SAP Version (28.10.2020) gegenüber Version 2.0 vom 12.06.2020 fanden nach Datenschnitt (13.10.2020) statt und betreffen:

- Streichung der Subgruppenanalysen „Vorangegangene Therapie der oligometastasierten Erkrankung durch Operation (Ja/Nein)“
- Einfügung von Imputationsregeln für nachfolgende anti-Tumorthérapien und Todeszeitpunkte
- Hinzunahme der Zeit bis zum Eintreten eines UE von besonderem Interesse und der Zeit bis zu dessen Auflösung als Endpunkte innerhalb der Sicherheit

In der Studie 102 liegen 4 SAP Versionen vor. Wesentliche Änderungen der Versionen 3 und 4 (20.05.2020/28.05.2020) nach Datenschnitt vom 20.03.2020 betreffen die Hinzunahme folgender Subgruppenanalysen: „Alkalische Phosphatase (ALP) (\leq ULN vs. $>$ ULN)“, „größte Lebermetastase ($<$ 3 cm vs. \geq 3 cm vs. keine Lebermetastasen)“ und „vorherige Immuntherapie (ja vs. nein)“, „Bestes Ansprechen auf Vortherapie mit Immun-Checkpointinhibitor (Refraktär vs. Relapse vs. keine)“, „Auftreten eines Hautausschlages innerhalb der ersten Woche (ja vs. nein)“.

Analysepopulationen:

202

- ITT-Population: umfasst alle bei Randomisierung zur jeweiligen Behandlung zugeteilten Studienteilnehmenden unabhängig davon, ob die Studienteilnehmenden auch tatsächlich die zugeteilte Behandlung erhielten.

- Sicherheits-Population: Definiert als alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mind. eine vollständige oder unvollständige Dosis Tebentafusp oder Therapie nach Maßgabe des Arztes erhielten. Die Zuteilung erfolgt anhand der ersten verabreichten Behandlungsdosis.

102

- FAS-Population: umfasst alle Studienteilnehmenden, die der Behandlung zugewiesen wurden und die mindestens eine Dosis ihrer Studienintervention erhielten.
- Sicherheits-Population: umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine vollständige oder unvollständige Dosis Tebentafusp erhielten.

Datenschnitte

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der geplanten Interimsanalysen der Studie 202 (13.10.2020: Beobachtung von 60 % der Todesfälle entspricht 150 Ereignissen) zur primären Analyse herangezogen. Der durch die EMA geforderte Datenschnitt vom 12. August 2021 wurde vom pU für die Erstellung der Nutzenbewertung nicht eingereicht.

Bei der Analyse zu dem Datenschnitt vom 20.03.2020 für Studie 102 geht aus dem EPAR hervor, dass es sich um die im Protokoll nach 120 evaluierbaren Personen mit einer Beobachtungszeit von mind. 9 Monaten definierte primäre Analyse handelt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben:

Es wurde die mediane Überlebenszeit mit zugehörigen 95 % Konfidenzintervall (KI) mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode sowie Überlebenswahrscheinlichkeiten in 6 Monatsintervallen geschätzt. Die primäre Analyse erfolgt mit zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach LDH. HR wird geschätzt mit Cox-proportionalem Hazard Modell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor LDH mit 95 % KI.

Die Berechnung der medianen Nachbeobachtungszeit für OS mit zugehörigen 95 % KI nach der Methodik von Brookmeyer and Crowley [2] erfolgt mit der reversen KM-Methode. Hierbei werden die Ereignis- und Zensurregeln vertauscht.

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zensiert. Die Zensierung erfolgt zu dem Zeitpunkt (Datum), an dem die/der Studienteilnehmende zuletzt als lebend erfasst wurde.

Für den EP Gesamtüberleben wurden für jedes a priori definierte Subgruppenmerkmal separate explorative Analysen durchgeführt. Es wurden Interaktionstests durchgeführt, zweiseitig mit 10 % Niveau (P-Wert > 0,1). Falls es zu wenig Events in einer Subgruppe gab wurden die Ergebnisse nur deskriptiv berichtet.

Studie 102

In Studie 102 wurden Subgruppenanalysen durchgeführt und auch für OS vorgelegt. Da es sich aber hier um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich explorativ überprüft werden, ob sich numerisch größere Abweichungen der statistischen Maßzahlen und nicht überlappende Konfidenzintervalle zeigen.

EQ-5D,5L VAS/EORTC QLQ-C30:

Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurde mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Die Veränderung des Scores gegenüber dem Ausgangswert wurde mit Adjustierung für die Kovariaten Zeitpunkt (kategorisch), LDH-Status (binär) und Ausgangswert

(kontinuierlich) berechnet. Das Ausmaß des Unterschieds wurde für jede der EORTC-QLQ-C30-Domänen geschätzt. Alle Zyklen wurden eingeschlossen, für die Daten für mindestens 10 Patienten in jeder Behandlungsgruppe verfügbar waren.

Im Dossier berichtet der pU die prozentuale Veränderung zu Baseline und berechnet dafür Mittelwertdifferenzen, Responderanalysen und die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung. In Studie 102 wurden PROs explorativ erhoben und die Ergebnisse deskriptiv berichtet.

Sicherheit:

TEAEs wurden deskriptiv nach MedDRA-SOC und PT mit der Inzidenz (n, Anzahl der Patienten) und der Inzidenzrate (%; Prozentsatz) für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Um der unterschiedlich langen Exposition Rechnung zu tragen werden Expositionsadjustierte Inzidenzraten (EAIR) pro 100 PatientInnenjahre berichtet. EAIR ist definiert als die Anzahl der PatientInnen, unter Behandlung, die ein Ereignis erleben geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller PatientInnen, die unter dem Risiko stehen ein Ereignis zu erleben. Die Expositionszeit von Studienteilnehmenden ohne Ereignis ist die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der 90 Tage Sicherheitsnachbeobachtung oder bis zum Beginn der nachfolgenden anti-Tumortherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Hier wird die Annahme vorausgesetzt, dass das Auftreten der Ereignisse über die Zeit konstant ist. Liegen keine konstanten Ereignisraten vor, dann ist die EAIR abhängig von der Beobachtungszeit. Diese unterscheidet sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. Die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung der Inzidenzdichten zum Vergleich der beiden Gruppen werden gemäß [1] als nicht erfüllt angesehen, daher wird auf die zusätzliche Darstellung der EAIR neben den Inzidenzraten verzichtet.

Bei Eintreffen eines Ereignisses wird die Zeit bis zum Tag des Events als Expositionszeit gezählt. Für das Modul 4 stellt der pU post-hoc noch RD, OD, RR, welche die Unterschiede in der Beobachtungsdauer nicht berücksichtigen. Es werden keine Angaben zu stratifizierten Auswertungen gemacht.

Subgruppenanalysen:

Planungen zu Subgruppenanalysen waren ausschließlich auf den primären Endpunkt OS und den sekundären Endpunkt Progression beschränkt. Lediglich das OS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Es wurden Interaktionstests für alle a priori geplanten Subgruppenmerkmale durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen wurden in Studie 102 für ORR, PFS, OS und Dauer des Ansprechens erstellt. Die Punktschätzer und ihre entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle werden ebenfalls in einem Forst-Plot dargestellt. Die Referenzlinie im Forest Plot entspricht dem Punktschätzer für alle Patienten in der FAS.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die durchgeführten Auswertungen folgten den präspezifizierten Beschreibungen. Es fehlen zum Teil Angaben zu den statistischen Auswertungsverfahren und der Berechnungsverfahren zur statistischen Signifikanz.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie 202

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
202	Ja ¹⁾	Ja	Nein ²⁾	Nein ²⁾	Nein	Nein ³⁾⁴⁾	Hoch

¹⁾ Es fehlen bei n=18 Studienteilnehmenden im Tebentafusp-Arm und n=9 im Vergleichs-Arm LDH Werte zu Baseline. Es ist unklar, wie die stratifizierte Randomisierung dieser Studienteilnehmenden erfolgte.

²⁾ „offenes Studiendesign“

³⁾ Es zeigten sich bezogen auf die vorliegenden Baseline-Charakteristika leichte Unterschiede in der Verteilung des ECOG Performance Status zwischen den Gruppen. Weitere relevante Patientencharakteristika, wie z. B. Angaben zur Krankheitsdauer seit Diagnosestellung und Komorbiditäten, liegen nicht vor.

⁴⁾ 97 % der randomisierten Studienteilnehmenden erhielt die erste Dosis Tebentafusp. Im Vergleichsarm waren es hingegen nur 88 %. 3 von 7 Personen im Tebentafusp-Arm und 10 von 15 Personen Vergleichs-Arm wurden weiter beobachtet. Mind. 6 der 10 Studienteilnehmenden im Vergleichs-Arm wurden erhielten eine andere Therapie (CTLA-4 oder PD-L1). Ein hoher verzerrender Einfluss wird nicht angenommen.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktat-Dehydrogenase

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 202

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Nein ²⁾	Niedrig
EQ-5D-5L VAS	Nein	Nein ³⁾	Nein	Nein	Hoch ¹⁰⁾
EORTC QLQ-C30	Nein	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch ¹⁰⁾
Unerwünschte Ereignisse	Nein	Ja ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾	Hoch

¹⁾ Mortalität ist ein objektiv messbarer Endpunkt.

²⁾ 97 % der randomisierten Studienteilnehmenden erhielt die erste Dosis Tebentafusp. Im Vergleichsarm waren es hingegen nur 88 %. 3 von 7 Personen im Tebentafusp-Arm und 10 von 15 Personen Vergleichs-Arm wurden weiter beobachtet. Mind. 6 der 10 Studienteilnehmenden im Vergleichs-Arm wurden erhielten eine andere Therapie (CTLA-4 oder PD-L1). Ein hoher verzerrender Einfluss wird nicht angenommen.

³⁾ Die Rücklaufquote lag bereits zu Baseline im Vergleichs-Arm unter 70% (62 %) und die Differenz in der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen betrug bereits zu Baseline mehr als 15 %.

⁴⁾ Die Rücklaufquote lag bereits zu Baseline im Tebentafusp-Arm und im Vergleichs-Arm unter 70% (69 % und 52 %) und die Differenz der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen betrug bereits zu Baseline mehr als

15 %. Zudem erfolgte keine Erhebung bzw. Berücksichtigung in den Auswertungen mehr nach einem Progress.

- ⁵⁾ Unerwünschte Ereignisse werden in der Safety-Population erhoben
- ⁶⁾ Tebentafusp wird wöchentlich und die Vergleichstherapie alle 3 Wochen verabreicht. Die Erhebungen der UE erfolgt kontinuierlich jedoch erfolgten die Abfragung mit Verabreichung der Studienmedikation häufiger im Tebentafusp-Arm.
- ⁷⁾ Der Wirkstoff Ipilimumab wird nur für 4 Zyklen verabreicht und UE somit per Definition hier kürzer erfasst.
- ⁸⁾ Die vom pU vorgelegten Effektschätzer (z.B. RR) werden aufgrund der deutlichen Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten (im Median 163 vs. 65 Tage) als nicht adäquat angesehen. Effektschätzer, die die Unterschiede in den Beobachtungszeiten berücksichtigen (z. B. HR) konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.
- ⁹⁾ Da das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung durch informative Zensierung führen
- ¹⁰⁾ Das VP wird als so hoch eingeschätzt, dass die Ergebnisse nicht dargestellt werden

Abkürzungen: CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level visuelle Analogskala; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30; PD-L1: Programmed death-ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; HR: Hazard Ratio; VP: Verzerrungspotential

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential der Studie 102 auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In der offenen, randomisierten Studie 202 wurden 378 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und einer Behandlung mit Tebentafusp oder einer Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 163 Tage im Tebentafusp-Arm und 65 Tage im Vergleichs-Arm. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war eine Progression mit 61 % im Tebentafusp-Arm und 62 % in Vergleichs-Arm. Der Tod war mit 35 % und 50 % der häufigste Grund für den Abbruch der Studie. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten noch über einen Zeitraum von 90 Tagen einer Sicherheitsnachbeobachtung unterzogen. Eine Überlebensnachbeobachtung erfolgt bis zum Tod bzw. Ende der Studie. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt 14,1 Monate im Tebentafusp-Arm und 14,3 Monate im Vergleichs-Arm und es wird davon ausgegangen, dass dies auch der medianen Nachbeobachtungszeit für Studie entspricht.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studie 202

Studie 202	Tebentafusp N=252 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N=126 n (%)
ITT-Population ¹⁾ Safety-Population ¹⁾	252 (100) 245 (97,2)	126 (100) 111 (88,1)
Nicht behandelte Studienteilnehmer Aufgrund von:	7 (2,8)	15 (11,9)
UE	2 (0,8)	0
Entscheidung des Studienteilnehmenden	4 (1,6)	14 (11,1)
Erfüllt ≥ 1 Ausschlusskriterium oder kein Einschlusskriterium	0	1 (0,8)
Entzug der Einverständniserklärung für das Follow-Up	1 (0,4)	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation Aufgrund von:	172 (68,3)	100 (79,4)
UE	6 (2,4)	5 (4,0)
Krankheitsprogression	154 (61,1)	78 (61,9)
Beendigung der 4 geplanten Dosen von Ipilimumab	-	10 (7,9)
Start einer neuen anti-Tumorthherapie	1 (0,4)	1 (0,8)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (0,4)	2 (1,6)
Tod	3 (1,2)	1 (0,8)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (2,8)	3 (2,4)
Abbruch der Studie, n (%) Aufgrund von:	96 (38,1)	69 (54,8)
Beendigung durch Tod	87 (34,5)	63 (50,0)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	1 (0,8)
Entzug der Einverständniserklärung	8 (3,2)	5 (4,0)
Mediane Behandlungsdauer Tage (min; max)	N=245 163 (1; 1016)	N=111 65 (1; 658)
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max) ²⁾	14,1 (12,5, 16,1)	14,3 (10,9, 17,0)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

²⁾ Reverser Kaplan-Meier Schätzer aus den OS-Daten

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; OS: Overall survival; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Bei der Studie 102 handelt es sich um eine einarmige Expansionsstudie zu einer Dosisescalationsstudie mit einer Patientenzahl von 127. Die mediane Behandlungsdauer war 169 Tage, die mediane Beobachtungsdauer 19,6 Monate. Der häufigste Grund für einen Abbruch der Studienmedikation war auch hier mit 70 % der Progress. Der Tod war mit 54 % der häufigste Grund für die Beendigung der Studie.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben; Studie 102

Studie 102	Tebentafusp N=127 n (%)
FAS/Safety-Population ¹⁾	127 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von:	106 (83,5)
UE	6 (4,7)
Krankheitsprogression	89 (70,1)
Start einer neuen anti-Tumorthherapie	1 (0,8)
Entscheidung Ärztin/Arzt oder Patientin/Patient	8 (6,3)
Andere	2 (1,6)
Abbruch der der Studie, n (%) Aufgrund von:	74 (58,3)
Studienende durch Tod	69 (54,3)
Lost to Follow-up	2 (1,6)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (0,8)
Andere	2 (1,6)
Mediane Behandlungsdauer Tage (min; max)	169,0 (1; 1065)
Mediane Beobachtungsdauer Monate (min; max) ²⁾	19,6 (16,0 22,2)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

²⁾ Reverser Kaplan-Meier Schätzer aus den OS-Daten

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; OS: Overall survival; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie 202 sind zwischen den Studienarmen zu Studienbeginn ähnlich (siehe Tabelle 15). Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneinschluss im Tebentafusp-Arm im Median 63,5 und im Vergleichs-Arm 65,5 Jahre alt. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmenden war in beiden Armen < 65 Jahre. Die geschlechtliche und genetische Verteilung stimmt zwischen den Studienarmen überein. Es zeigt sich ein um etwa 10 % höherer Anteil an Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 im Tebentafusp-Arm. Angaben zur Krankheitsdauer seit Diagnosestellung gibt der pU nicht an. Es fehlen Angaben zu denen für die Randomisierung benötigten LDH Baselinewerten für 18 Personen im Tebentafusp-Arm und 9 Personen im Vergleichs-Arm. Bezogen auf das Randomisierungsstratum hatten etwas 65 % einen LDH-Wert <ULN und etwas 35 % einen LDH-Wert darüber.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation 202

Studie 202	Tebentafusp N=252 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N=126 n (%)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	61,3 (11,91) 63,5 (23; 92)	63,6 (10,69) 65,5 (25; 88)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i> < 65 ≥ 65	130 (52) 122 (48)	61 (48) 65 (52)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	128 (51) 124 (49)	62 (49) 64 (51)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> europäisch Indigene Völker Amerikas/Alaskas Nicht berichtet Gemäß den örtlichen Vorschriften nicht zulässig Andere Unbekannt	222 (88) 0 23 (9) 5 (2) 1 (< 1) 1 (< 1)	107 (85) 1 (1) 14 (11) 3 (2) 0 1 (< 1)
<i>Region, n (%)</i> USA EU ¹⁾ Schweiz Vereinigtes Königreich Kanada Australien Ukraine Russland	72 (29) 109 (43) 6 (2) 26 (10) 14 (6) 9 (4) 8 (3) 8 (3)	48 (38) 51 (40) 6 (5) 7 (6) 4 (3) 8 (6) 2 (2) 0
<i>BMI (kg/m²) zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n= 251 27,4 (5,3) 26,8 (16,4; 48,7)	n= 122 26,9 (4,9) 26,1 (17,0; 41,6)
<i>Patienten mit mind. einer Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i> Ja	42 (16,7)	15 (11,9)
<i>(Anzahl Personen) mit mind. einer systemischer anti-Tumor Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)²⁾</i> Ja	14 (5,6)	4 (3,2)
<i>Krankheitsdauer in Jahre, Mittelwert (SD) oder Median (min; max)</i> Zeit ab Diagnose bis Randomisierung	k.A.	k.A.
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i> 0 1 2 Fehlend	192 (76,2) 49 (19,4) 0 11 (4,4)	85 (67,5) 31 (24,6) 1 (0,8) 9 (7,1)

Studie 202	Tebentafusp N=252 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N=126 n (%)
<i>Ort des ursprünglichen uvealen Melanoms, n (%)</i>		
Iris	3 (1,2)	5 (4,0)
Ziliarkörper	25 (9,9)	13 (10,3)
Aderhaut (Choroidea)	193 (76,6)	93 (73,8)
Unbekannt	30 (11,9)	14 (11,1)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,8)
<i>Stadium der Erstdiagnose, n (%)</i>		
I	48 (19,0)	14 (11,1)
II	89 (35,3)	40 (31,7)
III	56 (22,2)	34 (27,0)
IV	23 (9,1)	7 (5,6)
Fehlend	36 (14,3)	31 (24,6)
<i>Metastasen bei Erstdiagnose, n (%)</i>		
Ja	17 (6,7)	10 (7,9)
Nein	234 (92,9)	115 (91,3)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,8)
<i>Basiswert LDH, U/L</i>		
n	n=234	n=117
Mittelwert (SD)	361,9 (476,2)	281,2 (187,5)
Median (Min; Max)	207,0 (119, 5572)	204,0 (133, 1199)
<i>Randomisierungsstratum, n (%)</i>		
LDH ≤ ULN 250 U/L	162 (64,3)	80 (63,5)
LDH > ULN 250 U/L	90 (35,7)	46 (36,5)
<i>Größte metastatische Läsion bei Studienbeginn, n (%)</i>		
≤ 3 cm	139 (55,2)	70 (55,6)
3,1-8,0 cm	92 (36,5)	46 (36,5)
≥ 8,11 cm	21 (8,3)	10 (7,9)
<i>Wahl der Behandlung vor der Randomisierung, n (%)</i>		
Ipilimumab	40 (15,9)	16 (12,7)
Dacarbazin	13 (5,2)	7 (5,6)
Pembrolizumab	199 (79,0)	103 (81,7)
<i>Vorherige Operation bei metastasierter Erkrankung, n (%)</i>		
Ja	24 (9,5)	9 (7,1)
Nein	228 (90,5)	117 (92,9)

¹⁾ Deutschland, Frankreich, Polen, Belgien, Spanien, Italien, Niederlande

²⁾ Dazu zählen anti-neoplastische Substanzen, Anti-Epileptika, Immunstimulatoren und Ophthalmika.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktat-Dehydrogenase; U/L: Unit/Liter; ULN: Upper limit of normal; SD: Standardabweichung

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der einarmigen Studie 102 sind in Tabelle 16 dargestellt. Das mediane Alter war 61 Jahre. Es wurden verhältnismäßig mehr Personen <65 Jahre eingeschlossen. In dieser Studie hatten etwa 42 % einen LDH-Wert < ULN. Als frühere onkologische Behandlung hatten in dieser Studie 71 % eine Chemotherapie und Medikation, 69 % eine Strahlentherapie und 44 % erhielten Chirurgie und Verfahren. Die Krankheitsdauer seit der Erstdiagnose betrug im Median 4,4 Jahre.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation 102

Studie 102	Tebentafusp N=127 n (%)
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	61,0 (10,93) 61,0 (25; 88)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i> < 65 ≥ 65	80 (63) 47 (37)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	63 (49,6) 64 (50,4)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> europäisch Andere	126 (99,2) 1 (0,8)
<i>Region, n (%)</i> USA Kanada Deutschland Spanien Vereinigtes Königreich	75 (59,1) 19 (15,0) 10 (7,9) 9 (7,1) 14 (11,0)
<i>Krankheitsdauer (Zeit seit Erstdiagnose) in Jahren,</i> <i>Mittelwert (SD)</i> <i>Median (min; max)</i>	6,25 (5,454) 4,42 (0,6; 28,5)
<i>Zeit seit den ersten Metastasen (Jahre), n (%)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	1,45 (1,727) 0,94 (0,1; 12,3)
<i>Zeit von der Erstdiagnose bis zur Metastasenbildung (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (Min; Max)	4,8 (4,9) 3 (0; 28,1)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i> 0 1	89 (70,1) 38 (29,9)
<i>Stadium der Erstdiagnose, n (%)</i> I II III IV Fehlend	11 (8,7) 41 (32,3) 28 (22,0) 21 (16,5) 26 (20,5)
<i>LDH, n (%)</i> ≤ ULN 250 U/L > ULN 250 U/L	53 (41,7) 74 (58,3)
<i>Absolute Lymphozytenzahl (ALC) zu Baseline</i> <1.0 x 10 ⁹ /L ≥1.0 x 10 ⁹ /L	25 (19,7) 102 (80,3)



Studie 102	Tebentafusp N=127 n (%)
<i>Alkalische Phosphatase (ALP) zu Baseline</i>	
<=ULN	90 (70,9)
>ULN	37 (29,1)
<i>Rauchstatus</i>	
Derzeitiger Zigarettenraucher	4 (3,1)
Ehemaliger Zigarettenraucher	47 (37,0)
Nie geraucht	70 (55,1)
Unbekannt	6 (4,7)
<i>BMI (kg/m²) zu Baseline</i>	N=124
Mittelwert (SD)	26,8 (5,2)
Median (min; max)	25,9 (16,6; 44,5)
<i>Größte metastatische Läsion der Leber bei Studienbeginn gemessen durch ICR</i>	
< 3 cm	43 (33,9)
≥3 cm	69 (54,3)
Keine Lebermetastasen	15 (11,8)
<i>Frühere onkologische Behandlungen, n (%)</i>	
Onkologische Chemotherapie und Medikation	90 (70,9)
Onkologische Strahlentherapie	88 (69,3)
Onkologische Chirurgie und Verfahren	56 (44,1)
Andere	29 (22,8)

Abkürzungen: ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALP: Alkalische Phosphatase; BMI: BMI: Body-Mass-Index ; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ICR: Independent Central Review; LDH: Laktat-Dehydrogenase; U/L: Unit/Liter; ULN: Upper limit of normal; SD: Standardabweichung

Exposition mit der Studienmedikation

Die Dauer der Exposition war im Median im tebentafusp-Arm 163 Tage und im Vergleichs-Arm 65 Tage. 42 % der Patienten im Tebentafusp-Arm erhielten mind. 1 Dosisunterbrechung. Im Vergleichs-Arm waren es 13,5 %.

Tabelle 17: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Sicherheits-Population; Studie 202

Studie 202	Tebentafusp N = 245	Vergleichsthe- rapie nach Wahl des Arztes N = 111
Dauer der Exposition ¹⁾ (Tage) Mittelwert (SD) Median (min; max)	219,5 (191,6) 163,0 (1; 1016)	118,9 (130,3) 65,0 (1; 658)
Auswahl der Therapie nach Ärztlicher Maßgabe Dacarbazin, n (%) Ipilimumab, n (%) Pembrolizumab, n (%)	- - -	7 (6,3) 13 (11,7) 91 (82,0)
Anzahl an begonnenen Zyklen Mittelwert (SD) Median (min; max)	10,8 (8,7) 8,0 (1; 44)	6,3 (6,0) 4,0 (1; 32)
Anzahl an abgeschlossenen Zyklen Mittelwert (SD) Median (min; max)	9,3 (7,69) 7,0 (0; 38)	6,3 (6,02) 4,0 (1; 32)
Dosisanpassungen, n (%) Unterbrechungen Reduktionen	104 (42,4) 18 (7,3)	15 (13,5) 2 (1,8)
Relative Dosisintensität ²⁾ (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	99,9 (0,43) 100 (95; 100)	100,0 (0,01) 100 (100; 100)

¹⁾ Dauer der Exposition (Tage) = (Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1).

²⁾ Relative Dosisintensität (%) = (Gesamtintensität der tatsächlich erhaltenen Dosis/Gesamtintensität der geplanten Dosis) x 100.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung

Tabelle 18: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 102

Studie 102	Tebentafusp N = 127
Dauer der Exposition (Tage) Mittelwert (SD) Median (min; max)	247 (218,5) 169 (1; 1065)
Anzahl an begonnenen Zyklen Mittelwert (SD) Median (min; max)	9,3 (7,7) 6 (1; 37)
Anzahl an abgeschlossenen Zyklen Mittelwert (SD) Median (min; max)	7,9 (7,3) 5 (0; 35)

Studie 102	Tebentafusp N = 127
Dosisanpassungen,, n (%) Unterbrechung Reduktion	43 (33,9) 14 (11)
Durchschnittliche Dosis (µg/Woche) ¹⁾ Mittelwert (SD) Median (min; max)	59 (9,3) 62,2 (20; 67,3)
Relative Dosisintensität ²⁾ (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	96,7 (6,7) 100 (62,6; 100)

¹⁾ Dosisintensität (Dosis/Woche) = [verabreichte Gesamtdosis / (Dauer der Behandlung (Tage) + 6)] x 7.

²⁾ Relative Dosisintensität (%) = (Gesamtintensität der tatsächlich erhaltenen Dosis/Gesamtintensität der geplanten Dosis) x 100.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung; µg: Mikrogramm

Begleitmedikation

Begleitmedikationen nahmen im Studienverlauf der Studie 202 alle Studienteilnehmenden aus dem Tebentafusp-Arm und 108 aus dem Vergleichs-Arm ein. Es zeigen sich Unterschiede bei der Einnahme von Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Entzündungshemmer und Antirheumatika und lokalen (dermatologischen) Kortikosteroiden. Der Einsatz im Tebentafusp-Arm war dabei für jede Medikamentengruppe höher. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht interpretierbar, da unklar ist, ob sie auf tatsächliche Unterschiede oder auf Unterschiede in der Beobachtungszeit zurückzuführen sind. Für die Beobachtungszeit adjustierte Angaben wurden vom pU nicht vorgelegt.

Tabelle 19: Begleitmedikation; Studie 202

Studie 202 Begleitmedikation > 25 % in einem Studienarm	Tebentafusp N = 252	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 126
ATC-Klasse Level 2 <i>Bevorzugter Arzneimittelname</i>	n (%)	n (%)
Jegliche Begleitmedikation	245 (97,2)	108 (85,7)
Analgetika Paracetamol ¹⁾	226 (89,7) 209 (82,9)	52 (41,3) 29 (23,0)
Systemische Antihistaminika ¹⁾	217 (86,1)	23 (18,3)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen Natriumchlorid ¹⁾	143 (56,7) 104 (41,3)	18 (14,3) 11 (8,7)
Entzündungshemmer und Antirheumatika Ibuprofen	119 (47,2) 87 (34,5)	37 (29,4) 23 (18,3)
Medikamente gegen säurebedingte Störungen	109 (43,3)	46 (36,5)
Kortikosteroide, lokal (dermatologisch)	136 (54,0)	18 (14,3)
Antithrombotika	88 (34,9)	40 (31,7)
Kortikosteroide, systemisch	86 (34,1)	37 (29,4)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	81 (32,1)	37 (29,4)

Studie 202 Begleitmedikation > 25 % in einem Studienarm	Tebentafusp N = 252	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 126
ATC-Klasse Level 2 <i>Bevorzugter Arzneimittelname</i>	n (%)	n (%)
Psycholeptika	83 (32,9)	26 (20,6)
Lipidverändernde Substanzen	65 (25,8)	38 (30,2)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	72 (28,6)	28 (22,2)
Ophthalmologika	71 (28,2)	27 (21,4)
Mineralische Zusätze	66 (26,2)	20 (15,9)

¹⁾ Waren als Prophylaxe im Tebentafusp-Arm erlaubt, um die Gefahr einer Hypotension und Hauttoxizität zu minimieren

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem)

Die Begleitmedikation der einarmigen Studie 102 ist in Tabelle 20 dargestellt. 93 % aller Patienten erhielten Analgetika. 84 % erhielten Antihistaminika.

Tabelle 20: Begleitmedikation; Studie 102

Studie 102 Begleitmedikation > 25 % in einem Studienarm	Tebentafusp N = 127
ATC-Klasse Level 2 <i>Bevorzugter Arzneimittelname</i>	n (%)
Jegliche Begleitmedikation	127 (100,0)
Analgetika Paracetamol ¹⁾	118 (92,9) 113 (89,0)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	41 (32,3)
Systemische Antihistaminika ¹⁾ Diphenhydramin Diphenhydramin-Hydrochlorid	106 (83,5) 47 (37,0) 38 (29,9)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen Natriumchlorid ¹⁾²⁾	75 (59,1) 67 (52,8)
Entzündungshemmer und Antirheumatika Ibuprofen	75 (59,1) 55 (43,3)
Kortikosteroide, lokal (dermatologisch) Hydrocortison	84 (66,1) 48 (37,8)
Antithrombotika	57 (44,9)
Kortikosteroide, systemisch	45 (35,4)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	39 (30,7)
Psycholeptika	66 (52,0)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit Ondansetron	70 (55,1) 56 (44,1)
Medikamente gegen säurebedingte Störungen Famotidin	83 (65,4) 38 (29,9)
Ophthalmologika	53 (41,7)



Studie 102 Begleitmedikation > 25 % in einem Studienarm	Tebentafusp N = 127
ATC-Klasse Level 2 <i>Bevorzugter Arzneimittelname</i>	n (%)
Mineralische Zusätze	52 (40,9)
Medikamente gegen Verstopfung	53 (41,7)
Medikamente für funktionelle Magen-Darm-Störungen	36 (28,3)
Medikamente bei Schilddrüsenerkrankungen	36 (28,3)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	33 (26,0)
Vitamine	51 (40,2)

¹⁾ Waren als Prophylaxe erlaubt, um die Gefahr einer Hypotension und Hauttoxizität zu minimieren
Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem)

Folgetherapien

Die Anti-Tumor Folgetherapien der Studie 202 sind in Tabelle 21 und für Studie 102 in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 21: Anti-Tumor Folgetherapien, Studie 202

Studie 202	Tebentafusp N = 252	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 126
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	k.A.	k.A.
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k.A.	k.A.
1		
2		
≥ 3		
Art der Folgetherapien, n (%)		
Systemisch	109 (43)	55 (44)
<i>Chemotherapie</i>	26 (10)	16 (13)
<i>Immuntherapie</i>	99 (39)	39 (31)
<i>Andere</i>	0	0
<i>zielgerichtete Therapie</i>	6 (2)	8 (6)
Lokal	15 (6)	16 (13)
Strahlentherapie	18 (7)	16 (13)
Operation	1 (<1)	2 (2)
Andere	2 (1)	2 (2)

Tabelle 22: Anti-Tumor Folgetherapien, Studie 102

Studie 202	Tebentafusp N = 252
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	52 (40,9)
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k.A.
1	
2	
≥ 3	



Studie 202	Tebentafusp N = 252
Art der Folgetherapien, n (%)	
Systemisch	44 (34,6)
Chemotherapie	5 (3,9)
Immuntherapie	37 (29,1)
zielgerichtete Therapie	12 (9,4)
Lebergerichtete Therapie	15 (11,8)
Strahlentherapie	10 (7,9)

3.2 Mortalität

In der Studie 202, siehe Tabelle 23 verstarben bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse am 20. Oktober 2020 150 der 378 Studienteilnehmenden. Von den übrigen Patienten, welche zensiert wurden war der Großteil zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch lebend. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für im Tebentafusp-Arm 14,1 Monate und im Vergleichs-Arm 14,3 Monate. Die KM Schätzungen des medianen Überlebens betragen zum Datenschnitt 21,7 Monate für den Tebentafusp-Arm und 16 Monate im Vergleichs-Arm. Das mittels Cox-Regressionsmodell berechnete HR von 0,51 [0,37; 0,71] favourisiert Tebentafusp. Ergänzend ist die OS Analyse für die RAS-Population aufgeführt. Es zeigt sich mit einer HR von 0,38 mit einem KI von [0,25, 0,56]. Die KM-Schätzung für das mediane Überleben im Tebentafusp-Arm beträgt in der RAS-Population 27,4 Monate.

Tabelle 23 Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie 202; Datenschnitt: 13. Oktober 2020 (ITT-Population/RAS-Population)

Studie 202 Gesamtüberleben ITT-Population	Tebentafusp N = 252	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 126	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ¹⁾
Mediane Follow-up-Zeit für Gesamtüberleben, Monate [95%-KI] ²⁾	14,1 [12,5, 16,1]	14,3 [10,9, 17,0]	
Todesfälle, n (%)	87 (34,5)	63 (50,0)	
Zensierungen, n (%)	165 (65,5)	63 (50,0)	
Lebend, n (%)	156 (61,9)	57 (45,2)	
Lost to Follow-up	1 (0,4)	1 (0,8)	
Entzug der Einwilligungserklärung	8 (3,2)	5 (4,0)	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ³⁾	21,7 [18,6; 28,6]	16,0 [9,7; 18,4]	0,51 [0,37; 0,71] < 0,0001
Überlebenswahrscheinlichkeit, KM Schätzer % [95%-KI]			
zu 6 Monaten	88,8 [84,1; 92,2]	78,1 [69,6; 84,6]	
zu 12 Monaten	73,2 [66,4; 78,8]	58,5 [48,3; 67,3]	
zu 15 Monaten	67,2 [59,7; 73,6]	52,4 [41,7; 62,0]	
zu 18 Monaten	61,5 [53,3; 68,7]	42,9 [31,5; 53,8]	

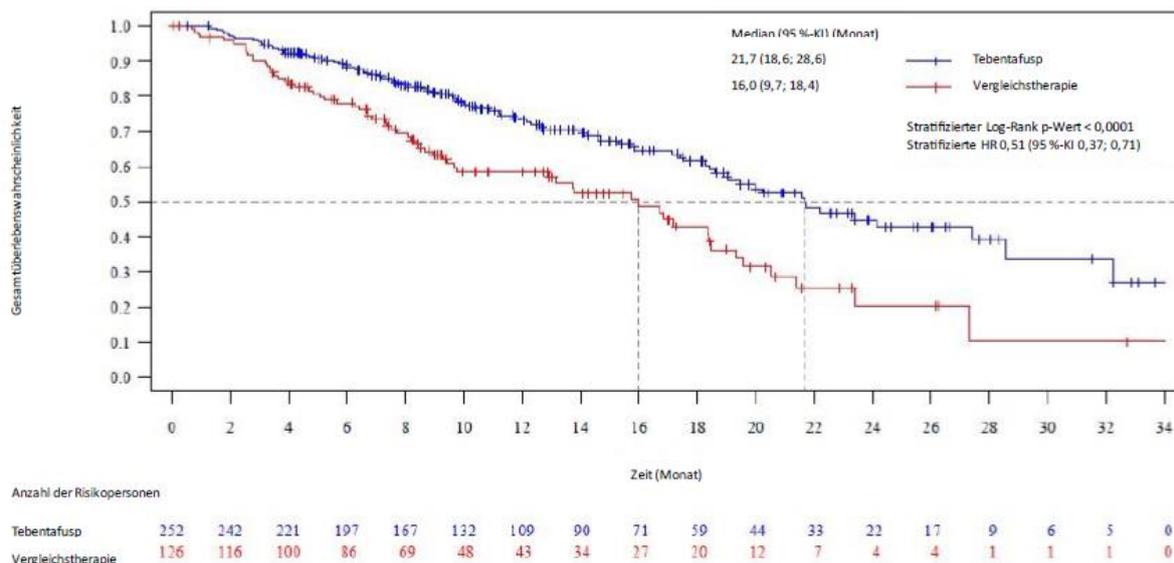
¹⁾ HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach LDH-Status. Der p-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test nach LDH-Status. Eine Anpassung an Bindungen erfolgt mit der Elfron Methode [2]

²⁾ Reverse Kaplan-Meier-Methode

³⁾ Kaplan-Meier-Methode

Abkürzungen: SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RAS: Rash Analysis Set; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ITT: Intention to Treat;

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der ITT-Population für den Datenschnitt vom 20. Oktober 2020 ist in der Abbildung 1 dargestellt.



HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie 202, Datenschnitt 20. Oktober 2020; ITT-Population

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal/Stratifizierungsmerkmal LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN) ($p = 0,0438$). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit LDH \leq ULN zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,35 (95%-KI: [0,21; 0,60]); $p < 0,001$) zum Vorteil von Tebentafusp. Für die Subgruppe mit LDH $>$ ULN demgegenüber zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 0,70 (95%-KI: [0,46; 1,09]); $p = 0,105$). Es ist anzumerken, dass das mediane Überleben in der Gruppe mit einem LDH $>$ ULN in beiden Behandlungsgruppen deutlich verkürzt ist (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24 Ergebnisse der Subgruppe LDH für das Gesamtüberleben aus der Studie 202; Datenschnitt: 13. Oktober 2020 (ITT-Population)

Studie 202 Gesamtüberleben LDH	Tebentafusp	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes	HR [95%- KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
LDH \leq ULN⁴⁾	N = 162	N = 80	
Todesfälle, n (%) Zensierungen, n (%)	28 (17.3) 134 (82.7)	29 (36.3) 51 (63.8)	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ³⁾	28,6 [22,2; - ⁵⁾	18,4 [16,0; 21,4]	0,35 [0,21; 0,60] < 0,001

Studie 202 Gesamtüberleben LDH	Tebentafusp	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes	HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
LDH ≤ ULN⁴⁾	N = 162	N = 80	
12-Monats Überlebenswahrscheinlichkeit, KM Schätzer % [95%-KI]	94,7 [88.5; 97.6]	77,9 [65.3; 86.4]	
LDH > ULN⁴⁾	N = 90	N = 46	
Todesfälle, n (%) Zensierungen, n (%)	59 (65.6) 31 (34.4)	34 (73.9) 12 (26.1)	
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ³⁾	9,1 [7,0; 11,7]	6,7 [3,6; 8,3]	0,70 [0,46; 1,09] 0,105
12-Monats Überlebenswahrscheinlichkeit, KM Schätzer % [95%-KI]	35,8 [24.7; 47.0]	26,4 [13.9; 40.7]	

¹⁾ HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell

²⁾ Der p-Wert wurden für das Modul 4 nach einer Standardmethode anhand der Konfidenzintervalle (Altman und Bland, 2011) berechnet

³⁾ Kaplan-Meier-Methode

⁴⁾ ULN=250 U/L

⁵⁾ Der pU gibt diesen Wert als fehlend an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LDH: Laktat-Dehydrogenase; OS: Gesamtüberleben; SD: Standardabweichung

Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die Studie 102 sind in Tabelle 25 dargestellt. Die mediane Follow-up Zeit betrug 19,6 Monate. 69 Patienten und Patientinnen starben und 58 wurden zensiert. Angaben zu den Zensierungsgründen wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert. Das mediane Überleben wird auf 16,8 Monate geschätzt.

Tabelle 25 Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie 102; Datenschnitt: 20. März 2020 (FAS-Population)

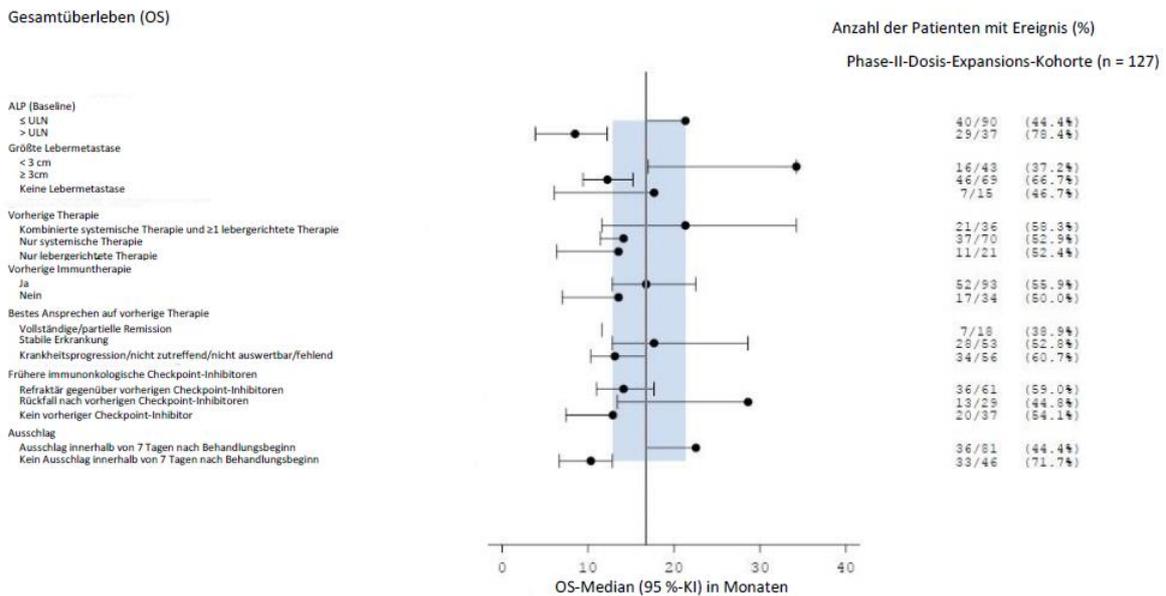
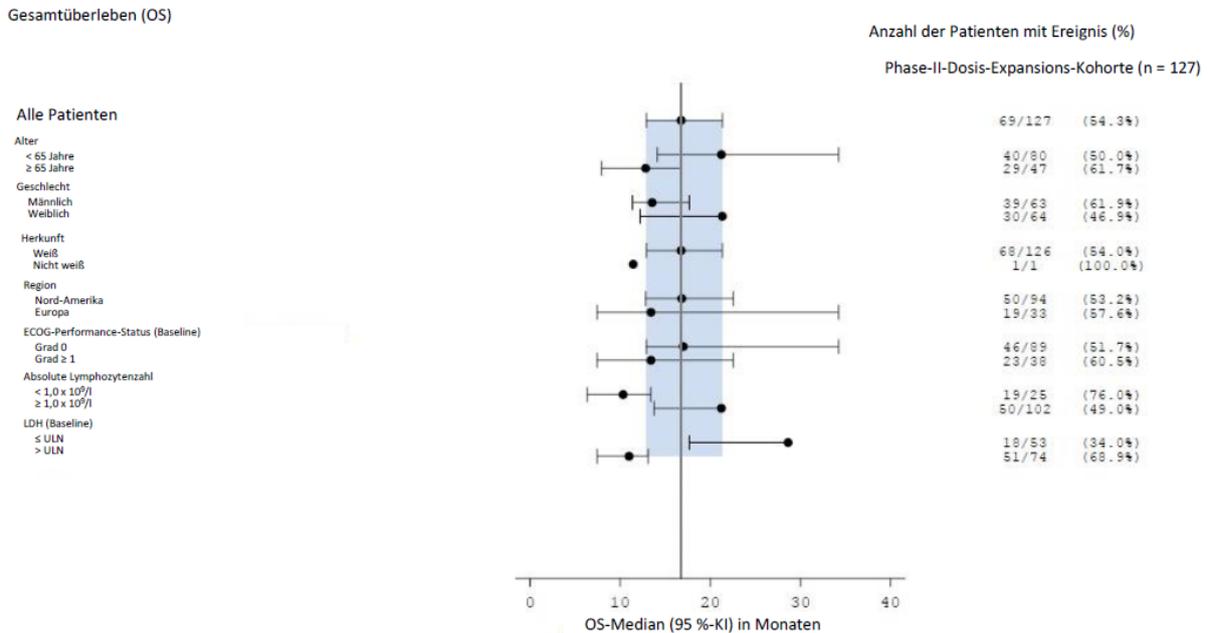
Studie 102 Gesamtüberleben FAS-Population	Tebentafusp N = 127
Mediane Follow-up-Zeit für Gesamtüberleben, Monate [95%-KI] ¹⁾	19,6 [16,0; 22,2]
Todesfälle, n (%) Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	69 58 k.A.
Medianes Überleben (Monate) [95%-KI] ²⁾	16,8 [12,9; 21,3]
Überlebenswahrscheinlichkeit, KM Schätzer % [95%-KI] zu 6 Monaten zu 12 Monaten zu 15 Monaten zu 18 Monaten	81,5 [73,5; 87,3] 61,8 [52,6; 69,8] 52,5 [43,0; 61,0] 44,9 [35,2; 54,2]

¹⁾ Reverse Kaplan-Meier-Methode

²⁾ Kaplan-Meier-Methode

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier OS: Overall survival;

Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS der Studie 102 zeigen unterschiedliche Effekte anhand von Forest Plots. Nicht überlappende Konfidenzintervalle zeigten sich für die Absolute Lymphozytenzahl < 1,0 x 10⁹/l vs. ≥ 1,0 x 10⁹/l, LDH (Baseline) ≤ULN vs. >ULN, ALP (Baseline) ≤ULN vs. > ULN, Größte Lebermetastase < 3 cm vs. ≥ 3 cm und Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn ja vs. nein. Die Forest-Plots der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben der Studie 102 sind in Abbildung 2 dargestellt.



ALP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal

Abbildung 2 Subgruppenanalyse – Forest Plot für das Gesamtüberleben in der Studie 102

3.3 Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Für die Erhebung des EQ-5D-5L VAS in der Studie 202 liegen nur für 77 % (194 Personen) des Tebentafusp-Arms und 62 % (78 Personen) des Vergleichs-Arm Baselinewerte vor. Der pU gibt keine Gründe für die geringe Erhebungsrate an. Da die Rücklaufquoten im Vergleichs-Arm bereits zu Baseline unter 70 % liegen und der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen 15 % beträgt können die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

In der einarmigen Studie 102 wurde der Fragebogen erst mit Amendment 6 (Protokollversion 7) des Studienprotokolls eingeführt. Personen, die unter den vorherigen Versionen des Studienprotokolls in die Studie eingeschlossen wurden, konnten diesen Fragebogen zu Baseline nicht ausfüllen. Es könnte daher davon ausgegangen werden, dass die Werte dieser Personen daher rein zufällig fehlen (missing completely at random [MCAR]). Inwieweit die ab Protokollversion 7 eingeschlossenen Studienteilnehmenden repräsentativ für die gesamte Studienpopulation ist, wurde vom pU nicht dargelegt, da keine Baselinecharakteristika der ab Protokollversion 7 eingeschlossenen Patientengruppe dargelegt wurden. Unter Version 7 des Studienprotokolls der Studie 102 wurden 93 der insgesamt 127 Studienteilnehmenden in die Studie eingeschlossen. Daher wurden 93 Personen als Ausgangswert zur Berechnung der Rücklaufquote herangezogen. Zu Baseline lag mit n=70 die Quote der erhaltenen Fragebögen bei 75 %. Die vom pU im Dossier berechneten Rücklaufquoten geben jedoch keinen Aufschluss darüber, wie viele der Patienten verstarben und wie viele durch einen Progress bei den möglichen folgenden Erhebungen fehlten. Daher wird auch hier von 93 möglichen Erhebungen nach Baseline ausgegangen. Die Rücklaufquote lag nach eigenen Berechnungen bereits zur ersten Erhebung nach Baseline bei 52 %. Die Ergebnisse können daher ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Für die Erhebung des EORTC QLQ-C30 in der Studie 202 liegen nur für 69 % (173 Personen) des Tebentafusp-Arms und 52 % (65 Personen) des Vergleichs-Arm Baselinewerte vor. Die Rücklaufquoten liegen damit ebenfalls schon zu Baseline unter 70 %. Der pU gibt keine Gründe für die geringe Erhebungsrate an. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

Für die Studie 102 wurde die Rücklaufquote analog zum Vorgehen der EQ-5D-5L VAS berechnet. Auch hier liegt die resultierende Rücklaufquote zu Baseline bei 71 % und zur ersten Erhebung nach Baseline bei 55 %, weshalb die Ergebnisse nicht in der Nutzendewertung berücksichtigt werden können.

3.4 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 3.3) werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus denselben Gründen wie bei der Krankheitssymptomatik des EORTC QLQ-C30 nicht dargestellt.

3.5 Sicherheit

Im folgenden Kapitel sind die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die randomisierte Studie 202 bis zum Datenschnitt am 13.10.2020 und die einarmige Studie 102 bis 20. März 2020 dargestellt.

Behandlungsassoziierte UEs (TEAEs) wurden ab dem Tag der ersten Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder Beginn der nachfolgenden anti-Tumorthherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, ausgewertet und werden im folgenden als UE bezeichnet. Die mediane

Behandlungsdauer der Studie 202 betrug im Tebentafusp-Arm 163 Tage und im Vergleichs-Arm 65 Tage (siehe Tabelle 13). Die mediane Behandlungsdauer der Studie 102 betrug 169 Tage (Tabelle 14). In beiden Studien wurden UE bis 90 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Für Studie 102 wurde die Beobachtung mit Amendment 7 vom 26.11.2018 von 30 auf 90 Tage erhöht. Die zusammenfassende Darstellung der UE für die Studie 202 ist in Tabelle 26 und für Studie 102 in Tabelle 27 abgebildet.

In Studie 102 erlitten alle Studienteilnehmer ein UE davon hatten 75 Personen ein UE mit dem CTCAE-Grad ≥ 3 . Bei 42 Personen wurde ein schwerwiegendes UE gemessen. Bei 6 Patientinnen und Patienten führte ein UE zum Abbruch der Studienmedikation.

Für Studie 202 wurden post-hoc Effektschätzer (RR, OR, RD) für das Modul 4 berechnet, welche die Unterschiede in der Beobachtungsdauer nicht berücksichtigen. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer werden diese Effektschätzer als nicht adäquat bewertet und nicht in der NB dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Datenschnitt 13. Oktober 2020, Sicherheits-Population

Studie 202 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem Ereignis	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapi e nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
UE	245 (100,0)	105 (94,6)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	– ¹⁾
SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	– ¹⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	8 (3,3)	7 (6,3)	– ¹⁾

¹⁾ Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer werden die Effektschätzer in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis, RR: Relatives Risiko; TEAE: treatment-emergent adverse event

Tabelle 27: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Datenschnitt 20. März 2020, Sicherheits-Population

Studie 102 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem Ereignis	Studie 102 Tebentafusp N = 127 n (%)
UE	127 (100,0)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	75 (59,1)
SUE	42 (33,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	9 (7,1)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis, TEAE: treatment-emergent adverse event

Unerwünschte Ereignisse

Die Inzidenzen für UE jeglichen Schweregrads sind in Tabelle Tabelle 28 berichtet.

Der pU legt für UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms neben den Inzidenzen auch auf die Expositionszeit adjustierte Inzidenzraten (EAIR) pro 100 Personenjahre vor. Hier wird die Annahme vorausgesetzt, dass das Auftreten der Ereignisse über die Zeit konstant ist. Liegen keine konstanten Ereignisraten vor, dann ist die EAIR abhängig von der Beobachtungszeit. Diese unterscheidet sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. Die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung der Inzidenzraten zum Vergleich der beiden Gruppen werden gemäß [1] als nicht erfüllt angesehen, daher wird auf die zusätzliche Darstellung der EAIR neben den Inzidenzraten verzichtet.

Tabelle 28: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einem Studienarm der in der Studie 202, Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	HR [95%- KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75 (30,6)	23 (20,7)	k.A.
Harnwegsinfektion	14 (5,7)	5 (4,5)	k.A.
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (7,8)	4 (3,6)	k.A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (25,7)	15 (13,5)	k.A.
Anämie	25 (10,2)	4 (3,6)	k.A.
Lymphopenie	24 (9,8)	3 (2,7)	k.A.
Erkrankungen des Immunsystems	55 (22,4)	0	k.A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾²⁾	51 (20,8)	0	k.A.
Endokrine Erkrankungen	5 (2,0)	23 (20,7)	k.A.
Hyperthyreose	2 (0,8)	13 (11,7)	k.A.
Hypothyreose	3 (1,2)	12 (10,8)	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	110 (44,9)	29 (26,1)	k.A.
Verminderter Appetit	45 (18,4)	15 (13,5)	k.A.
Hyperkaliaemie	11 (4,5)	1 (0,9)	k.A.
Hypalbuminaemie	11 (4,5)	2 (1,8)	k.A.
Hypokaliaemie	18 (7,3)	3 (2,7)	k.A.
Hypomagnesiaemie	19 (7,8)	1 (0,9)	k.A.
Hypophosphatämie	27 (11,0)	2 (1,8)	k.A.
Psychiatrische Erkrankungen	45 (18,4)	18 (16,2)	k.A.
Angst	13 (5,3)	2 (1,8)	k.A.
Schlaflosigkeit	22 (9,0)	6 (5,4)	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	127 (51,8)	30 (27,0)	k.A.
Kopfschmerzen	75 (30,6)	11 (9,9)	k.A.
Schwindel	27 (11,0)	9 (8,1)	k.A.
Dysgeusia	12 (4,9)	3 (2,7)	k.A.

MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	HR [95%- KI]; p-Wert
Parästhesie	27 (11,0)	1 (0,9)	k.A.
Augenerkrankungen⁴⁾	79 (32,2)	15 (13,5)	k.A.
Periorbitales Ödem ¹⁾⁴⁾	26 (10,6)	1 (0,9)	k.A.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (5,7)	5 (4,5)	k.A.
Herzkrankungen⁴⁾	37 (15,1)	8 (7,2)	k.A.
Tachykardie ⁴⁾	24 (9,8)	3 (2,7)	k.A.
Gefäßerkrankungen	131 (53,5) 136,51	15 (13,5) 30,63	k.A.
Hypotonie ⁶⁾	95 (38,8)	3 (2,7)	k.A.
Hypertonie	38 (15,5)	8 (7,2)	k.A.
Hautrötung	25 (10,2)	1 (0,9)	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (38,0)	23 (20,7)	k.A.
Husten	44 (18,0)	11 (9,9)	k.A.
Dyspnoe	32 (13,1)	7 (6,3)	k.A.
Nasenverstopfung	12 (4,9)	2 (1,8)	k.A.
Schmerzen im Oropharynx	16 (6,5)	1 (0,9)	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194 (79,2)	66 (59,5)	k.A.
Übelkeit	120 (49,0)	29 (26,1)	k.A.
Erbrechen	73 (29,8)	10 (9,0)	k.A.
Diarrhoe	61 (24,9)	22 (19,8)	k.A.
Abdominalschmerz	60 (24,5)	17 (15,3)	k.A.
Bauch aufgetrieben	11 (4,5)	1 (0,9)	k.A.
Schmerzen Oberbauch	50 (20,4)	14 (12,6)	k.A.
Dyspepsie	20 (8,2)	5 (4,5)	k.A.
Verstopfung	44 (18,0)	13 (11,7)	k.A.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	10 (4,1)	4 (3,6)	k.A.
Leber- und Gallenerkrankungen	51 (20,8)	17 (15,3)	k.A.
Hyperbilirubinämie ¹⁾	28 (11,4)	8 (7,2)	k.A.
Leberschmerzen ¹⁾	15 (6,1)	4 (3,6)	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	229 (93,5)	51 (45,9)	k.A.
Alopezie	21 (8,6)	2 (1,8)	k.A.
Pruritus	169 (69,0)	26 (23,4)	k.A.
Hautausschlag ¹⁾	135 (55,1)	18 (16,2)	k.A.
Erythematöses Hautausschlag ¹⁾	12 (4,9)	1 (0,9)	k.A.

MedDRA-Systemorganklasse³⁾ Preferred Term	Tebentafusp N = 245 <i>n (%)</i>	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 <i>n (%)</i>	HR [95%- KI]; p-Wert
Trockene Haut	77 (31,4)	4 (3,6)	k.A.
Hyperhidrosis	12 (4,9)	2 (1,8)	k.A.
Nächtliche Schweißausbrüche	13 (5,3)	1 (0,9)	k.A.
Makulo-papulöser Hautausschlag ¹⁾	75 (30,6)	9 (8,1)	k.A.
Ausschlag mit Juckreiz ¹⁾	15 (6,1)	0	k.A.
Erythem	60 (24,5)	1 (0,9)	k.A.
Exfoliation der Haut ¹⁾	51 (20,8)	2 (1,8)	k.A.
Veränderung der Haarfarbe	48 (19,6)	0	k.A.
Hauthyperpigmentierung	19 (7,8)	2 (1,8)	k.A.
Hauthypopigmentierung	22 (9,0)	2 (1,8)	k.A.
Vitiligo	40 (16,3)	4 (3,6)	k.A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	116 (47,3)	35 (31,5)	k.A.
Arthralgie	53 (21,6)	18 (16,2)	k.A.
Rückenschmerzen	45 (18,4)	9 (8,1)	k.A.
Flankenschmerz	11 (4,5)	1 (0,9)	k.A.
Muskelspasmen	14 (5,7)	0	k.A.
Myalgie	24 (9,8)	7 (6,3)	k.A.
Schmerz in einer Extremität	24 (9,8)	3 (2,7)	k.A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (8,6)	6 (5,4)	k.A.
Reproductive system and breast disorders	22 (9,0)	2 (1,8)	k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231 (94,3)	56 (50,5)	k.A.
Fieber	187 (76,3)	8 (7,2)	k.A.
Müdigkeit	125 (51,0)	39 (35,1)	k.A.
Schüttelfrost	117 (47,8)	4 (3,6)	k.A.
Periphere Ödeme	66 (26,9)	3 (2,7)	k.A.
Asthenie	38 (15,5)	9 (8,1)	k.A.
Gesichtsödeme	25 (10,2)	2 (1,8)	k.A.
Grippeähnliche Erkrankung	18 (7,3)	2 (1,8)	k.A.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	12 (4,9)	3 (2,7)	k.A.
Untersuchungen	132 (53,9)	37 (33,3)	k.A.
Aspartataminotransferase erhöht ¹⁾	56 (22,9)	11 (9,9)	k.A.
Erhöhte Lipase	35 (14,3)	7 (6,3)	k.A.

MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	HR [95%- KI]; p-Wert
Alaninaminotransferase erhoehet ¹⁾	51 (20,8)	12 (10,8)	k.A.
Amylase erhoehet	13 (5,3)	4 (3,6)	k.A.
Alkalische Phosphatase im Blut ¹⁾	23 (9,4)	3 (2,7)	k.A.
Kreatinin im Blut erhoehet	14 (5,7)	3 (2,7)	k.A.
Laktatdehydrogenase im Blut erhoehet	13 (5,3)	3 (2,7)	k.A.
Transaminasen erhoehet ¹⁾	11 (4,5)	3 (2,7)	k.A.
Gewicht erniedrigt	16 (6,5)	7 (6,3)	k.A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (13,9)	8 (7,2)	k.A.

¹⁾ Es handelt sich um ein AESI (CRS) bzw. ein PT, was zu einem AESI beiträgt (Leberfunktionstest-Erhöhen, Hautausschlag)

²⁾ Die Inzidenz und die Schwere eines CRS basiert auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings. Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten Studienmedikation auftrat. Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE.

³⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

⁴⁾ Zählt laut CSR/Modul 4 zur Kategorie unerwünschte Ereignisse von Interesse

⁵⁾ Aufgrund von möglichen Hypotensionen nach der Infusion von Tebentafusp sollte eine Dosisreduktion oder temporäre Unterbrechung der Einnahme für 24 h vor und nach der Tebentafusp Verabreichung für die ersten 3 Wochen der Behandlung erwogen werden. Im Vergleichsarm erfolgt die Behandlung nach Ermessend des Untersuchers

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Terms

Die Inzidenzen für UE jeglichen Schweregrads der Studie 102 sind in Tabelle 29 berichtet.

Tabelle 29: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in einem Studienarm der in der Studie 102, Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse ⁴⁾ Preferred Term	Studie 102 Tebentafusp N = 127 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56 (44,1)
Harnwegsinfektion	16 (12,6)
Nasopharyngitis	13 (10,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	13 (10,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (18,9)
Anämie	17 (13,4)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (11,8)



MedDRA-Systemorganklasse⁴⁾ Preferred Term	Studie 102 Tebentafusp N = 127 <i>n (%)</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69 (54,3)
Verminderter Appetit	32 (25,2)
Hypokaliaemie	14 (11,0)
Hypomagnesiaemie	13 (10,2)
Hypophosphatämie	14 (11,0)
Psychiatrische Erkrankungen	42 (33,1)
Angst	13 (10,2)
Schlaflosigkeit	20 (15,7)
Erkrankungen des Nervensystems	75 (59,1)
Kopfschmerzen	42 (33,1)
Schwindelgefühl	21 (16,5)
Augenerkrankungen	68 (53,5)
Periorbitales Ödem	34 (26,8)
Herzkrankungen	38 (29,9)
Tachykardie	15 (11,8)
Gefäßerkrankungen	79 (62,2)
Hypotonie	53 (41,7)
Hypertonie	18 (14,2)
Hautrötung	16 (12,6)
Hitzewallung	14 (11,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69 (54,3)
Husten	29 (22,8)
Dyspnoe	24 (18,9)
Schmerzen im Oropharynx	13 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	113 (89,0)
Übelkeit	86 (67,7)
Erbrechen	52 (40,9)
Diarrhoe	33 (26,0)
Abdominalschmerz	45 (35,4)
Bauch aufgetrieben	14 (11,0)
Schmerzen Oberbauch	26 (20,5)
Dyspepsie	15 (11,8)
Verstopfung	30 (23,6)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	16 (12,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (17,3)

MedDRA-Systemorganklasse⁴⁾ Preferred Term	Studie 102 Tebentafusp N = 127 <i>n (%)</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	122 (96,1)
Pruritus	87 (68,5)
Pruritus generalisiert	22 (17,3)
Hautausschlag ²⁾	42 (33,1)
Ausschlag generalisiert ²⁾	30 (23,6)
Trockene Haut	52 (40,9)
Makulo-papulöser Hautausschlag ²⁾	51 (40,2)
Erythem	22 (17,3)
Generalisiertes Erythem	20 (15,7)
Exfoliation der Haut ²⁾	28 (22,0)
Veränderung der Haarfarbe	34 (26,8)
Hauthyperpigmentierung	21 (16,5)
Hauthypopigmentierung	25 (19,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	91 (71,7)
Arthralgie	33 (26,0)
Rückenschmerzen	41 (32,3)
Myalgie	23 (18,1)
Schmerz in einer Extremität	19 (15,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (15,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124 (97,6)
Fieber	103 (81,1)
Müdigkeit	78 (61,4)
Schüttelfrost	84 (66,1)
Periphere Ödeme	44 (34,6)
Gesichtsödeme	15 (11,8)
Grippeähnliche Erkrankung	23 (18,1)
Untersuchungen	66 (52,0)
Aspartataminotransferase erhöht ²⁾	23 (18,1)
Alaninaminotransferase erhöht ²⁾	19 (15,0)
Alkalische Phosphatase im Blut ²⁾	13 (10,2)
Gewicht erniedrigt	20 (15,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (29,1)

¹⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt

- ²⁾ Es handelt sich um ein AESI (CRS) bzw. ein PT, was zu einem AESI beiträgt (Leberfunktionstest-Erhöhungen, Hautausschlag)
- ³⁾ Die Inzidenz und die Schwere eines CRS basiert auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings, Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten Studienmedikation auftrat, Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE,
- ⁴⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt,

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Terms

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE der Studie 202 sind in Tabelle 30 dargestellt. Schwere UE der Studie 102 finden sich in Tabelle 31. Es liegen keine adäquaten Effektschätzer vor.

Tabelle 30: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 202; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse ²⁾ Preferred Term	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (6,1)	5 (4,5)	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,9)	6 (5,4)	k.A.
Gefäßerkrankungen	28 (11,4)	3 (2,7)	k.A.
Hypertonie ³⁾	21 (8,6)	3 (2,7)	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,9)	7 (6,3)	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	8 (7,2)	k.A.
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (6,1)	5 (4,5)	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (20,0)	0	k.A.
Hautausschlag ¹⁾	23 (9,4)	0	k.A.
Makulo-papulöser Hautausschlag ¹⁾	21 (8,6)	0	k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (8,6)	2 (1,8)	k.A.
Müdigkeit	13 (5,3)	1 (0,9)	k.A.
Untersuchungen	37 (15,1)	9 (8,1)	k.A.
Aspartataminotransferase erhöht ¹⁾	13 (5,3)	1 (0,9)	k.A.
Erhöhte Lipase	10 (4,1)	6 (5,4)	k.A.

¹⁾ Es handelt sich um ein AESI (CRS) bzw. ein PT, was zu einem AESI beiträgt (Leberfunktionstest-Erhöhungen, Hautausschlag)

²⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt

³⁾ Aufgrund von möglichen Hypotension nach der Infusion von Tebentafusp sollte eine Dosisreduktion oder temporäre Unterbrechung der Einnahme für 24 h vor und nach der Tebentafusp Verabreichung für die ersten

3 Wochen der Behandlung erwogen werden. Im Vergleichsarm erfolgt die Behandlung nach Ermessen des Untersuchers

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Terms

Tabelle 31: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 102; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Studie 102 Tebentafusp N = 127 <i>n (%)</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (15,0)
Hypophosphatämie	10 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (5,5)
Gefäßerkrankungen	20 (15,7)
Hypotonie	10 (7,9)
Hypertonie	8 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (8,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (8,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (18,9)
Makulo-papulöser Hautausschlag ²⁾	16 (12,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (13,4)
Untersuchungen	21 (16,5)
Aspartataminotransferase erhöht ²⁾	8 (6,3)
Herzerkrankungen	7 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (7,1)

¹⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt

²⁾ Es handelt sich um ein AESI (CRS) bzw. ein PT, was zu einem AESI beiträgt (Leberfunktionstest-Erhöhungen, Hautausschlag)

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CRS: cytokine release syndrome; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; PT: Preferred Terms

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE der Studie 202 sind in Tabelle 32 und der Studie 102 in Tabelle 33 dargestellt. Es liegen keine adäquaten Effektschätzer vor.

Tabelle 32: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 202; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,2) 14,34	0 0	k.A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom ²⁾³⁾	24 (9,8) 13,77	0 0	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (5,7) 8,02	0 0	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,6) 2,17	6 (5,4) 11,39	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,9) 3,81	7 (6,3) 13,20	k.A.

¹⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

²⁾ Es handelt sich um ein AESI

³⁾ Die Inzidenz und die Schwere eines CRS basiert auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings. Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten Studienmedikation auftrat. Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 33: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie 102; Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Studie 102 Tebentafusp N = 127 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (7.9%)
Fieber	9 (7.1%)

¹⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse der Studie 202 sind in Tabelle 34 und der Studie 102 in Tabelle 35 dargestellt. Die Kriterien der Erfassung eines „CSR“ wurden innerhalb der Studienlaufzeit beider Studien angepasst. Die Inzidenz und die Schwere eines CRS bei der Erfassung der AESI basierend auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings [9]. Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten

Studienmedikation auftrat. Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE. Es liegen keine adäquaten Effektschätzer vor.

A Priori definierte PT aus dem SOC Augenerkrankungen (z.B. periorbitales Ödem, Augenlid-Ödem, Erythem des Augenlids) die der AESI Kategorie Hautausschlag zugeordnet sind fehlen in den AESI Auswertungen.

Tabelle 34: UE von besonderem Interesse in der Studie 202; Sicherheits-Population

MedDRA-Systemorganklasse / SMQ Preferred Term ¹⁾	Tebentafusp N = 245 n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 111 n (%)	Effektschätzer [95%- KI]; p-Wert
Leberfunktionstest-Erhöhungen²⁾			
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	99 (40,4)	32 (28,8)	k.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	29 (11,8)	7 (6,3)	k.A.
SUE	8 (3,3)	3 (2,7)	k.A.
Zeit bis zum AESI (Tage) ^{6/7)}			k.A.
n	99	32	
Median (min;max)	9 (1; 813)	40,5 (1; 240)	
CRS³⁾			
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	217 (88,6)	3 (2,7)	k.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	2 (0,8)	0	k.A.
Zeit bis zum AESI (Tage) ⁵⁾			k.A.
n	217	3	
Median (min;max)	1 (1;225)	24.0 (1; 30)	
Hautausschlag			
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	203 (82,9)	31 (27,9)	k.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	45 (18,4)	0	k.A.
SUE	12 (4,9)	0	k.A.
Zeit bis zum AESI (Tage) ⁵⁾			k.A.
n	203	31	
Median (min;max)	2 (1; 117)	42 (2; 303)	

¹⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

²⁾ Basiert auf SMQ "Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber".

³⁾ Die Inzidenz und die Schwere eines CRS basiert auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings. Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten Studienmedikation auftrat. Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE.

⁴⁾ Die PTs für die Kategorie Hautausschlag stammen aus früheren Studien zu Tebentafusp. Neue Begriffe aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ wurden von einem Kliniker beurteilt, der nicht im Zusammenhang mit Daten aus der Studie 202 stand. Die finale Liste laut Studienbericht umfasst folgende PTs: „Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoration, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoider Keratose, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.“

⁵⁾ Zeit vom Datum der ersten Verabreichung bis zum Datum des frühesten AESI

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

In der Studie 102 wird das im SAP prädefinierte AESI Ekzem nicht gelistet. Dieses findet sich auch bei den UE Erfassungen nicht. Auch hier fehlen prädefinierte PTs aus der SOC Augenerkrankung.

Tabelle 35: UE von besonderem Interesse in der Studie 102; Sicherheits-Population

MedDRA-Systemorganklasse / SMQ Preferred Term ¹⁾	Studie 102 Tebentafusp N = 127 n (%)
Leberfunktionstest-Erhöhen²⁾	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	46 (36,2)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	17 (13,4)
CRS³⁾	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	109 (85,8)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	5 (3,9)
Hautausschlag	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	112 (88,2)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	20 (15,7)

¹⁾ Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

²⁾ Basiert auf SMQ "Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber".

³⁾ Die Inzidenz und die Schwere eines CRS basiert auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings. Durch eine Berücksichtigung von UE, Begleitmedikation und Vitalzeichen wurde entschieden, ob und mit welchem Schweregrad ein CRS nach einer verabreichten Studienmedikation auftrat. Dies führt zu Unterschieden bei der Inzidenz von CRS als AESI im Vergleich zu CRS als UE.

⁴⁾ Die PTs für die Kategorie Hautausschlag stammen aus früheren Studien zu Tebentafusp. Neue Begriffe aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ wurden von einem Kliniker beurteilt, der nicht im Zusammenhang mit Daten aus der Studie 202 stand. Die finale Liste laut Studienbericht umfasst folgende PTs: „Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoration, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoid Keratose, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.“

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tebentafusp

Gemäß Fachinformation ist Tebentafusp (KIMMTRAK®) zugelassen als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Die mit Tebentafusp behandelte Patienten müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungsassays nachgewiesen wurde. Die Therapie sieht die empfohlene Dosis von 20 µg an Tag 1, 30 µg an Tag 8, 68 µg an Tag 15 und danach 68 µg einmal wöchentlich vor. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Tebentafusp fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt [8].

Die vorliegenden Studien 102 und 202 rekrutierten erwachsene HLA-A*02:01 positive Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Ein Einschlusskriterium lautete ein histologisch- oder zytologisch bestätigtes metastatisches uveales Melanom (Stadium IV). Studie 202 umfasste ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten im metastasierten Stadium und Studie 102 ausschließlich vorbehandelte Patienten im metastasierten Stadium. Die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit inoperablen und jedoch nicht metastasierten uvealem Melanom wurden in den vorliegenden Studien nicht identifiziert. Zudem wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1 im Screening in die Studie eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium sowie weitere auf den Gesundheitszustand abzielende Ausschlusskriterien (adäquate Herz-, Nieren-, Lungen-, Leberfunktion) führen zu dem in klinischen Studien üblichen Effekt einer tendenziell fitteren Population als der im allgemeinen Versorgungskontext anzutreffenden Patientenpopulation.

Die Behandlung über den initialen Progress nach RECIST v1.1 Kriterien hinaus war in beiden Studien möglich, wenn gewisse Kriterien erfüllt waren. Die laut Fachinformation fortgesetzte Behandlung, solange ein klinischer Vorteil gegeben ist und keine unzumutbare Toxizität auftritt wird hiermit entsprochen.

Es konnten keine Kriterien für die Auswahl der drei im Vergleichs-Arm verabreichten Arzneimittel (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Darcabazin) identifiziert werden. Es handelt sich um Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkmechanismen. Dabei handelt es sich bei Pembrolizumab und Ipilimumab um Immuncheckpointinhibitoren und bei Darcabazin um ein Chemotherapeutikum. Die Dosierung von Darcabazin und Pembrolizumab erfolgte jedoch nicht durchgehend Fachinformationskonform wie für die Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms indiziert [10,11].

An beiden Studien waren auch Studienzentren in Deutschland beteiligt. Der Anteil der Patienten aus Deutschland beträgt in der Studie 202 etwa 15 % und in der Studie 102 8 %. Der Großteil der Patientinnen und Patienten wurde mit 31 % und 60 % in Studienzentren der USA behandelt. Der protektive Effekt pigmentierter Haut führt zu einer höheren Inzidenz des uveal Melanoms bei heller Haut und Augenfarbe. Die Ergebnisse erscheinen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar zu sein.

Die Baselinecharakteristika waren weitestgehend ausbalanciert zwischen den Behandlungsarmen. Anzumerken ist der etwas 9 % höhere Anteil der Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 im Tebentafusp-Arm und ein um ca. 5 % niedriger Anteil von Patienten mit einem ECOG-PS von 1 sowie ein ca. 3 % niedriger Anteil von Personen mit fehlenden Werten im Tebentafusp-Arm. Da die Krankheitsdauer seit Metastasenbildung für die Studie 202 nicht berichtet ist kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit ein

möglicherweise geringeres Basisrisiko einer schlechteren Prognose/ eines schlechteren Verlaufs der Erkrankung in der Tebentafusp-Gruppe bestand.

In der einarmigen Studie 102 entsprach das mediane Alter mit 61 Jahren dem in der Literatur berichteten. Die mittlere Krankheitsdauer ist für die Studie 102 mit 4,4 (0,6; 28,5) Jahren berichtet. Die Zeit seit auftreten von Metastasen wird mit 0,94 (0,1; 12,3) Jahren angegeben.

Die uvealen Tumore entstehen zum überwiegenden Anteil aus der Aderhaut, zu (4%), aus der Iris und zu 6 % aus dem Ziliarkörper[12]. In der Studie 202 entspricht der Anteil ausgehend von der Aderhaut ebenfalls dem überwiegendem Anteil. Die Ursprungsort des uvealen Melanoms wird für die Studie 102 nicht berichtet.

4.2 Design und Methodik der Studien

Bei Studie 202 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp im Vergleich zu Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab bei erwachsenen HLA-A*02:01 positiven Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem uvealem Melanom. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für das Merkmal LDH im Verhältnis 2:1. Primärer Endpunkt war die Untersuchung des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Studienarmen.

Der Stratifizierungswert LDH fehlte bei 18 Personen im Tebentafusp-Arm und 9 Personen im Vergleichs-Arm. Die Zuordnung zu den Randomisierungsstrata ist hier unklar jedoch ist der Anteil fehlender Werte in beiden Gruppen mit 7 % gleich hoch.

Die vorgelegten Ergebnisse entstammen geplanten Interimsanalysen vom 13.4.2021 mit einem Datenschnitt vom 13.10.2020 für Studie 202 (Beobachtung von 60 % der Todesfälle entspricht 150 Ereignissen) und für Studie 102 vom 08.02.2021 mit einem Datenschnitt vom 20.03.2020. Der durch die EMA geforderte Datenschnitt vom 12. August 2021 liegt für die Erstellung der Nutzenbewertung nicht eingereicht. Laut der Eintragung im Studienregistereintrag bei clinicaltrials.gov wird das Studienende im März 2023 erwartet.

Die Abbrüche der Einnahme der Studienmedikation liegen in der Studie 202 im Vergleichsarm mit 79 % leicht über den des Tebentafusp-Arms mit 68 %. Hierbei ist der häufigste Grund für einen Abbruch die Progression. UE, als Grund für den Abbruch der Studienmedikation war mit 2 % im Tebentafusp-Arm und 4 % Vergleichs-Arm gering. Da ein Studienabbruch im Vergleichsarm bei 8 % durch die Beendigung der 4 Dosen Ipilimumab gezählt wurde liegt insgesamt kein Hinweis auf Unterschiede in den Abbruchgründen vor. Insgesamt brachen mehr Patienten die Studie ab, die im Vergleichs-Arm therapiert wurden (55 % vs. 38 %). Der Häufigste Grund für den Abbruch der Studie war dabei der Tod (50 % im Vergleichs-Arm und 35 % im Tebentafusp-Arm).

Auch in der Studie 102 wurde die Studienmedikation in 84 % der Studienteilnehmer im Verlauf der Studie abgebrochen, zu 70 % aufgrund einer Progression. Die Studie brachen 58 % der Studienteilnehmenden ab davon die überwiegende Mehrheit (54 % der FAS-Population) bedingt durch Tod.

Die Therapie von Tebentafusp wurde wöchentlich und die des Vergleichsarm alle 3 Wochen durchgeführt. Für Tebentafusp entspricht das verabreichte Regime der Fachinformation. Auch wenn Dosisunterbrechungen und -reduktionen nur im Zusammenhang mit UE berichtet werden und Angaben zu Dosiserhöhungen fehlen, spricht die mediane relative Dosisintensität von 100 (95; 100) für ein stabiles Behandlungsregime. Die Dauer der Exposition (Behandlungsdauer) war im Median 163 Tage und im Vergleichs-Arm mit 65 Tagen deutlich

kürzer. Die Behandlung erfolgte bei Pembrolizumab und Darcabazin per Protokoll bis zu einem Progress. Die Behandlung mit Ipilimumab (n=13) erfolgte für 4 Zyklen. Dosisunterbrechungen waren im Tebentafusp-Arm mit 42 % häufig. Im Vergleichs-Arm waren Dosisunterbrechungen nur bei 14 % verzeichnet. Auch hier war die mediane relative Dosisintensität im Median 100 %.

In der Studie 102 war die Dauer der Exposition im Median 169 Tage. Unterbrechungen waren bei 34 % und Reduktionen bei 11% angegeben. Die in dieser Studie angegebene Dosisintensität im Median von 62,2 (20;67,3) zeigt, dass die Maximaldosis von 68 µg nicht erreicht wurde. Die klinische Relevanz dessen kann nicht abschließend beurteilt werden.

Die höheren Anteile der verabreichten Begleitmedikationen (siehe Tabelle 19) im Tebenetafusp-Arm lassen sich vor dem Hintergrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten nicht beurteilen.

Die statistische Analyse wurde im SAP geplant. Es bestehen Unklarheiten zur Finalisierung des SAP vor erster Kenntnis der Daten in den Studienarmen (siehe Kapitel 2.4). Ein verzerrender Einfluss wird jedoch nicht angenommen.

Das Verzerrungspotential der Studie 202 wird bedingt durch das offene Studiendesign insgesamt als hoch bewertet. Es ist zu berücksichtigen, dass 97 % der randomisierten Studienteilnehmenden im Tebentafusp-Arm die erste Dosis der Studienmedikation erhielten, hingegen waren es nur 88 % im Vergleichs-Arm.

Das Verzerrungspotential der Studie 102 wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

4.3 Mortalität

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie 202. Es verstarben bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse 150 der 378 Studienteilnehmenden. Die übrigen zensierten Patienten waren größtenteils zum Datenschnitt noch lebend. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tebentafusp mit einem medianen Überleben von 21,7 [18,6; 28,6] Monaten im Tebentafusp-Arm gegenüber 16,0 [9,7; 18,4] Monaten im Vergleichs-Arm mit einem signifikanten ($p < 0,0001$) HR von 0,51 [0,37; 0,71]. Das Verzerrungspotential der Studie 202 für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Eine Subgruppenanalyse des Endpunktes Gesamtüberleben zeigten eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Stratifizierungsmerkmal LDH ($p = 0,04$). Die Effekte waren jedoch gleichgerichtet, wobei die Gruppe mit $LDH \leq ULN$ stärker von der Therapie mit Tebentafusp profitierte und in beiden Armen ein deutlich längeres Gesamtüberleben zeigte (HR = 0,35 (95%-KI: [0,21; 0,60])); $p = <0,001$) vs. (HR = 0,70 (95%-KI: [0,46; 1,09])); $p = 0,105$). Für die Subgruppe mit $LDH > ULN$ demgegenüber zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Es ist anzumerken, dass das mediane Überleben in der Gruppe mit einem $LDH > ULN$ in beiden Behandlungsgruppen deutlich verkürzt ist und der Effektschätzer auf einen gleichgerichteten Effekt hindeutet (0,70 [0,46; 1,09]). Aussagen zu Effekten in dieser Subgruppen bei anderen patientenrelevanten Endpunkten können nicht getroffen werden, da keine Subgruppenanalysen der Sicherheit in den vorgelegten Unterlagen identifiziert werden konnten und für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte keine verwertbaren Daten vorlagen.

In der Studie 102 waren zum Datenschnitt 69 der 126 Studienteilnehmenden verstorben. Der pU macht keine Angaben über die Gründe der Zensierungen der übrigen Studienteilnehmenden. Das mediane Überleben beträgt 16,8 [12,9; 21,3] Monate. Aufgrund

der fehlenden Kontrollgruppe kann der Effekt von Tebentafusp auf das Gesamtüberleben in vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit uvealem metastatiertem Melanom nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Zur Bewertung der Wirksamkeit in der Kategorie „Morbidität“ wurden die Endpunkte Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) und Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) herangezogen. Ergebnisse aus den Messinstrumenten EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 der Studie 202 konnten aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten nicht herangezogen werden.

In Studie 102 wurden die Messinstrumente erst mit Amendment 6 (Protokollversion 7) eingeführt. Die Rücklaufquote lag nach eigenen Berechnungen bereits zur ersten Erhebung nach Baseline bei 52 %.

Der Einfluss von Tebentafusp auf die Morbidität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Die Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben durch den EORTC-QLQ-C30 können ebenso wie bei der Morbidität aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten nicht herangezogen werden. Daher kann der Einfluss von Tebentafusp auf die Lebensqualität anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit von Tebentafusp beziehen sich auf behandlungsassoziierte UEs (TEAEs), die in Studie 202 definiert waren als Ereignisse, die nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn der nachfolgenden anti-Tumortherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, begannen. Erfasst werden UE kontinuierlich jedoch erfolgten die Abfragen mit Verabreichung der Studienmedikation und somit häufiger im Tebentafusp-Arm, da Tebentafusp wöchentlich und die Vergleichstherapie alle 3 Wochen verabreicht wurde. Desweiteren ist bei der Interpretation der Daten zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase zu einer verkürzten Erhebung führen kann.

Die Sicherheitsnachbeobachtungszeit der UE in der Studie 102 wurden mit Amendment 7 vom 26.11.2018 von 30 auf 90 Tage erhöht. Es ist unklar, wie viele Patienten kürzer nachbeobachtet wurden.

Der pU legt keine adäquaten Effektschätzer für die Bewertung der Sicherheit vor. Aufgrund der unterschiedlichen Expositions- bzw. Beobachtungsdauer sind die Inzidenzraten voraussichtlich hochverzerrt. Die vom pU vorgelegte Expositionszeit adjustierte Inzidenzraten (EAIR) pro 100 Personenjahre werden aufgrund ihrer Limitationen (Vgl. Kap 3.5 Unerwünschte Ereignisse) nicht zusätzlich dargestellt. Wünschenswert wären für eine adäquate Bewertung der Sicherheit in diesem Fall Ereigniszeitanalysen, die jedoch nicht vorgelegt wurden.

Im Sicherheitsbericht des EPAR werden folgende Schlussfolgerungen gezogen:

- Das Sicherheitsprofil von Tebentafusp unterscheidet sich aufgrund seiner Wirkungsweise grundlegend von dem der Immun-Checkpoint-Inhibitoren oder der Chemotherapie, wie im Vergleichs-Arm eingesetzt wurden. Dies spiegelt sich in den Unterschieden zwischen den häufigsten Nebenwirkungen in der Studie 202 wider (Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, trockene Haut, Kopfschmerzen und Erbrechen). Auch die Häufigkeit von SUEs war bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten deutlich höher als in der Kontrollgruppe.
- Trotz der ausgeprägteren Toxizität von Tebentafusp führte dies nicht zu einer hohen Rate von Dosisreduzierungen oder zu Abbruch der Behandlung (3,3 %) und insgesamt kann die Toxizität von Tebentafusp akzeptiert werden, da sie beherrschbar ist.
- Die Daten zeigen, dass die numerisch niedrigere Anzahl von Zyklen, die im Vergleichs-Arm beobachtet wurde, nicht nur auf die Ipilimumab-Gruppe zurückzuführen ist.
- Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und akute Hauttoxizität sind sehr häufige unerwünschte Wirkungen nach einer Behandlung mit Tebentafusp. Es wurden jedoch nur wenige Fälle von Grad 4 beobachtet. Es wurden keine Ereignisse des Grades 5 beobachtet.
- In den vorgelegten Analysen wurden keine spezifischen Subgruppengruppen oder intrinsische/extrinsische Faktoren als besonders interessant im Hinblick auf die Entwicklung von CRS, akuter Hauttoxizität oder Hepatotoxizität benannt.

Eine Bewertung der Sicherheit von Tebetafusp ist aufgrund der fehlenden adäquaten Effektschätzung innerhalb der Studie 202 und der fehlenden Kontrollgruppe innerhalb der Studie 102 nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tebentafusp ist zugelassen als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom [8]. Die Nutzenbewertung von Tebentafusp basiert auf den zulassungsbegründenden Studien IMCgp100-202 (202) und IMCgp100-102 (102). Es handelt sich bei der Studie 202 um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp im Vergleich zu Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab bei mittels genetischer Testung nachgewiesener HLA-A*02:01 positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem uvealem Melanom. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für das Merkmal LDH im Verhältnis 2:1. Bei der Studie 102 handelt es sich um eine einarmige multizentrische Phase1/2-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp bei zuvor behandelten HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit mUM. Für die NB wird nur die Phase 2 Expansionskohorte dargestellt.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 202 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst, Es wird dargestellt, ob unter Tebentafusp ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw, ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw, kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 102 werden in der Tabelle 37 dargestellt.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2,3 bis 2,5 und 3,2 bis 3,5 der Nutzenbewertung,

Tabelle 36: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 202

Studie 202 Darstellung der Ergebnisse	Tebentafusp N = 252		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 126		Tebentafusp vs, Vergleichsthe- rapie nach Wahl des Arztes	Effekt
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95%- KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95%- KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)		
Mortalität						
Gesamtüberle- ben ³⁾⁴⁾	252	21,7 [18,6; 28,6]	126	16,0 [9,7; 18,4]	0,51 [0,37; 0,71] < 0,0001	$\uparrow\uparrow$
Morbidität						
Allgemeiner Gesundheitszu		Keine verwertbaren Daten ⁵⁾				-

Studie 202 Darstellung der Ergebnisse	Tebentafusp N = 252		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes N = 126		Tebentafusp vs, Vergleichsthe- rapie nach Wahl des Arztes	Effekt
stand (EQ-5D-5L VAS)						
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)					Keine verwertbaren Daten ⁵⁾	-
Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)					Keine verwertbaren Daten ⁵⁾	-
Sicherheit, n (%)						
UE CTCAE-Grad ≥ 3	245 ⁶⁾	133 (54,3)	111 ⁶⁾	40 (36,0)	_ ⁷⁾	n. b.
SUE	245 ⁶⁾	69 (28,2)	111 ⁶⁾	26 (23,4)	_ ⁷⁾	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studie/Studienmedikation führte	245 ⁶⁾	8 (3,3).	111 ⁶⁾	7 (6,3)	_ ⁷⁾	n. b.

¹⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach LDH

²⁾ p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

³⁾ Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf den über die gesamte Studiendauer (ITT-Population) erhobenen Daten zum Überlebensstatus.

⁴⁾ Es lag eine statistisch signifikante Interaktion für das Subgruppenmerkmal LDH vor (siehe Abschnitt 3.2)

⁵⁾ Die Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquote (bezogen auf die ITT-Population) bereits zu Baseline im Vergleichs-Arm unter 70 % lag (siehe Kapitel 3.3). Zudem war der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mit ≥ 15 % sehr groß.

⁶⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt.

⁷⁾ Aufgrund der Unterschiede in den Behandlungsdauer (163 vs. 65 Tage) und der fehlenden Berücksichtigung werden die Effektschätzer in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; HR: Hazard Ratio; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis;

Tabelle 37: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 102

Studie 102 Darstellung der Ergebnisse		Tebentafusp N = 127
Mortalität	<i>N</i>	<i>Medianes Überleben (Monate) [95%-KI]¹⁾</i>
Gesamtüberleben	127	16,8 [12,9; 21,3]
Morbidität		
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)		<i>Keine verwertbaren Daten²⁾</i>
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)		<i>Keine verwertbaren Daten²⁾</i>
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		<i>Keine verwertbaren Daten²⁾</i>
Sicherheit n (%)		
UE CTCAE-Grad ≥ 3	127	75 (59,1)
SUE	127	42 (33,1)
UE, das zum Abbruch der Studie/Studienmedikation führte	127	9 (7,1)

¹⁾ Kaplan-Meier-Methode

²⁾ Die Rücklaufquote lag bereits zu Baseline oder spätestens zur ersten Erhebung nach Baseline unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht in der Nutzendewertung berücksichtigt werden können.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis;

Referenzen

1. **Bender R, Beckmann L.** Limitations of the incidence density ratio as approximation of the hazard ratio. *Trials* 2019;20(1):485.
2. **Brookmeyer R, Crowley J.** A confidence interval for the median survival time. *Biometrics* 1982;38(1):29-41.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Kimmtrak: European public assessment report EMEA/H/C/004929/0000 [online]. 24.02.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al.** EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3. Edition [online]. Brüssel (BEL): European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC); 2001. [Zugriff: 14.07.2022]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
5. **Immunocore.** A phase 1/2 open-label, multi-center study of the safety and efficacy of IMCgp100 using the intra-patient escalation dosing regimen in patients with advanced uveal melanoma; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
6. **Immunocore.** A phase II randomized, open-label, multi-center study of the safety and efficacy of IMCgp100 compared with investigator's choice in HLA-A*0201 positive patients with previously untreated advanced uveal melanoma (IMCgp100-202); clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
7. **Immunocore Ireland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Tebentafusp (Kimmtrak®) Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 16.12.2021.
8. **Immunocore Ireland.** Kimmtrak 100 Mikrogramm/0,5 ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2022. Berlin. [Zugriff: 29.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. **Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al.** ASTCT Consensus Grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625-638.
10. **Medac.** Detimedac 100 mg, 200 mg, 500 mg, 1000 mg; Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung [online]. 07.2020. Berlin. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. **MSD Sharp & Dohme.** Keytruda 25 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2022. Berlin. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. **Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al.** Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol 2009;127(8):989-998.