

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tebentafusp (KIMMTRAK)*

Immunocore Ireland Ltd.

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Struktur von Tebentafusp, modifizierte Darstellung nach Oates et al. (2015) ....	7
Abbildung 2: Struktur von ImmTAC-Molekülen, eigene Darstellung nach Damato et al. (2019) .....	8
Abbildung 3: ImmTAC – Wirkmechanismus, modifizierte Darstellung nach Oates et al. (2015) .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bindung $T_{1/2}$	Terminale Bindungshalbwertszeit
BiTEs	<i>Bispecific T-cell engagers</i> (Bispezifische Antikörper)
CD	Differenzierungscluster
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gp	Glykoprotein
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
ImmTAC	<i>Immune-Mobilising Monoclonal T-cell receptors Against Cancer</i>
$K_d$	Dissoziationskonstante
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Haupthistokompatibilitätskomplex)
nM	Nanomolar
pHLA	Peptid-Humanleukozyten-Antigen-Komplex
pM	Pikomolar
PZN	Pharmazentralnummer
scFv	<i>Single-chain variable fragment</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	<i>T-cell receptor</i> (T-Zell-Rezeptor)
TILs	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
VerfO	Verfahrensordnung

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tebentafusp</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>KIMMTRAK</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX75</b>

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

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

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

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

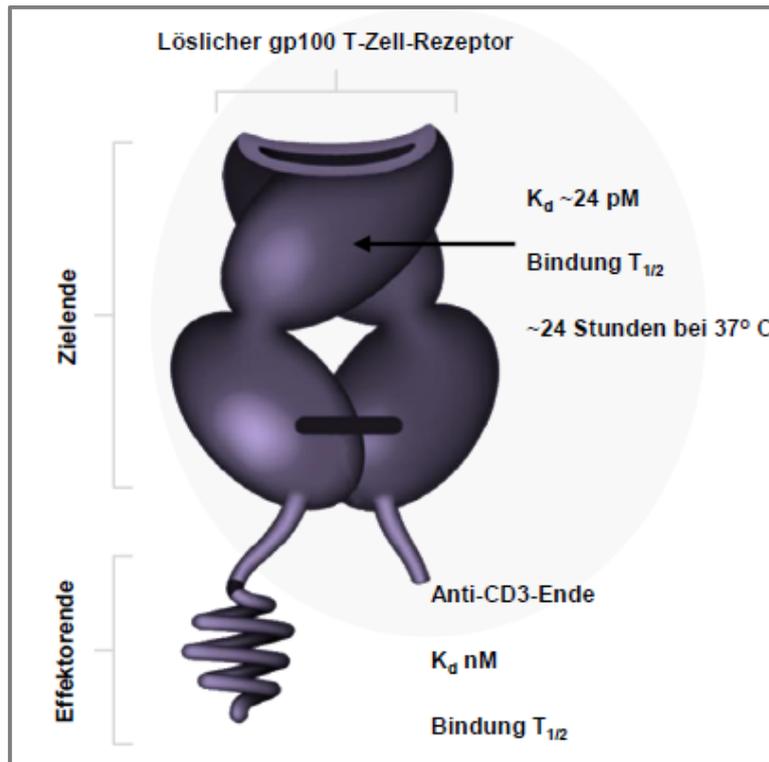
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tebentafusp ist das erste bispezifische Protein einer neuen Immuntherapie-Wirkstoffklasse namens ImmTAC (engl. *Immune-Mobilising Monoclonal T-cell receptors Against Cancer*), welches einen neuartigen Wirkmechanismus aufweist (Damato et al., 2019). ImmTAC-Moleküle binden an Zellen, die ein peptidisches Arzneimittelziel exprimieren, das auf der Oberfläche von Proteinen der Klasse der humanen Leukozyten-Antigene (HLA) präsentiert wird, die Teil des natürlichen Immunsystems sind. ImmTACs binden an den Peptid-HLA (pHLA) -Komplex und rekrutieren auf diese Weise T-Zellen zur Lyse der Zielzellen (Oates et al., 2015).

ImmTACs sind biologische Arzneimittel, die sich von antikörperbasierten Biologika unterscheiden. So unterscheiden sie sich deutlich von Checkpoint-Inhibitoren, die für solide Tumore zugelassen sind, und von bifunktionalen Antikörpern wie BiTEs (engl. *bispecific T-cell engagers*).

#### Struktur und Wirkmechanismus von ImmTACs

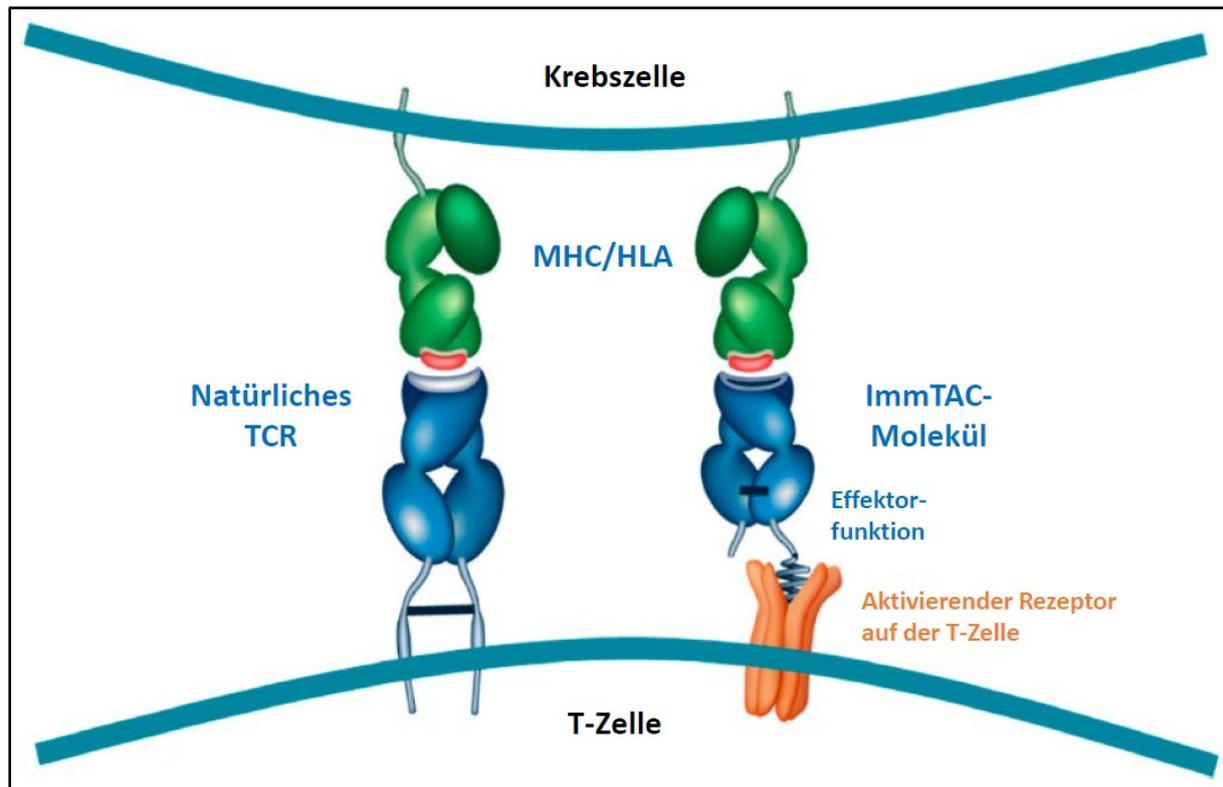
Ein ImmTAC besteht aus einem löslichen, hochaffinen T-Zell-Rezeptor (engl. *T-cell receptor*, TCR), welcher an einen Anti-CD3 (engl. *cluster of differentiation 3*) -Cluster (einkettiges variables Fragment [engl. *single-chain variable fragment*, scFv]) gekoppelt ist (siehe Abbildung 1). Die Zielzellen (Krebszellen) werden über den TCR erkannt und T-Zellen über die Anti-CD3-Effektor-Domäne rekrutiert. Die hieraus resultierende enge Bindung zwischen Tumor- und T-Zelle führt zur Lyse der Tumorzelle.



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

Abbildung 1: Struktur von Tebentafusp, modifizierte Darstellung nach Oates et al. (2015)

Das ImmTAC-Gerüst wurde entwickelt, um die immunologische Synapse zu imitieren, die sich aus der Bindung nativer TCRs an pHLA-Komplexe bildet (siehe Abbildung 2). Die anschließende Zytokinfreisetzung aus den gebundenen T-Zellen stimuliert die lokale Anti-Tumor-Immunantwort weiter.



ImmTAC-Moleküle imitieren die natürliche Immunsynapse, die durch die Interaktion eines T-Zell-Rezeptors (TCR) mit einem Peptid-Humanleukozyten-Antigen-Komplex (pHLA) gebildet wird. Die Anti-CD3-Effektor-Funktion zieht CD3-Rezeptoren (Aktivierungsrezeptor) auf T-Zell-Oberflächen an und bindet sie, wodurch die T-Zell-vermittelte Lyse von Krebszellen ausgelöst wird.

HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ImmTAC: Immune-Mobilising Monoclonal T-cell receptors Against Cancer; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor

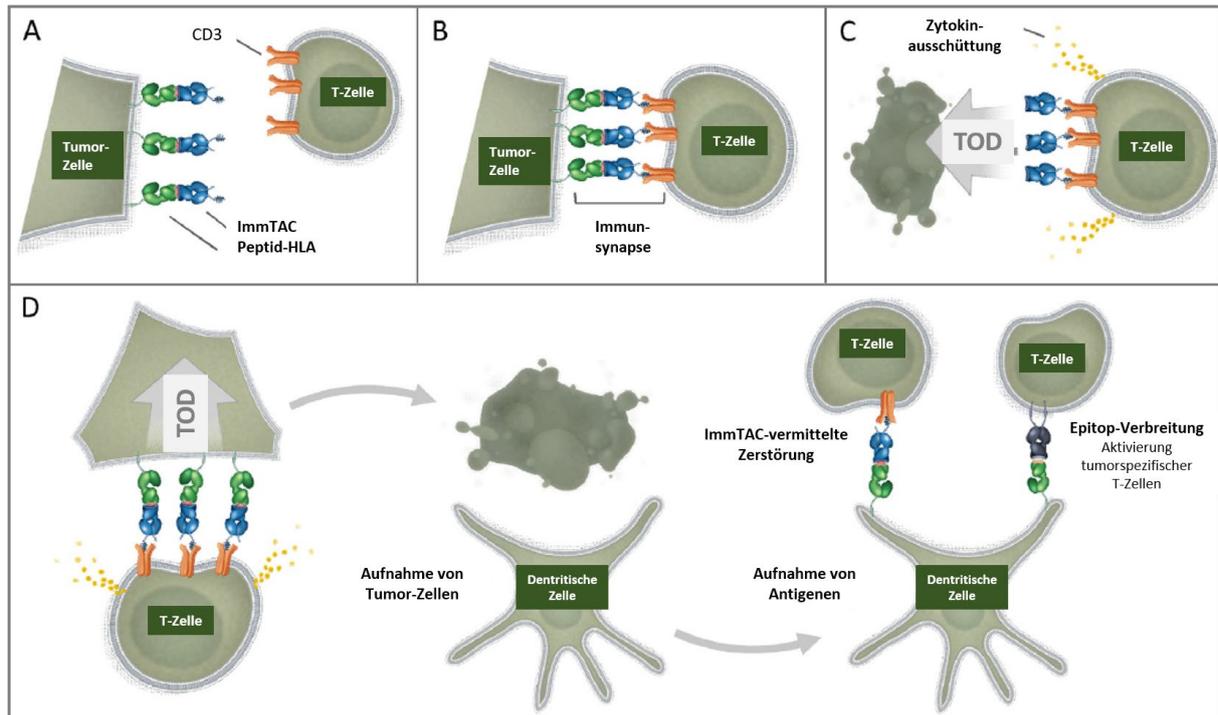
Abbildung 2: Struktur von ImmTAC-Molekülen, eigene Darstellung nach Damato et al. (2019)

Peptidantigene, die von HLA präsentiert werden, repräsentieren etwa 90 % des Proteoms und bieten ImmTAC-Molekülen eine große Bandbreite an potenziellen Zielen (Souza et al., 2012). Die Anti-CD3-Domäne ermöglicht es ImmTAC-Molekülen, T-Zellen zu rekrutieren, die normalerweise nicht spezifisch für Krebszellen sind. Durch diese Umlenkung der T-Zellen können ImmTAC-Moleküle die Unwirksamkeit der antikörperbasierten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) wie Pembrolizumab und Ipilimumab überwinden, da sie im Gegensatz zu ICIs nicht auf das Vorhandensein krebsspezifischer T-Zellen angewiesen sind, um die Lyse von Krebszellen auszulösen (Oates et al., 2015).

### **Wirkmechanismus von Tebentafusp**

Die TCR-Ziel-Domäne von Tebentafusp erkennt spezifisch das Peptid der Aminosäuren 280-288 des Melanozytenlinien-spezifischen Antigens gp100 Glykoprotein (gp)100 von Melanin-produzierenden Zellen (d. h. Melanozyten und Melanomzellen), wenn es von der spezifischen HLA-Variante A\*02-01 (Humanes Leukozyten-Antigen-A\*02:01) präsentiert wird; gp100 und der Peptid-HLA-A\*02:01-Komplex werden stark in Melanomen, schwach in normalen Melanozyten und minimal in Nicht-Melanozyten exprimiert (Damato et al., 2019). Somit ist die Wirkung von Tebentafusp von HLA-A\*02:01-Molekülen auf der Tumorzelle abhängig (Oates et al., 2015). Diese HLA-Variante ist bei 48,7 % der deutschen Bevölkerung vorhanden (Allele Frequency Net Database (AFND), 2023).

Nach der Rekrutierung der intratumoralen T-Zellen und der Bildung der Immunsynapse werden Zytokine freigesetzt und die Tumorzelle wird indirekt eliminiert. Nach der anfänglichen Abtötung von Tumorzellen durch ImmTAC-gebundene T-Zellen werden freigesetzte Antigene von dendritischen Zellen aufgenommen, um sie anderen T-Zellen außerhalb des Tumors zu präsentieren, was zu einer Verstärkung der anfänglichen Anti-Tumor-Reaktion durch Expansion und Aktivierung weiterer tumorspezifischer T-Zellen führt (siehe Abbildung 3) (Oates et al., 2015). Tebentafusp vermittelt somit die Abtötung von Tumorzellen durch bereits im Tumor vorhandene T-Zellen, tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) und zirkulierende polyklonale T-Zellen aus der Blutversorgung des Tumors, unabhängig davon, wie diese T-Zelle geprimert wird (Nathan et al., 2021). Der momentane Stand der Forschung hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp weist auf eine einzigartige Behandlungsmethode hin (European Medicines Agency (EMA), 2023).



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

CD3: Differenzierungscluster 3; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ImmTAC: Immune-Mobilising Monoclonal T-cell receptors Against Cancer

Abbildung 3: ImmTAC – Wirkmechanismus, modifizierte Darstellung nach Oates et al. (2015)

Das (metastasierte) uveale Melanom eignet sich aus den folgenden Gründen besonders gut zur Behandlung durch die immunvermittelte Antitumoraktivität von Tebentafusp:

- (i) Es gibt nur wenige T-Zellen und ein minimales Infiltrat von Immunzellen innerhalb des Tumors (d. h. es handelt sich um einen immunologisch betrachtet "kalten Tumor") (Rothermel et al., 2016, Jager et al., 2020).
- (ii) Das mit HLA-A\*02:01 komplexierte gp100-Peptid wird in hohem Maße und stabil sowie homogen auf der Oberfläche von Uvealmelanomzellen exprimiert (Rothermel et al., 2016), teilweise aufgrund der geringen Tumormutationslast (Royer-Bertrand et al., 2016).

Die oben genannten Faktoren stehen in starkem Gegensatz zum kutanen Melanom, das ein hohes Immuzellinfiltrat und eine hohe intratumorale Pigmentierung (gp100) und

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mutationsheterogenität aufweist (Grzywa et al., 2017), die mit einer hohen Tumorlast einhergehen und erklären, warum die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab und Ipilimumab) beim kutanen Melanom wirksam sind (Yarchoan et al., 2017), nicht aber beim uvealen Melanom.

So nutzt der einzigartige Wirkmechanismus von Tebentafusp die besondere Biologie des uvealen Melanoms und adressiert den hohen ungedeckten Bedarf (d. h. keine wirksamen Behandlungen) beim metastasierten uvealen Melanom.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

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

Tebentafusp wurde am 21. Januar 2021 der Orphan Drug-Status für die Indikation uveales Melanom erteilt (European Medicines Agency (EMA), 2021). Das Arzneimittel wurde am 01. April 2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (engl. *European Medicines Agency*, EMA) in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: „Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom“ (Europäische Kommission, 2022).

Tebentafusp ist seit dem 01. Mai 2022 in Deutschland kommerziell verfügbar. Am 20. Oktober 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Tebentafusp als Orphan Drug einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt, da diese Therapie das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten signifikant verlängert (Gemeinsamer

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Dies wurde in einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt (IMCgp100-202 Studie, NCT03070392) im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) nachgewiesen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b) welche der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratung mit dem G-BA vom 11. Oktober 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-207) entspricht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Der hohe ungedeckte Bedarf einer wirksamen Behandlung des metastasierten uvealen Melanoms spiegelt sich in der Akzeptanz und der starken Nachfrage von Ärzten und Patienten nach Tebentafusp seit der Markteinführung in Deutschland am 01. Mai 2022 wider. Der Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten übersteigt inzwischen die Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Arzneimittel mit seltenen Leiden von 30 Millionen Euro (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c). Der pharmazeutische Unternehmer reicht daher Nachweise gemäß 5. Kap. § 5 Abs. 1 bis 6 G-BA Verfahrensordnung (VerfO) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a) in Form des aktualisierten Nutzendossiers ein.

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

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation über Tebentafusp entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023), welche im Folgenden zusammengefasst werden.

Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Tebentafusp wurden aus 2 klinischen Studien für Tebentafusp „als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom“ wie folgt vorgelegt:

- (i) Studie IMCgp100-202 (NCT03070392): Zuvor unbehandeltes metastasiertes uveales Melanom.
- (ii) Studie IMCgp100-102 (NCT02570308): Zuvor behandeltes metastasiertes uveales Melanom.

Bei der Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, an der HLA-A\*02:01-positive Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom teilnahmen. Insgesamt wurden 378 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert: 252 Patienten wurden mit Tebentafusp und 126 Patienten mit einer durch den Prüfarzt ausgewählten Therapie behandelt (Pembrolizumab: 82 %; Ipilimumab: 12 %; oder Dacarbazin: 6 %). Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre (Spanne 23 bis 92 Jahre); 49,5 % der Patienten waren  $\geq$  65 Jahre alt, 87 % waren weiß, 50 % waren weiblich. Der ECOG-Performance-Status zu Beginn der Studie betrug 0 (72 %), 1 (20,4 %) oder 2 (0,3 %), 36 % hatten einen erhöhten LDH-Wert,

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

95 % hatten Lebermetastasen. Die Studienpopulation sowie Studiendesign und -durchführung waren auf die Behandlung von Patienten in Deutschland übertragbar.

Die Patienten erhielten entweder Tebentafusp wöchentlich als intravenöse Infusion gemäß dem empfohlenen intraindividuellen Dosierungsschema (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) oder eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Die Patienten konnten mit Tebentafusp, Pembrolizumab oder Ipilimumab über die Krankheitsprogression (radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST, vgl. Queirolo und Spagnolo (2017)) hinaus behandelt werden, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes klinisch stabil waren, einen klinischen Nutzen daraus zogen und keine Anzeichen unzumutbarer Toxizität zeigten. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 2 aufeinanderfolgenden Wochen waren erlaubt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Lactatdehydrogenase (LDH)-Status.

Nach Abschluss der primären Wirksamkeitsanalyse war die Überlebenszeit mit Tebentafusp derjenigen der Vergleichstherapie überlegen (Hazard Ratio, HR 0,51; 95 %-KI: 0,37; 0,94;  $p = 0,0139$ ), basierend auf der vordefinierten Interimsanalyse 1 (150 Todesfälle), die nach 14,1 Monaten Follow-up erreicht wurde. Nach Abschluss der primären Wirksamkeitsanalyse durften Patienten aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Tebentafusp-Behandlung wechseln. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,4 Monaten war das aktualisierte Gesamtüberleben weiterhin zugunsten des Tebentafusp-Arms (HR 0,58 [95 %-KI: 0,44; 0,77]). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 16 Patienten zur Tebentafusp-Behandlung übergegangen. Eine dritte Analyse auf der Grundlage eines 3-Jahres-Follow-up wurde kürzlich veröffentlicht (Hassel et al., 2023). In dieser 3-Jahres-Analyse war der Gesamtüberlebensvorteil weiterhin zugunsten von Tebentafusp (HR 0,68 [95 %-KI: 0,54; 0,87]). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 1, 2 und 3 Jahren noch lebten, betrug bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten 72,3 % (95 %-KI: 66,2; 77,4), 44,8 % (95 %-KI: 38,5; 51,0) bzw. 27,4 % (95 %-KI: 21,8; 33,2) im Vergleich zu 59,6 % (95 %-KI: 50,3; 67,7), 29,8 % (95 %-KI: 21,9; 38,1) bzw. 17,8 % (95 %-KI: 11,4; 25,3) bei den Patienten unter Vergleichstherapie.

Bei der Studie IMCgp100-102 handelte es sich um eine unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie mit 127 Patienten, die entsprechend dem in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden. Die Patienten mussten HLA-A\*02:01-positiv sein. In Frage kamen Patienten, bei denen die Krankheit nach der Behandlung einer metastasierten Erkrankung nach mindestens einer vorherigen Leber- oder systemischen Therapie, einschließlich Immun-Checkpoint-Inhibitoren, fortgeschritten war. Patienten wurden ausgeschlossen beim Vorliegen klinisch signifikanter Herzerkrankungen und bei vorhandenen symptomatischen oder unbehandelten Hirnmetastasen.

Da es keine alternativen Behandlungen mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil für das metastasierte uveale Melanom gibt, ist Tebentafusp in Deutschland die bevorzugte Wahl für HLA-A\*02:01-positive Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (inoperablem oder metastasiertem) uvealem Melanom. Dies wird durch die hohe Nachfrage unterstrichen. Daten zur Nutzenbewertung von Tebentafusp nach G-BA Verfo (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

BA), 2023a) liefert die Studie IMCgp100-202 (NCT03070392). 2 Datensätze aus der Studie IMCgp100-202 werden zur Analyse für die Nutzenbewertung herangezogen und im Modul 4 dargestellt:

- (i) die primäre Wirksamkeitsanalyse (gemäß Protokoll als „Primäranalyse“ bezeichnet)
- (ii) die 3-Jahres-Nachbeobachtung (im Protokoll nicht vorgegeben, als „3-Jahres-Analyse“ bezeichnet).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die in den Abschnitten 2.1 und 2.2 hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp genannten Quellen entstammen den vom pharmazeutischen Unternehmer bereitgestellten Unterlagen und relevanten wissenschaftlichen Publikationen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. ALLELE FREQUENCY NET DATABASE (AFND). 2023. *HLA data sets* [Online]. Available: <http://www.allelefrequencies.net/hla.asp>, [http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp?hla\\_locus\\_type=Classical&hla\\_locus=A&hla\\_allele1=A\\*02%3A01&hla\\_allele2=A\\*02%3A01&hla\\_selection=&hla\\_pop\\_selection=&hla\\_population=&hla\\_country=Germany&hla\\_dataset=&hla\\_region=&hla\\_ethnic=&hla\\_study=&hla\\_order=order\\_1&hla\\_sample\\_size\\_pattern=equal&hla\\_sample\\_size=&hla\\_sample\\_year\\_pattern=equal&hla\\_sample\\_year=&hla\\_level\\_pattern=equal&hla\\_level=&standard=a&hla\\_show=](http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp?hla_locus_type=Classical&hla_locus=A&hla_allele1=A*02%3A01&hla_allele2=A*02%3A01&hla_selection=&hla_pop_selection=&hla_population=&hla_country=Germany&hla_dataset=&hla_region=&hla_ethnic=&hla_study=&hla_order=order_1&hla_sample_size_pattern=equal&hla_sample_size=&hla_sample_year_pattern=equal&hla_sample_year=&hla_level_pattern=equal&hla_level=&standard=a&hla_show=), [Accessed 28.11.2023].
2. DAMATO, B. E., DUKES, J., GOODALL, H. & CARVAJAL, R. D. 2019. Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*, 11.
3. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 1.4.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KIMMTRAK - Tebentafusp" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/dec\\_155304\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/dec_155304_de.pdf) [Accessed 28.11.2023].
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021. *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation January 2021* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2021_en.pdf) [Accessed 28.11.2023].
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 05.10.2023* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 28.11.2023].
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A\*02:01-positiv)* [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20\\_AM-RL-XII\\_Tebentafusp\\_D-768\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768_BAnz.pdf) [Accessed 28.11.2023].
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022b. *Tebentafusp: Beträchtlicher Zusatznutzen für erste spezifische Immuntherapie beim Aderhautmelanom* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/32/> [Accessed 28.11.2023].
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2023a. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht*

im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023 [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO\\_2023-07-20\\_iK\\_2023-11-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf) [Accessed 28.11.2023].

9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-207. Tebentafusp als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten.
10. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023c. Ankündigung der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für den Wirkstoff Tebentafusp (Kimmtrak®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro.
11. GRZYWA, T. M., PASKAL, W. & WLODARSKI, P. K. 2017. Intratumor and Intertumor Heterogeneity in Melanoma. *Transl Oncol*, 10, 956-975.
12. HASSEL, J. C., PIPERNO-NEUMANN, S., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J.-F., SCHLAAK, M., BUTLER, M. O., SULLIVAN, R. J., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., ORLOFF, M., SACCO, J. J., OCHSENREITHER, S., JOSHUA, A. M., GASTAUD, L., CURTI, B., PIULATS, J. M., SALAMA, A. K. S., SHOUSHARI, A. N., DEMIDOV, L., MILHEM, M., CHMIELOWSKI, B., KIM, K. B., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., COLLINS, L., RANADE, K., HOLLAND, C., PFEIFFER, C. & NATHAN, P. 2023. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* [Online]. Available: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304753>.
13. JAGER, M. J., SHIELDS, C. L., CEBULLA, C. M., ABDEL-RAHMAN, M. H., GROSSNIKLAUS, H. E., STERN, M. H., CARVAJAL, R. D., BELFORT, R. N., JIA, R., SHIELDS, J. A. & DAMATO, B. E. 2020. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 24.
14. NATHAN, P., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., PIULATS, J. M., MILHEM, M., SALAMA, A. K. S., CURTI, B., DEMIDOV, L., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., PIPERNO-NEUMANN, S. & INVESTIGATORS, I. M.-. 2021. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 385, 1196-1206.
15. OATES, J., HASSAN, N. J. & JAKOBSEN, B. K. 2015. ImmTACs for targeted cancer therapy: Why, what, how, and which. *Molecular Immunology*, 67, 67-74.
16. QUEIROLO, P. & SPAGNOLO, F. 2017. Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 59, 71-78.
17. ROTHERMEL, L. D., SABESAN, A. C., STEPHENS, D. J., CHANDRAN, S. S., PARIA, B. C., SRIVASTAVA, A. K., SOMERVILLE, R., WUNDERLICH, J. R., LEE, C. C., XI, L., PHAM, T. H., RAFFELD, M., JAILWALA, P., KASOJI, M. & KAMMULA, U. S. 2016. Identification of an Immunogenic Subset of Metastatic Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res*, 22, 2237-49.
18. ROYER-BERTRAND, B., TORSELLO, M., RIMOLDI, D., EL ZAOU, I., CISAROVA, K., PESCHINI-GOBER, R., RAYNAUD, F., ZOGRAFOS, L., SCHALENBOURG, A., SPEISER, D., NICOLAS, M., VALLAT, L., KLEIN, R., LEYVRAZ, S., CIRIELLO, G., RIGGI, N., MOULIN, A. P. & RIVOLTA, C. 2016.

Comprehensive Genetic Landscape of Uveal Melanoma by Whole-Genome Sequencing. *Am J Hum Genet*, 99, 1190-1198.

19. SOUZA, J. E. S. D., GALANTE, P. A. F., ALMEIDA, R. V. B. D., PINHEIRO, J., CUNHA, C. D., OHARA, D. T., OHNO-MACHADO, L., OLD, L. J. & SOUZA, S. J. D. 2012. SurfaceomeDB: a cancer-orientated database for genes encoding cell surface proteins. *Cancer Immunity*, 12, 15.
20. YARCHOAN, M., HOPKINS, A. & JAFFEE, E. M. 2017. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*, 377, 2500-2501.