

Tebentafusp (uveales Melanom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-128

Version: 1.0

Stand: 26.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1731

DOI: 10.60584/A23-128

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tebentafusp (uveales Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.12.2023

Interne Projektnummer

A23-128

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-128>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tebentafusp (uveales Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-128>.

Schlagwörter

Tebentafusp, Uveatumoren, Nutzenbewertung, NCT03070392

Keywords

Tebentafusp, Uveal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03070392

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Anna-Katharina Barnert
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Sabine Ostlender
- Felix Schwarz
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tebentafusp gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.40
I 4.3 Ergebnisse	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.48
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.49
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 6 Literatur	I.56
I Anhang A Suchstrategien.....	I.59
I Anhang B Gesamtraten zu Nebenwirkungen – Datenschnitt Juni 2023	I.60
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.61
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.68
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.75

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tebentafusp	I.7
Tabelle 3: Tebentafusp – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tebentafusp	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.31
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.33
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.34
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.41
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.43
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.50
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.53
Tabelle 18: Tebentafusp – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Datenschnitt Juni 2023) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.60
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.68

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe I.72

Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach
ärztlicher Maßgabe..... I.73

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie
nach ärztlicher Maßgabe I.74

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.61
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: Juni 2023).....	I.61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.62
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.62
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UE; Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.63
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.63
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, CTCAE-Grad ≥ 3); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.64
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)...	I.64
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.65
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.65
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Parästhesie (PT, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.66
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.66
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.67
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020).....	I.67

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Programmed Cell Death 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solide Tumors
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	visuelle Analogskala
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tebentafusp gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tebentafusp im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tebentafusp

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
HLA-A*02:01-positiv erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none">▪ Dacarbazin▪ Ipilimumab▪ Lomustin▪ Nivolumab▪ Pembrolizumab

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.
c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine lokale bzw. zielgerichtete Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (TARE; bzw. selektive interne Radiotherapie [SIRT]), in beiden Studienarmen durchgeführt werden kann, sofern diese bei den Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Diese ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLA: humanes Leukozyten-Antigen

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMCgp100-202 herangezogen.

Die Studie IMCgp100-202 ist eine offene RCT zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab. In die Studie wurden erwachsene HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit gemäß Anwendungsgebiet inoperablem, jedoch nicht metastasiertem uvealem Melanom waren nicht von der Studienpopulation umfasst. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorherige systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium haben. Der Einschluss war auf Patientinnen und Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status(ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt.

Insgesamt 378 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Tebentafusp (N = 252) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 126, darunter N = 7 Dacarbazin, N = 16 Ipilimumab und N = 103 Pembrolizumab) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Laktatdehydrogenase-Status (\leq Upper-Limit-of-Normal[ULN] [250 U/l] vs. $>$ ULN [250 U/l]).

Die Behandlung mit Tebentafusp erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Die Behandlung mit Dacarbazin (7 Patientinnen und Patienten) erfolgte entgegen der Fachinformation in der Dosierung 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung bei metastasiertem Melanom für dieses 3-wöchige Therapieschema 850 mg/m² KOF. In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird keine Dosierungsempfehlung für Dacarbazin genannt. Es wird jedoch auf Publikationen verwiesen, in denen für eine Dacarbazin-Monotherapie die Dosierung von 1000 mg/m² KOF benannt wird.

Ipilimumab wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation verabreicht.

Im Studienverlauf erfolgte eine Erweiterung der Dosierungsmöglichkeit von Pembrolizumab von zunächst 2 mg/kg Körpergewicht zu Studienbeginn auf eine fixe Dosis von 200 mg (wenn lokal zugelassen). Die fixe Dosierung von 200 mg entspricht der Dosierung für das fortgeschrittene Melanom gemäß aktueller Fachinformation. Es liegen Untersuchungen zur Gleichwertigkeit einer gewichtsadaptierten Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht und fixer 200 mg-Dosierung vor. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 200 mg fixer Dosierung alle 3 Wochen übertragbar sind.

Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Erreichen der maximalen Therapiedauer (4 Zyklen bei Behandlung mit Ipilimumab), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Entscheidung der Ärztin / des Arztes zum Therapieabbruch. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die Pembrolizumab oder Ipilimumab erhielten, konnten nach initialem Progress entsprechend Response-Evaluation-Criteria-In-Solide-Tumors(RECIST) 1.1-Kriterien die Behandlung bis zu einer weiteren Progression unter bestimmten Bedingungen fortführen.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie IMCgp100-202 standen den Studienärztinnen und -ärzten im Vergleichsarm 3 (Dacarbazin, Ipilimumab, Pembrolizumab) der vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Optionen zur Verfügung. Die in der Studie eingesetzte Medikation im Vergleichsarm wird als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Datenschnitte

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben primär der Datenschnitt vom 13.10.2020 herangezogen. Dies ist zum einen durch die Präspezifizierung und zum anderen darin begründet, dass zu diesem Datenschnitt noch kein Behandlungswechsel von Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf eine Therapie mit Tebentafusp im Sinne eines Treatment Switchings erfolgt war. Der Datenschnitt Juni 2023 wird aufgrund seiner längeren Beobachtungsdauer jedoch zusätzlich berücksichtigt.

Für Endpunkte zu Nebenwirkungen wird der Datenschnitt 13.10.2020 vor der Möglichkeit des Behandlungswechsels herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für den Datenschnitt 13.10.2020 als niedrig bewertet. Bis zu diesem Datenschnitt erfolgte kein Wechsel der Behandlung vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp. Nach dieser Primäranalyse und mit Änderung des Protokolls (Version 6 vom 11.06.2021) war ein Wechsel im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp erlaubt. Zum Datenschnitt Juni 2023 hatten 24 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm (19,0 %) eine Folgetherapie mit Tebentafusp erhalten. Aufgrund dieses Behandlungswechsels und

aufgrund der möglichen fehlenden Präspezifizierung des Datenschnitts wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für den Datenschnitt Juni 2023 als hoch bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie bei fehlender Verblindung als hoch bewertet. Bei allen weiteren Endpunkten zu Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher medianer Beobachtungsdauer zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm jeweils als hoch bewertet.

Ergebnisse

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden primär die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 13.10.2020 herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Datenschnitt 13.10.2020 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp bleibt auch zum Datenschnitt Juni 2023 erhalten.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30])

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Die vom pU für den Endpunkt CRS vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse bzw. Symptome sind jedoch über die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) erfasst.

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen (operationalisiert über die Systemorganklasse [SOC] „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Schwere Hautreaktionen

Für den Endpunkt schwere Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, schwere UEs) legt der pU keine Informationen zu Hazard Ratio (inklusive 95 %-Konfidenzintervall) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Immunvermittelte UEs

Der Endpunkt immunvermittelte UEs wurde in der Studie nicht operationalisiert, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen (jeweils SOC, UEs), Kopfschmerzen, Parästhesie (jeweils bevorzugter Begriff [PT], UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Gefäßerkrankungen (jeweils SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen (jeweils SOC, UEs), Kopfschmerzen, Parästhesie (jeweils PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Gefäßerkrankungen (jeweils SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tebentafusp im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasiertem uvealem Melanom sowohl positive als auch

negative Effekte von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Hinzu kommt auf der Seite der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem Ausmaß im Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs). Auf der Seite der negativen Effekte zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowohl in der Gesamtrate der schweren UEs (Ausmaß erheblich) als auch in mehreren spezifischen schweren UEs (Ausmaß beträchtlich oder erheblich) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden. Darüber hinaus zeigen sich für mehrere spezifische UEs in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte bzw. 1 Hinweis auf einen höheren Schaden (alle jeweils von Ausmaß beträchtlich).

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend ergibt sich unter Abwägung der positiven und negativen Effekte für HLA-A*02:01-positiven erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tebentafusp.

Tabelle 3: Tebentafusp – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dacarbazin ▪ Ipilimumab ▪ Lomustin ▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab 	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine lokale bzw. zielgerichtete Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (TARE; bzw. selektive interne Radiotherapie [SIRT]), in beiden Studienarmen durchgeführt werden kann, sofern diese bei den Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Diese ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>d. In die Studie IMCgp100-202 wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem wurden nur HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. auf HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit inoperablem uvealem Melanom übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLA: humanes Leukozyten-Antigen</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tebentafusp im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tebentafusp

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
HLA-A*02:01-positiv erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none">▪ Dacarbazin▪ Ipilimumab▪ Lomustin▪ Nivolumab▪ Pembrolizumab
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine lokale bzw. zielgerichtete Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (TARE; bzw. selektive interne Radiotherapie [SIRT]), in beiden Studienarmen durchgeführt werden kann, sofern diese bei den Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Diese ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLA: humanes Leukozyten-Antigen</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tebentafusp (Stand zum 25.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Tebentafusp (letzte Suche am 25.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tebentafusp (letzte Suche am 25.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tebentafusp (letzte Suche am 25.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tebentafusp (letzte Suche am 18.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde über die RCT IMCgp100-202 hinaus (siehe nachfolgender Abschnitt) keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert im Rahmen der Suche nach weiteren Untersuchungen die 1-armige Studie IMCgp100-102 [2] zu Tebentafusp im vorliegenden Anwendungsgebiet. Er gibt an, die Ergebnisse der Studie als unterstützende Evidenz im Sinne einer transparenten Informationsbasis aufzuführen. Auf eine Vollständigkeitsprüfung der Recherche zu weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da mit der Studie IMCgp100-202 bereits eine vergleichende Studie für die Nutzenbewertung vorliegt.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
IMCgp100-202	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6-8]

a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab
 b. Studie, für die der pU Sponsor war
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMCgp100-202 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. In der Studie wurde Tebentafusp mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab verglichen. Die Studie ist damit ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Tebentafusp für die Patientinnen und Patienten zu treffen, für welche Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

13.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
IMCgp100-202	RCT, offen, parallel	erwachsene HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom <ul style="list-style-type: none"> ohne vorherige systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium ECOG-PS ≤ 1 	Tebentafusp (N = 252) Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c (N = 126) <ul style="list-style-type: none"> Dacarbazin (N = 7) Ipilimumab (N = 16) Pembrolizumab (N = 103) 	Screening: 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^d , nicht akzeptabler Toxizität, im Vergleichsarm: Erreichen der maximalen Therapiedauer (4 Zyklen) (nur Ipilimumab), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Widerruf der Einwilligungserklärung, Entscheidung der Ärztin / des Arztes zum Therapieabbruch Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	58 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweiz, Spanien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 10/2017–laufend <u>Datenschnitte:</u> <ul style="list-style-type: none"> 13.10.2020^f (Primäranalyse für das Gesamtüberleben) 12.08.2021^g (durch die EMA angeforderter Datenschnitt) 04.04.2022^g Juni 2023 (abschließende 3-Jahres-Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben)^h 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>c. In der Studie IMCgp100-202 standen die Therapieoptionen Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab zur Auswahl. Die für die Dossierbewertung geeigneten Therapieoptionen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die Pembrolizumab oder Ipilimumab erhielten, konnten nach initialem Progress entsprechend RECIST 1.1-Kriterien die Behandlung bis zu einer weiteren Progression fortführen, sofern alle folgenden Kriterien erfüllt waren: i) keine Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Progression, ii) keine Verschlechterung des ECOG-PS, iii) keine drohende Gefahr für lebenswichtige Organe / kritische anatomische Stellen, die eine dringende alternative medizinische Intervention erfordert oder bei der die Fortsetzung der Studienmedikation die Einleitung einer solchen Intervention verhindern würde und iv) Fehlen der Kriterien für das Absetzen der Studienmedikation. Bei weiterer Progression gemäß festgelegten Kriterien musste die Behandlung dauerhaft beendet werden.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. ursprünglich geplante 1. Interimsanalyse nach 150 Todesfällen</p> <p>g. nicht präspezifizierter Datenschnitt</p> <p>h. Das exakte Datum liegt nicht vor. Gemäß Hassel 2023 [7] erfolgte der Datenbankschluss für diesen Datenschnitt zum 03.07.2023, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, mindestens 36 Monate beobachtet zu werden; zur weiteren Beschreibung des Datenschnitts siehe Abschnitt I 3.2 (Datenschnitte)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solide Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
IMCgp100-202	Tebentafusp i. v. wöchentlich an Tag 1, 8 und 15 eines 3-wöchigen Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1 Tag 1: 20 µg ▪ Zyklus 1 Tag 8: 30 µg ▪ Zyklus 1 Tag 15: 68 µg ab Zyklus 2: 68 µg	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^{a, b} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dacarbazin: 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus oder ▪ Ipilimumab: 3 mg/kg i. v. für maximal 4 Zyklen an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus oder ▪ Pembrolizumab: an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus <ul style="list-style-type: none"> ▫ 200 mg^c oder ▫ 2 mg/kg (bis maximal 200 mg)^c
	Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion von 68 µg auf 54 µg bzw. weitere Reduktion auf 50 µg bei Toxizität erlaubt^d ▪ Therapieunterbrechung bzw. Abbruch bei Toxizität erlaubt 	Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisreduktion erlaubt ▪ Therapieunterbrechung bzw. Abbruch bei Toxizität erlaubt

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie ▪ regionale, auf die Leber gerichtete Therapie, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Embolisation ▪ größere chirurgische Eingriffe, Strahlentherapie^e, hämatopoetische koloniestimulierende Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF, M-CSF) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ▪ systemische Steroidtherapie oder andere immunsuppressive Therapie bei Studienbeginn <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chirurgische Resektion der oligometastatischen Erkrankung ▪ neoadjuvante oder adjuvante Therapie im kurativen Setting bei lokalisierter Erkrankung <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tebentafusp-Arm: Prämedikation: u. a. Flüssigkeitszufuhr, Paracetamol und Antihistaminika^f ▪ supportive Behandlung, die als notwendig für die Behandlung und Sicherheit der Patientin bzw. des Patienten erachtet wird (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika oder elektrolytische Supplementation) ▪ supportive Behandlung von Knochenmetastasen, inklusive Bisphosphonate und Denosumab ▪ palliative Radiotherapie oder Operation von Tumoren zur Schmerzreduktion. ▪ hämatopoetische koloniestimulierenden Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF, GM-CSF, M-CSF)^g ▪ Antihypertensiva^h ▪ Antikoagulantienⁱ ▪ systemische Steroidtherapie^j ▪ Behandlung akuter allergischer Reaktionen gemäß Leitlinien <p>Nicht erlaubt Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Prüfpräparate ▪ andere Therapien (z. B. Chemotherapien) zur Krebsbehandlung ▪ monoklonale Antikörper^k ▪ immunsuppressive Medikamente^l 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. Patientinnen und Patienten durften nicht mit dem gleichen Medikament behandelt werden, das als adjuvante oder neoadjuvante Behandlung verabreicht wurde. Außerdem durften Patientinnen und Patienten, die Nivolumab als vorherige adjuvante/neoadjuvante Behandlung erhalten hatten, nicht Pembrolizumab als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten. c. zu Studienbeginn (Oktober 2017) war eine Dosis von 2 mg/kg Pembrolizumab vorgesehen. Aufgrund der Änderung in der Zulassung von Pembrolizumab auf eine fixe 200 mg-Dosierung (europäische Zulassung für das Melanom im August 2018) war mit Protokollversion 4 vom 20.12.2018 zusätzlich zu 2 mg/kg auch diese fixe Dosierung von 200 mg (wenn lokal zugelassen) möglich. Darüber hinaus wurde die gewichtsadaptierte Dosierung auf maximal 200 mg beschränkt. Mit Protokollversion 5 vom 31.3.2020 wurde zusätzlich der Wechsel von einer gewichtsbasierten auf eine fixe Dosierung von 200 mg erlaubt. Zur Bewertung siehe nachfolgender Fließtext. d. Patientinnen und Patienten die ≥ 2 Dosisreduktionen benötigten, sollten die Therapie dauerhaft abbrechen; nach einer Dosisreduktion durfte wieder auf die ursprüngliche Dosis erhöht werden, wenn bei den folgenden Dosen keine Toxizität mehr auftrat; 18 Patientinnen und Patienten (7,1 %) im Interventionsarm haben die Dosis reduziert e. mit Ausnahme einer palliativen Strahlentherapie in einem begrenzten Bereich z. B. zur Behandlung von Knochenschmerzen oder einer lokal schmerzhaften Tumormasse f. Flüssigkeitszufuhr aufgrund des Risikos einer Hypotonie, Antihistaminika aufgrund von Hauttoxizitäten, mindestens Paracetamol und Antihistaminika aufgrund von Infusionsreaktionen; bei fehlender Wirkung war die sekundäre Prophylaxe mit Kortikosteroiden erlaubt g. nicht vor Zyklus 2 im Tebentafusp-Arm h. Dosisreduktionen oder Administration erst 24 h vor oder nach Tebentafusp-Gabe in mindestens den ersten 3 Wochen sollten in Betracht gezogen werden. i. solange Patientinnen und Patienten bereits auf stabiler Dosis von Warfarin oder niedermolekularem Heparin waren (> 2 Wochen vor erster Studienmedikation) j. nur unter bestimmten Umständen, bspw. bei der Behandlung von Toxizitäten wie Infusionsreaktionen k. mit Ausnahme von Denosumab, Tocilizumab und SARS-CoV-2-monoklonale Antikörper G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; M-CSF: Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus Type 2	

Die Studie IMCgp100-202 ist eine offene RCT zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab. In die Studie wurden erwachsene HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit gemäß Anwendungsgebiet inoperablem, jedoch nicht metastasiertem uvealem Melanom waren nicht von der Studienpopulation umfasst. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorherige systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium haben. Des Weiteren waren regionale, auf die Leber gerichtete Therapien, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Embolisation als Vorbehandlung nicht erlaubt. Lokale Verfahren zur Behandlung der Lebermetastasen waren während der Studie jedoch nicht

explizit ausgeschlossen. Der Einschluss war auf Patientinnen und Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status(ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt.

Insgesamt 378 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Tebentafusp (N = 252) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 126, darunter N = 7 Dacarbazin, N = 16 Ipilimumab und N = 103 Pembrolizumab) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Laktatdehydrogenase-Status (\leq Upper-Limit-of-Normal[ULN] [250 U/l] vs. $>$ ULN [250 U/l]).

Die Behandlung mit Tebentafusp erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [9]. Entgegen der Fachinformation war eine Dosisreduktion von Tebentafusp von 68 μg auf 54 μg bzw. eine weitere Reduktion auf 50 μg bei Toxizität erlaubt, wobei wieder auf die ursprüngliche Dosis erhöht werden durfte, wenn bei den folgenden Dosen keine Toxizität mehr auftrat. Insgesamt wurde nur bei 18 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (7,1 %) die Dosis reduziert. Die Abweichung von der Fachinformation bleibt aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Dosisreduktion daher ohne Konsequenz.

Die Behandlung mit Dacarbazin (7 Patientinnen und Patienten) erfolgte entgegen der Fachinformation in der Dosierung 1000 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung bei metastasiertem Melanom für dieses 3-wöchige Therapieschema 850 mg/m^2 KOF [10]. In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [11] wird keine Dosierungsempfehlung für Dacarbazin genannt. Es wird jedoch auf Publikationen verwiesen, in denen für eine Dacarbazin-Monotherapie die Dosierung von 1000 mg/m^2 KOF benannt wird [12-14].

Ipilimumab wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation verabreicht [15].

Im Studienverlauf erfolgte eine Erweiterung der Dosierungsmöglichkeit von Pembrolizumab von zunächst 2 mg/kg Körpergewicht zu Studienbeginn auf eine fixe Dosis von 200 mg (wenn lokal zugelassen). Die fixe Dosierung von 200 mg entspricht der Dosierung für das fortgeschrittene Melanom gemäß aktueller Fachinformation [16]. Es liegen Untersuchungen zur Gleichwertigkeit einer gewichtsadaptierten Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht und fixer 200 mg-Dosierung vor [17,18]. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse eines Therapieregimes mit 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen auf ein Therapieregime mit 200 mg fixer Dosierung alle 3 Wochen übertragbar sind.

Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Erreichen der maximalen Therapiedauer (4 Zyklen bei Behandlung mit Ipilimumab), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Entscheidung der Ärztin / des Arztes zum Therapieabbruch. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm

und Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die Pembrolizumab oder Ipilimumab erhielten, konnten nach initialem Progress entsprechend Response-Evaluation-Criteria-In-Solide-Tumors(RECIST) 1.1-Kriterien die Behandlung bis zu einer weiteren Progression unter bestimmten Bedingungen (siehe Tabelle 6) fortführen.

In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp war ab der Protokollversion 6 vom 11.06.2021 erlaubt (siehe Abschnitt Datenschnitte).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab. Gemäß Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). In der Studie IMCgp100-202 standen den Studienärztinnen und -ärzten im Vergleichsarm 3 (Dacarbazin, Ipilimumab, Pembrolizumab) der vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Optionen zur Verfügung. Der pU begründet die Auswahl der Optionen in der Studie damit, aus jeder Wirkstoffklasse einen Vertreter (Programmed-Cell-Death-1[PD-1]-Inhibitor Pembrolizumab, Cytotoxic-T-Lymphocyte-associated-Protein-4[CTLA-4]-Inhibitor Ipilimumab und Alkylanz Dacarbazin) zur Verfügung zu stellen. Dabei geht er davon aus, dass Pembrolizumab und Nivolumab (beide PD-1-Inhibitoren) bzw. Dacarbazin und Lomustin (beide Alkylanzien) austauschbar seien und somit nur jeweils eine dieser Optionen als Option im Vergleichsarm der Studie IMCgp100-202 aufgenommen wurde. Eine deutsche Leitlinie zum uvealen Melanom existiert nicht. In Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sowie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird bei HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom Tebentafusp als Mittel der Wahl genannt [19,20]. Weitere präferierte Therapieoptionen sind die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab sowie eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder Nivolumab. Darüber hinaus wird eine Therapie mit Ipilimumab und Dacarbazin unter bestimmten Umständen aufgeführt [20]. Insgesamt wird die in der Studie eingesetzte Medikation im Vergleichsarm als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Datenschnitte

Im Oktober 2017 wurde der erste Patient bzw. die erste Patientin in die Studie IMCgp100-202 eingeschlossen. Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zu allen Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen zu 2 Datenschnitten vor:

Datenschnitt 13.10.2020

Der Datenschnitt 13.10.2020 ist der prädefinierte Datenschnitt zur Interimsanalyse bei 150 Todesfällen. Da zu diesem Datenschnitt bereits die prädefinierten Kriterien der Wirksamkeitshypothese für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht waren, wurde diese Interimsanalyse zur Primäranalyse. Für diesen Datenschnitt liegt der Studienbericht vor.

Datenschnitt Juni 2023

Der Datenschnitt Juni 2023 ist Grundlage der Publikation Hassel 2023 [7]. Ein exaktes Datum liegt nicht vor, gemäß Hassel 2023 erfolgt der Datenbankschluss am 03.07.2023. Der Datenschnitt erfolgte nachdem alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten mindestens 36 Monate beobachtet zu werden. Der Datenschnitt wird vom pU im Dossier als „abschließende 3-Jahres-Nachbeobachtung“ für das Gesamtüberleben bezeichnet. Das Kriterium einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung zur Durchführung eines Datenschnitts war nicht präspezifiziert. Die finale Analyse sollte präspezifiziert bei 250 Todesfällen erfolgen. Auch die EMA hat die Einreichung der finalen Analyse bei 250 Todesfällen empfohlen [21]. Zum Datenschnitt Juni 2023 sind bereits 291 Todesfälle erfolgt. Insgesamt ist zu vermuten, dass es sich bei dem Datenschnitt um die ursprünglich geplante finale Analyse der Studie (jedoch mit Abweichung von geplanten 250 Todesfällen zu vorliegenden 291 Todesfällen) handelt. Die Daten werden gemäß pU auch bei der EMA eingereicht und ein entsprechendes Addendum zum Studienbericht erarbeitet.

Nach der Primäranalyse und mit Änderung des Protokolls (Version 6 vom 11.06.2021) war ein Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp erlaubt. Ein solcher Behandlungswechsel erfolgte gemäß Angaben des pU bei 16 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms (12,7 %). Gemäß Hassel 2023 [7] haben zum Datenschnitt Juni 2023 insgesamt 24 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm (19,0 %) eine Folgetherapie mit Tebentafusp erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben primär der Datenschnitt vom 13.10.2020 herangezogen. Dies ist zum einen durch die Präspezifizierung und zum anderen darin begründet, dass zu diesem Datenschnitt noch kein Behandlungswechsel von Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf eine Therapie mit Tebentafusp im Sinne eines Treatment Switchings [22] erfolgt war. Der Datenschnitt Juni 2023 wird aufgrund seiner längeren Beobachtungsdauer jedoch zusätzlich berücksichtigt. Dieser Behandlungswechsel und die mögliche fehlende Präspezifizierung wird beim Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für diesen Datenschnitt berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen unabhängig vom Datenschnitt keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1).

Für Endpunkte zu Nebenwirkungen wird der Datenschnitt 13.10.2020 vor der Möglichkeit des Behandlungswechsels herangezogen. Dies ist darin begründet, dass gemäß Studienprotokoll (Version 6) die Erhebung von UEs bei Patientinnen und Patienten mit Behandlungswechsel unterschiedlich zu den Patientinnen und Patienten ohne Behandlungswechsel erfolgte. So sollten bei Patientinnen und Patienten mit Behandlungswechsel auf Tebentafusp in den ersten 2 Zyklen dieser Folgetherapie alle UEs erfasst werden und ab Zyklus 3 nur noch schwere oder klinisch relevante Ereignisse zu außerplanmäßigen Visiten. Dagegen erfolgte bei allen anderen Patientinnen und Patienten nur noch eine außerplanmäßige Erhebung von schweren oder klinisch relevanten Ereignissen. Die Auswirkung der unterschiedlichen Erhebung auf Effektschätzungen nach dieser Protokolländerung ist unklar. Unabhängig davon kamen zum Datenschnitt Juni 2023 nur wenige Ereignisse im Vergleich zum Datenschnitt 13.10.2020 hinzu (zum Vergleich der Gesamtraten der Nebenwirkungen siehe Abschnitt I 4.3 zum Datenschnitt 13.10.2020 sowie I Anhang B zum Datenschnitt Juni 2023).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
IMCgp100-202	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^b)	bis Behandlungsabbruch wegen Progression oder bis Progression im Rahmen einer Progressions-Nachbeobachtungsphase ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^b)	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30 ^b	bis Behandlungsabbruch wegen Progression oder bis Progression im Rahmen einer Progressions-Nachbeobachtungsphase ^c
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anschließenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat ^d
<p>a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die keinen Fragebogen zu Studienbeginn ausgefüllt haben, sollten keinen weiteren Fragebogen erhalten. Nach der Primäranalyse mit Datenschnitt vom 13.10.2020 wurde Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erlaubt auf eine Therapie mit Tebentafusp zu wechseln (siehe Abschnitt I 4.2). Für diese Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem Wechsel keine weitere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte. Für alle anderen Patientinnen und Patienten erfolgte mit Protokollversion 6 vom 11.06.2021 keine weitere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die ihre Behandlung aus anderen Gründen als Progression, Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende abgebrochen haben, traten in eine Nachbeobachtungsphase zur Progression ein („Disease Progression Follow-up period“). Für diese Patientinnen und Patienten wurde der EORTC QLQ-C30 bis zur Progression nachbeobachtet.</p> <p>d. Nach der Primäranalyse mit Datenschnitt vom 13.10.2020 wurde Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erlaubt auf eine Therapie mit Tebentafusp zu wechseln (siehe Abschnitt I 4.2). Gemäß Protokollversion 6 vom 11.06.2021 wurden für diese Patientinnen und Patienten zusätzlich in den ersten 2 Zyklen ihrer Tebentafusp-Folgetherapie alle UEs erhoben (siehe Abschnitt zu Datenschnitten).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten sind für alle Endpunkte außer dem Endpunkt Gesamtüberleben und Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D visuelle Analogskala (VAS), systematisch verkürzt. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage oder bis zum Beginn einer Folgetherapie) erhoben. Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) wurden lediglich bis zum Behandlungsende bzw. zur Progression

erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tebentafusp N = 252	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 126
IMCgp100-202		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (12)	64 (11)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	51 / 49
Abstammung, n (%)		
weiß	222 (88)	107 (85)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	1 (< 1)
nicht berichtet / unbekannt	24 (10) ^b	15 (12) ^b
gemäß den örtlichen Vorschriften nicht zulässig ^c	5 (2)	3 (2)
andere	1 (< 1)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)		
0	192 (76)	85 (68)
1	49 (19)	31 (25)
2	0 (0)	1 (< 1)
fehlend	11 (4)	9 (7)
Ort des ursprünglichen uvealen Melanoms, n (%)		
Iris	3 (1)	5 (4)
Ziliarkörper	25 (10)	13 (10)
Uvea (Choroidea)	193 (77)	93 (74)
unbekannt / fehlend	31 (12) ^b	15 (12) ^b
Krankheitsdauer [Jahre], Median [Min; Max]	2,9 [0,1; 25,1]	2,4 [0,1; 36,1]
größte metastatische Läsion bei Studienbeginn, n (%)		
≤ 3 cm	139 (55)	70 (56)
3,1–8,0 cm	92 (37)	46 (37)
≥ 8,1 cm	21 (8)	10 (8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tebentafusp N = 252	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 126
Stadium der Erstdiagnose, n (%)		
I	48 (19)	14 (11)
II	89 (35)	40 (32)
III	56 (22)	34 (27)
IV	23 (9)	7 (6)
fehlend	36 (14)	31 (25)
Metastasen bei Erstdiagnose, n (%)		
ja	17 (7)	10 (8)
nein	234 (93)	115 (91)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
LDH, n (%)		
≤ ULN (250 U/l)	162 (64)	80 (63)
> ULN (250 U/l)	90 (36)	46 (37)
vorherige Operation bei metastasierter Erkrankung ^d , n (%)	24 (10)	9 (7)
≥ 1 vorherige systemische Krebsmedikation, n (%)	14 (6)	4 (3)
Therapieabbruch, n (%)		
zu Datenschnitt 13.10.2020	172 (68,3) ^e	100 (79,4) ^{b, e}
zu Datenschnitt Juni 2023	232 (92,1) ^{b, f}	111 (88,1) ^{b, f}
Studienabbruch, n (%)		
zu Datenschnitt 13.10.2020	96 (38,1) ^g	69 (54,8) ^{b, g}
zu Datenschnitt Juni 2023	215 (85,3) ^{b, h}	113 (89,7) ^{b, h}
<p>a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. eigene Berechnung c. gemäß Angaben aus den Studienunterlagen; diese Kategorie ist nicht näher spezifiziert d. basierend auf einer medizinischen Überprüfung e. Häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Progression (154 Patientinnen und Patienten vs. 78 Patientinnen und Patienten). f. Häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Progression (198 Patientinnen und Patienten vs. 84 Patientinnen und Patienten). g. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Tod (87 Patientinnen und Patienten vs. 63 Patientinnen und Patienten). h. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Tod (189 Patientinnen und Patienten vs. 103 Patientinnen und Patienten).</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der Studie IMCgp100-202 sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Interventionsarm im Mittel 61 Jahre alt und 64 Jahre alt im Vergleichsarm. Die Patientinnen und Patienten waren größtenteils weiß (87 %) und der Anteil Frauen und Männer ausgeglichen. Bis auf 1 Patientin oder Patient mit einem ECOG-PS von 2 sowie 20 Patientinnen und Patienten (5,3 %) mit unbekanntem Status hatten alle Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Die Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten war im Interventionsarm im Median mit 2,9 Jahren (versus 2,4 Jahren im Vergleichsarm) etwas länger.

Zum Datenschnitt 13.10.2020 lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch im Interventionsarm bei 68 % im Vergleichsarm bei 79 % (Datenschnitt Juni 2023: 92 % vs. 88 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch betrug im Interventionsarm 38 % im Vergleichsarm 55 % (Datenschnitt Juni 2023: 85 % vs. 90 %). Häufigster Grund für den Studienabbruch war das Versterben der Patientinnen und Patienten.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Tebentafusp N = 252	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 126
Dauer Studienphase		
Datenschnitt		
Endpunktkategorie		
IMCgp100-202		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Datenschnitt 13.10.2020		
Median [Min; Max]	5,4 [0,03; 33,4]	2,1 [0,03; 21,6] ^c
Mittelwert (SD)	7,2 (6,3)	3,9 (4,3) ^c
Datenschnitt Juni 2023		
Median [Min; Max]	5,7 [0,03; 56,4]	2,1 [0,03; 27,6] ^c
Mittelwert (SD)	10,7 (11,1)	4,6 (5,8) ^c
Beobachtungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 13.10.2020		
Gesamtüberleben ^d		
Median [95 %-KI]	14,1 [12,5; 16,1]	14,3 [10,9; 17,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Datenschnitt Juni 2023		
Gesamtüberleben ^d		
Median [95 %-KI]	43,3 [40,0; 48,0]	41,7 [36,3; 46,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A. ^e	k. A. ^e
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A. ^f	k. A. ^f
Mittelwert (SD)	k. A. ^f	k. A. ^f
a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab		
b. Angaben basieren auf 245 vs. 111 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms.		
c. Es liegen keine Angaben zu Behandlungsdauern getrennt für die Wirkstoffe Dacarbazin, Ipilimumab bzw. Pembrolizumab vor.		
d. inverse Kaplan-Meier-Schätzung		
e. Die mediane Beobachtungsdauer über beide Studienarme beträgt 33,7 Monate für den EORTC QLQ-C30 und 43,3 Monate für die EQ-5D VAS.		
f. Es liegen weder Angaben für den Datenschnitt 13.10.2020 noch für den Datenschnitt Juni 2023 vor.		

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Tebentafusp N = 252	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 126
Dauer Studienphase		
Datenschnitt		
Endpunktkategorie		

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Die mediane Behandlungsdauer war zum Datenschnitt 13.10.2020 im Interventionsarm mit 5,4 Monaten 2,6-mal so lang wie im Vergleichsarm (2,1 Monate). Zum späteren Datenschnitt Juni 2023 waren die Behandlungsdauern vergleichbar zu denen zum Datenschnitt 13.10.2020. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben lag zum Datenschnitt 13.10.2020 in beiden Studienarmen bei ca. 14 Monaten, zum Datenschnitt Juni 2023 bei knapp über 40 Monaten. Für Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Studienarmen vor. Für diese Endpunkte war (mit Ausnahme der EQ-5D VAS) die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende bzw. an die Krankheitsprogression gekoppelt (siehe Tabelle 8). Daher ist davon auszugehen, dass für diese Endpunkte die Beobachtungsdauern gegenüber derjenigen zum Gesamtüberleben verkürzt sind.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
 Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tebentafusp N = 252	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 126
IMCgp100-202, Datenschnitt 13.10.2020		
Gesamt	k. A.	k. A.
systemische Therapie	109 (43,3)	55 (43,7) ^b
Chemotherapie	26 (10,3)	16 (12,7) ^b
Immuntherapie	99 (39,3)	39 (31,0) ^b
Anti-CTLA-4	64 (25,4)	25 (19,8) ^b
andere	7 (2,8)	4 (3,2) ^b
Anti-PD-1	88 (34,9)	29 (23,0) ^b
Anti-PD-1 / andere	1 (0,4)	0 (0)
andere	0 (0)	0 (0)
zielgerichtete Therapie	6 (2,4)	8 (6,3) ^b
Lokaltherapie außer Strahlentherapie	15 (6,0)	16 (12,7) ^b
Strahlentherapie	18 (7,1)	16 (12,7) ^b
Operation	1 (0,4)	2 (1,6) ^b
andere Therapien	2 (0,8)	2 (1,6) ^b
IMCgp100-202, Datenschnitt Juni 2023		
Gesamt	k. A.	k. A.
systemische Therapie	148 (59)	73 (58)
Chemotherapie	44 (18)	18 (14)
Immuntherapie	131 (52)	58 (46)
Anti-CTLA-4 Monotherapie	16 (6)	9 (7)
Anti-PD-(L)1 Monotherapie	62 (25)	21 (17)
Anti-PD-(L)1 + Anti-CTLA-4	72 (29)	20 (16)
Anti-PD-1 / andere ^c	1 (0)	2 (2)
andere Immuntherapien	16 (6)	25 (20)
Tebentafusp	0 (0)	24 (19)
andere ^c	16 (6)	2 (2)
zielgerichtete Therapie	20 (8)	14 (11)
andere systemische Therapien	4 (2)	2 (2)
Strahlentherapie	35 (14)	23 (18)
Lokaltherapie außer Strahlentherapie	27 (11)	22 (18)
Operation	1 (0)	1 (1)
andere Therapien	4 (2)	1 (1)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tebentafusp N = 252	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 126
a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. eigene Berechnung. c. alle anderen therapeutischen Produkte, antineoplastische und immunmodulierende Medikamente, CAR-T-Zellen, CDX-1140, antineoplastische Studienmedikamente, M6223, Relatlimab, Talimogen laherparepvec, Tiragolumab CAR: chimärer Antigenrezeptor; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt weder Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten insgesamt eine Folgetherapie erhalten haben, noch liegen Angaben getrennt nach Wirkstoffen, insbesondere keine Angaben zur Art der Chemotherapie, vor. Zum Datenschnitt 13.10.2020 erhielten 43,3 % der Patientinnen des Interventionsarms und 43,7 % des Vergleichsarms eine systemische Folgetherapie; zum Datenschnitt Juni 2023 waren die entsprechenden Anteile 59 % bzw. 58 %. Innerhalb der systemischen Therapien waren die Immuntherapien die am häufigsten eingesetzten Folgetherapien, gefolgt von Chemotherapien. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von Progress der Erkrankung lagen die Anteile mit Folgetherapie bei 70,8 % vs. 70,5 % (Datenschnitt 13.10.2020) bzw. 74,7 % vs. 86,9 % (Datenschnitt Juni 2023). Insgesamt entsprechen die in beiden Studien eingesetzten Folgetherapien weitgehend den in Leitlinien genannten Wirkstoffklassen [20].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMCgp100-202	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig
a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt wurde. Es lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus würden die von der Prüferin/vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Es könne daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sei, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Auch der G-BA hätte dies in seiner Nutzenbewertung vom 01.08.2022 bestätigt. Zudem gäbe es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Expertinnen und Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht. Tebentafusp sei die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35a SGB V unterstrichen würde.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
 - Hautreaktionen und schwere Hautreaktionen
 - immunvermittelte UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Hautreaktionen ^c	Schwere Hautreaktionen ^{b, c}	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs ^d
IMCgp100-202	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	nein ^g	ja
<p>a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Fließtext d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Kopfschmerzen (PT, UEs), Parästhesie (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUES), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs). e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext f. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die Auswertungen zu Nebenwirkungen erfasst; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext. g. Endpunkt nicht operationalisiert</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Patientenberichtete Endpunkte erhoben über den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS, vor. In die vom pU vorgelegten Auswertungen gehen (mit Ausnahme einer nicht ausreichend beschriebenen Sensitivitätsanalyse zu Mittelwertdifferenzen der EQ-5D VAS) weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten ein bzw. beträgt der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Darüber hinaus präsentiert der pU keine vollständigen Ergebnisse für den EORTC QLQ-C30 und legt nach eigenen Angaben stellvertretend für die Skalen zur Symptomatik die Skala Diarrhö und für die Skalen zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Skala globaler Gesundheitsstatus vor. Die unvollständige Darstellung ist unbenommen der fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse nicht sachgerecht.

Anmerkungen zu den Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten zu UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU in Modul 4 A neben Auswertungen zu allen UEs auch post hoc Auswertungen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse vor. Als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert er Ereignisse der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“. Auch wenn unklar ist, ob mit diesem Vorgehen der Ausschluss von Ereignissen, welche dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, vollständig erfolgt ist, werden diese Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt im Dossier häufige UEs vor, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarmarm aufgetreten sind. Damit liegen nicht für alle UEs entsprechend der Modulvorlagen (≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) Ergebnisse vor. Die naiven Ereignisanteile für die fehlenden UEs ($n = 39$ häufige bevorzugte Begriffe [PT] oder Systemorganklassen [SOC], siehe I Anhang D) wurden dem Studienbericht entnommen. Aufgrund der bei diesen UEs fehlenden Effektschätzungen und p-Werten ist die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der in der Studie aufgetretenen UEs nicht vollständig möglich (siehe hierzu Abschnitt I 5.2).

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

In der Studie IMCgp100-202 wurde das CRS als UE von speziellem Interesse untersucht. Im Interventionsarm mussten die Patientinnen und Patienten in den ersten 3 Zyklen der Tebentafuspgabe über Nacht für mindestens 16 Stunden stationär auf Anzeichen eines CRS beobachtet werden; ein entsprechendes Monitoring erfolgte nicht im Vergleichsarm. Weder in den Studienunterlagen (inklusive Case Report Form) noch in Modul 4 A finden sich Informationen wie ein CRS in der Studie definiert wurde. Lediglich die Einteilung des Schweregrades eines CRS wurde im Studienverlauf definiert und angepasst. Mit Protokollversion 4 vom 20.12.2018 wurde das CRS gemäß Lee 2014 [23] nach Schweregraden unterteilt. Gemäß SAP (Version 2 vom 12.06.2020) erfolgte eine Anpassung der Schweregradeinteilung nach den Konsensus-Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) gemäß Lee 2019 [24]. Die Schweregradeinteilung nach Lee 2014 basiert auf unterschiedlichen Abstufungen von i) Symptomen des CRS (wie bspw. Fieber, Schwindel und Fatigue), ii) Hypotonie (mit oder ohne Bedarf an Vasopressoren) sowie iii) Hypoxie. Die Schweregradeinteilung nach Lee 2019 basiert dagegen lediglich auf dem Vorhandensein von Fieber $\geq 38^\circ$ Celsius einhergehend mit unterschiedlichen Abstufungen von Hypotonie (mit oder ohne Bedarf an Vasopressoren) und Hypoxie.

Die vom pU vorgelegten Daten zum CRS sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist in erster Linie durch die unterschiedliche Erfassung eines CRS im Interventionsarm (Monitoring auf ein CRS) verglichen mit dem Vergleichsarm (kein Monitoring) bei unverblindetem Studiendesign begründet. Darüber hinaus ist unklar, wie in der Studie IMCgp100-202 ein CRS (unabhängig vom Schweregrad) definiert wurde. Der pU gibt zwar an, dass das CRS zum einen nach den Kriterien von Lee 2014 und zum anderen auf einer medizinischen Beurteilung unter Verwendung der Kriterien nach Lee 2019 basiere, diese Publikationen definieren jedoch lediglich die Schweregradeinteilung des CRS (siehe oben).

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt CRS nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Typische Symptome, die im Zusammenhang mit einem CRS auftreten können (bspw. Fieber, Hypotonie, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Kopfschmerzen) sind jedoch über die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs; siehe Ergebnisse in Abschnitt I 4.3 und I Anhang D) erfasst.

Hautreaktionen

Der pU definiert den Endpunkt Hautreaktionen über ein gemäß statistischem Analyseplan (SAP) Version 2 vom 12.06.2020 prädefiniertes Vorgehen. Zur Erfassung von Hautreaktionen wurde im Rahmen des Studienprogramms von Tebentafusp eine fortlaufende Liste von PTs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie weiterer SOCs unter Einbeziehung von Studienärztinnen und -ärzten entwickelt. Der pU nennt in Modul 4 A des Dossiers die Begriffe, die in die finale Liste für die Studie IMCgp100-202 eingegangen sind. Darüber hinaus gibt er auch die Häufigkeiten der jeweiligen Begriffe an, die in die Auswertungen zu Hautreaktionen eingegangen sind.

Die Definition und Weiterentwicklung einer Liste von PTs zur vollständigen Erfassung von Hautreaktionen ist sinnvoll. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, dass dabei nicht nur PTs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, sondern auch anderer SOCs einbezogen werden. Die vom pU vorgelegte Auswertung wird für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen. Dies ist maßgeblich dadurch begründet, dass gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wichtige und in der Studie IMCgp100-202 sehr häufige PTs aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die explizit als Symptome der Hautreaktionen bei Tebentafusp in der Fachinformation [9] benannt werden, fehlen. Hierzu gehören beispielsweise das PT Pruritus (69,0 % vs. 23,4 %) sowie das PT Erythem (24,5 % vs. 0,9 %). Es ist unklar, warum diese PTs nicht in der Liste enthalten sind. Davon unbenommen ist zusätzlich unklar, ob es sich bei den in Modul 4 A aufgeführten Begriffen in der finalen PT-Sammlung ausschließlich um PTs handelt, da die deutschen Begriffe teilweise nicht PTs gemäß MedDRA (Version 23.1) entsprechen.

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten werden die Endpunkte Hautreaktionen und schwere Hautreaktionen über die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs bzw. schwere UEs) – in die auch die oben genannten fehlenden PTs aus der Auswertung des pU eingehen – operationalisiert. Das Heranziehen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Hautreaktionen ist auch dadurch begründet, dass gemäß Abgleich der Begriffe aus der verwendeten Liste des pU davon auszugehen ist, dass nur sehr wenige PTs aus anderen SOCs Hautreaktionen zuzuordnen sind.

Immunvermittelte UEs

Eine zusammenfassende Auswertung immunvermittelter UEs war in der Studie IMCgp100-202 gemäß Studienunterlagen nicht präspezifiziert. Der pU operationalisiert immunvermittelte UEs auch nicht post hoc für die Nutzenbewertung. Somit liegt für den Endpunkt immunvermittelte UEs keine Operationalisierung vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Hautreaktionen ^c	Schwere Hautreaktionen ^{b, c}	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs ^d	
IMCgp100-202	N	N/H ^e	- ^f	- ^f	- ^f	H ^g	H ^g	H ^h	- ⁱ	H ^{g, j}	H ^g	- ^k	H ^{g, j}	
<p>a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Kopfschmerzen (PT, UEs), Parästhesie (PT, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs). e. Niedriges Verzerrungspotenzial für Datenschnitt 13.10.2020: zu diesem Datenschnitt hatten keine Patientinnen und Patienten einen Behandlungswechsel von der Vergleichstherapie auf die Intervention. Hohes Verzerrungspotenzial für Datenschnitt Juni 2023: zu diesem Datenschnitt erhielten 19 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie mit Tebentafusp (siehe nachfolgenden Fließtext). Darüber hinaus trägt die mögliche fehlende Präspezifizierung des Datenschnitts zum hohen Verzerrungspotenzial bei. f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung im Interventions- und Vergleichsarm h. subjektive Entscheidung zum Abbruch der Therapie bei fehlender Verblindung i. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die Auswertungen zu Nebenwirkungen erfasst; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1. j. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; bei weiteren spezifischen UEs betrifft dies nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen k. Endpunkt nicht operationalisiert</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für den Datenschnitt 13.10.2020 als niedrig bewertet. Bis zu diesem Datenschnitt erfolgte kein

Wechsel der Behandlung vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp. Nach dieser Primäranalyse und mit Änderung des Protokolls (Version 6 vom 11.06.2021) war ein Wechsel im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tebentafusp erlaubt. Zum Datenschnitt Juni 2023 hatten 24 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm (19,0 %) eine Folgetherapie mit Tebentafusp erhalten [7]. Aufgrund des Behandlungswechsels von Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf eine Therapie mit Tebentafusp und der möglichen fehlenden Präspezifizierung des Datenschnitts wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für den Datenschnitt Juni 2023 als hoch bewertet.

Für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Gleiches gilt für den Endpunkt CRS der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (siehe Abschnitt I 4.1). Der Endpunkt immunvermittelte UEs wurde in der Studie IMCgp100-202 nicht operationalisiert.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie bei fehlender Verblindung als hoch bewertet.

Bei allen weiteren Endpunkten zu Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher medianer Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm und Kontrollarm jeweils als hoch bewertet. Beobachtungsdauern liegen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen zwar nicht vor, die Beobachtungsdauer ist jedoch an die Behandlungsdauer (+ 90 Tage, siehe Tabelle 8) geknüpft. Aus den unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern (5,4 Monate im Interventions- und 2,1 Monate im Kontrollarm) ergeben sich somit auch unterschiedliche mediane Beobachtungsdauern. Bei dem spezifischen UE Hautreaktionen sowie weiteren spezifischen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen wird die fehlende Verblindung – neben der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen – ebenfalls als verzerrender Aspekt gesehen.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tebentafusp mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab bei HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs sowie Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMCgp100-202					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Datenschnitt 13.10.2020	252	21,7 [18,6; 28,6] 87 (34,5)	126	16,0 [9,7; 18,4] 63 (50,0)	0,51 [0,37; 0,71]; < 0,001
Datenschnitt Juni 2023	252	21,6 [19,0; 24,3] 189 (75,0)	126	16,9 [12,9; 19,5] 103 (81,7)	0,68 (0,54; 0,87); < 0,01
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30			keine geeigneten Daten ^c		
Nebenwirkungen (Datenschnitt 13.10.2020)					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	245	k. A. 245 (100)	111	k. A. 105 (94,6)	–
SUEs ^d	245	k. A. 68 (27,8)	111	k. A. 24 (21,6)	1,35 [0,84; 2,15]; 0,21
schwere UEs ^{d, e}	245	k. A. 132 (53,9)	111	k. A. 38 (34,2)	2,01 [1,40; 2,88]; < 0,01
Abbruch wegen UEs	245	k. A. 8 (3,3)	111	k. A. 7 (6,3)	0,45 [0,16; 1,24]; 0,12
Zytokin-Freisetzungssyndrom			keine geeigneten Daten ^f		
Hautreaktionen ^g	245	k. A. 229 (93,5)	111	k. A. 51 (45,9)	6,26 [4,56; 8,6]; < 0,01
schwere Hautreaktionen ^{e, g}	245	k. A. 49 (20,0)	111	k. A. 0 (0)	k. A. ^h
immunvermittelte UEs			Endpunkt nicht operationalisiert		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	245	k. A. 194 (79,2)	111	k. A. 66 (59,5)	1,68 [1,27; 2,23]; < 0,01

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	245	k. A. 79 (32,2)	111	k. A. 15 (13,5)	2,54 [1,46; 4,41]; < 0,01
Kopfschmerzen (PT, UEs)	245	k. A. 75 (30,6)	111	k. A. 11 (9,9)	3,22 [1,71; 6,06]; < 0,01
Parästhesie (PT, UEs)	245	k. A. 27 (11,0)	111	k. A. 1 (0,9)	12,3 [1,67; 90,53]; 0,01
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	245	k. A. 4 (1,6)	111	k. A. 6 (5,4)	0,27 [0,08; 0,96]; 0,04
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort (SOC, schwere UEs ^e)	245	k. A. 21 (8,6)	111	k. A. 2 (1,8)	4,76 [1,12; 20,31]; 0,04
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^e)	245	k. A. 28 (11,4)	111	k. A. 3 (2,7)	3,97 [1,2; 13,08]; 0,02
a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. Gesamtüberleben: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach LDH-Status; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell, keine Angabe zur Stratifizierung und Berechnung des p-Wertes c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 f. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die Auswertungen zu Nebenwirkungen erfasst; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1. g. operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ h. Der pU legt keine Informationen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 7) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen.					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz hohem Verzerrungspotenzial ggfs. nicht herabgestuft (siehe hierzu nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden primär die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 13.10.2020 herangezogen (siehe Abschnitte I 3.2 zu Datenschnitten und I 4.2 zum Verzerrungspotenzial).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Datenschnitt 13.10.2020 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp bleibt auch zum Datenschnitt Juni 2023 erhalten.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

CRS

Die vom pU für den Endpunkt CRS vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt I 4.1), ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse bzw. Symptome sind jedoch über die Auswertungen zu UEs (Gesamtraten und spezifische UEs) erfasst (siehe Abschnitt I 4.1).

Hautreaktionen

Für den Endpunkt Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe Abbildung 6), liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Schwere Hautreaktionen

Für den Endpunkt schwere Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, schwere UEs) legt der pU keine Informationen zu Hazard Ratio (inklusive 95 %-Konfidenzintervall) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 7) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Immunvermittelte UEs

Der Endpunkt immunvermittelte UEs wurde in der Studie nicht operationalisiert, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen (jeweils SOC, UEs), Kopfschmerzen, Parästhesie (jeweils PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Gefäßerkrankungen (jeweils SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen (jeweils SOC, UEs), Kopfschmerzen, Parästhesie (jeweils PT, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Gefäßerkrankungen (jeweils SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp im

Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- größte metastatische Läsion (3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm; entspricht Stadium M1a vs. M1b vs. M1c des TNM-Status gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC] [25])

Die genannten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für den Endpunkt schwere Hautreaktionen legt der pU keine Ergebnisse zu Interaktionstests vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zu möglichen Effektmodifikationen getroffen werden.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben (Datenschnitt 13.10.2020)	21,7 vs. 16,0 HR: 0,51 [0,37; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^d		
SUEs ^e	k. A. vs. k. A. HR: 1,35 [0,84; 2,15] p = 0,21	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs ^e	k. A. vs. k. A. HR: 2,01 [1,40; 2,88] HR: 0,50 [0,35; 0,71] ^f p < 0,01 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	k. A. vs. k. A. HR: 0,45 [0,16; 1,24] p = 0,12	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Zytokin-Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautreaktionen ^h	k. A. vs. k. A. HR: 6,26 [4,56; 8,6] HR: 0,16 [0,12; 0,22] ^f p < 0,01 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
schwere Hautreaktionen ^h	k. A. vs. k. A. (Patientinnen und Patienten mit Ereignis: 20 % vs. 0 %) HR: k. A. p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: erheblich ⁱ
immunvermittelte UEs	Endpunkt nicht operationalisiert	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 1,68 [1,27; 2,23] HR: 0,60 [0,45; 0,79] ^f p < 0,01 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 2,54 [1,46; 4,41] HR: 0,39 [0,23; 0,68] ^f p < 0,01 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Kopfschmerzen (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 3,22 [1,71; 6,06] HR: 0,31 [0,17; 0,58] ^f p < 0,01 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Parästhesie (UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 12,3 [1,67; 90,53] HR: 0,08 [0,01; 0,60] ^f p = 0,01 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	k. A. vs. k. A. HR: 0,27 [0,08; 0,96] p = 0,04 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 4,76 [1,12; 20,31] HR: 0,21 [0,05; 0,89] ^f p = 0,04 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gefäßerkrankungen (schwere UEs)	k. A. vs. k. A. HR: 3,97 (1,2; 13,08) HR: 0,25 [0,08; 0,83] ^f p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d. Es liegen keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Für die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven siehe I Anhang C</p> <p>e. ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>g. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind jedoch über die Auswertungen zu Nebenwirkungen erfasst; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>h. operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“</p> <p>i. Der pU legt keine Informationen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 7) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen. Das Ausmaß wird als erheblich eingeschätzt.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	-
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter □ Gefäßerkrankungen und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich □ Hautreaktionen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Hautreaktionen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ weitere spezifische UEs: Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich: □ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) □ Augenerkrankungen (UEs) □ Kopfschmerzen (UEs) □ Parästhesie (UEs)
Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasiertem uvealem Melanom sowohl positive als auch negative Effekte von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle Effekte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Hinzu kommt auf der Seite der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von geringem Ausmaß im Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des

Brustraums und Mediastinums (SUEs). Auf der Seite der negativen Effekte zeigen sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowohl in der Gesamtrate der schweren UEs (Ausmaß erheblich) als auch in mehreren spezifischen schweren UEs (Ausmaß beträchtlich oder erheblich) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden. Darüber hinaus zeigen sich für mehrere spezifische UEs in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte bzw. 1 Hinweis auf einen höheren Schaden (alle jeweils von Ausmaß beträchtlich).

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Aufgrund fehlender Effektschätzungen und p-Werte bei mehreren häufig aufgetretenen UEs war die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten nicht vollständig möglich. Diese UEs zeigen alle einen numerischen Nachteil von Tebentafusp. In der vorliegenden Datensituation mit fast ausnahmslos Nachteilen von Tebentafusp bei den Nebenwirkungen und einem Vorteil beim Gesamtüberleben stellt das Fehlen der Effektschätzungen und damit die fehlende Auswahl potenziell weiterer spezifischer UEs die Gesamtabwägung nicht infrage. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass sich die Gesamtabwägung durch die Nachreichung dieser Daten ändern wird.

Zusammenfassend ergibt sich unter Abwägung der positiven und negativen Effekte für HLA-A*02:01-positiven erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tebentafusp im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Tebentafusp – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dacarbazin ▪ Ipilimumab ▪ Lomustin ▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab 	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine lokale bzw. zielgerichtete Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (TARE; bzw. selektive interne Radiotherapie [SIRT]), in beiden Studienarmen durchgeführt werden kann, sofern diese bei den Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Diese ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie).</p> <p>d. In die Studie IMCgp100-202 wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Zudem wurden nur HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. auf HLA-A*02:01-positive Patientinnen und Patienten mit inoperablem uvealem Melanom übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLA: humanes Leukozyten-Antigen</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ et al. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol* 2022; 40(17): 1939-1948. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01805>.
3. 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; study IMCgp100-202; clinical study report (data-cutoff: 13 October 2020) [unveröffentlicht]. 2021.
4. Immunocore. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070392>.
5. 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 [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18.
6. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1196-1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
7. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2023; 389(24): 2256-2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304753>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv) [online]. 2022 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/822>.
9. Immunocore. KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Lipomed. Dacarbazin Lipomed 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S-3 Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langversion 3.3; AWMF-Registernummer: 032/024OL [online]. 2020 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
12. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 787-793. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq438>.
13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.
14. Kefford RF, Clingan PR, Brady B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. *Mol Cancer* 2010; 9: 69. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-69>.
15. Bristol Myers Squibb. YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Watson GA, Doi J, Hansen AR et al. Novel strategies in immune checkpoint inhibitor drug development: How far are we from the paradigm shift? *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86(9): 1753-1768. <https://doi.org/10.1111/bcp.14355>.
18. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 43. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5>.
19. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023; 41(30): 4794-4820. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136>.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: Uveal; Version 1.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1488>.
21. European Medicines Agency. Kimmtrak; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf.
23. Lee DW, Gardner R, Porter DL et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014; 124(2): 188-195. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>.
24. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
25. American Cancer Society. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM system [online]. 2018 [Zugriff: 25.01.2024]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/types/eye-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Tebentafusp OR IMCgp-100

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Tebentafusp* OR IMCgp-100 OR IMCgp100 OR "IMCgp 100"

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Tebentafusp OR IMCgp-100 OR IMCgp100 OR IMCgp 100

I Anhang B Gesamtraten zu Nebenwirkungen – Datenschnitt Juni 2023

Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Datenschnitt Juni 2023) – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMCgp100-202					
Nebenwirkungen (Datenschnitt Juni 2023)					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	245	k. A. 245 (100)	111	k. A. 107 (96,4)	–
SUEs ^c	245	k. A. 78 (31,8)	111	k. A. 23 (20,7)	1,50 [0,94; 2,40]; 0,09
schwere UEs ^{c, d}	245	k. A. 147 (60,0)	111	k. A. 42 (37,8)	1,96 [1,38; 2,76]; < 0,01
Abbruch wegen UEs	245	k. A. 9 (3,7)	111	k. A. 8 (7,2)	0,41 [0,15; 1,07]; 0,07
a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. Cox-Proportional-Hazards-Modell, keine Angabe zur Stratifizierung und Berechnung des p-Wertes c. ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

Mortalität

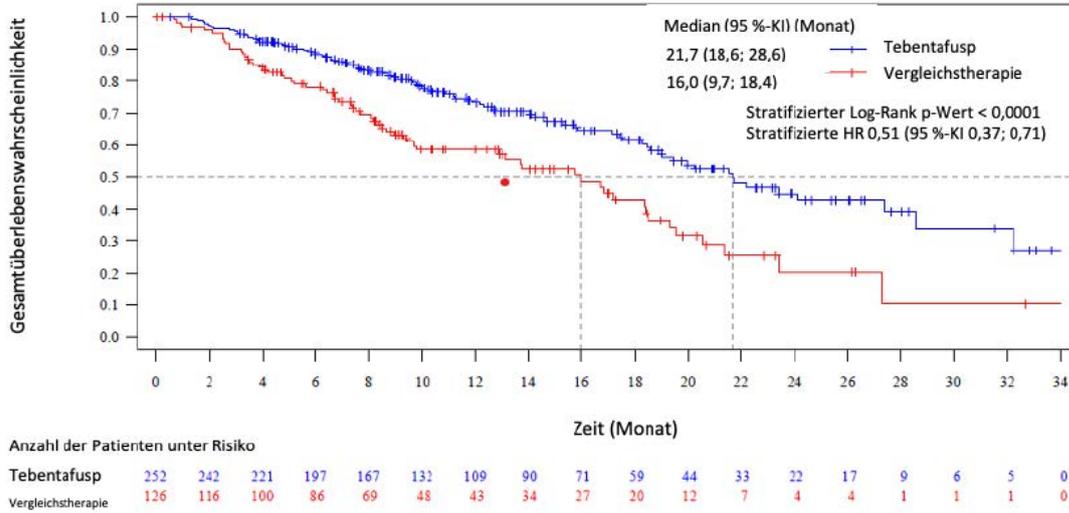


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

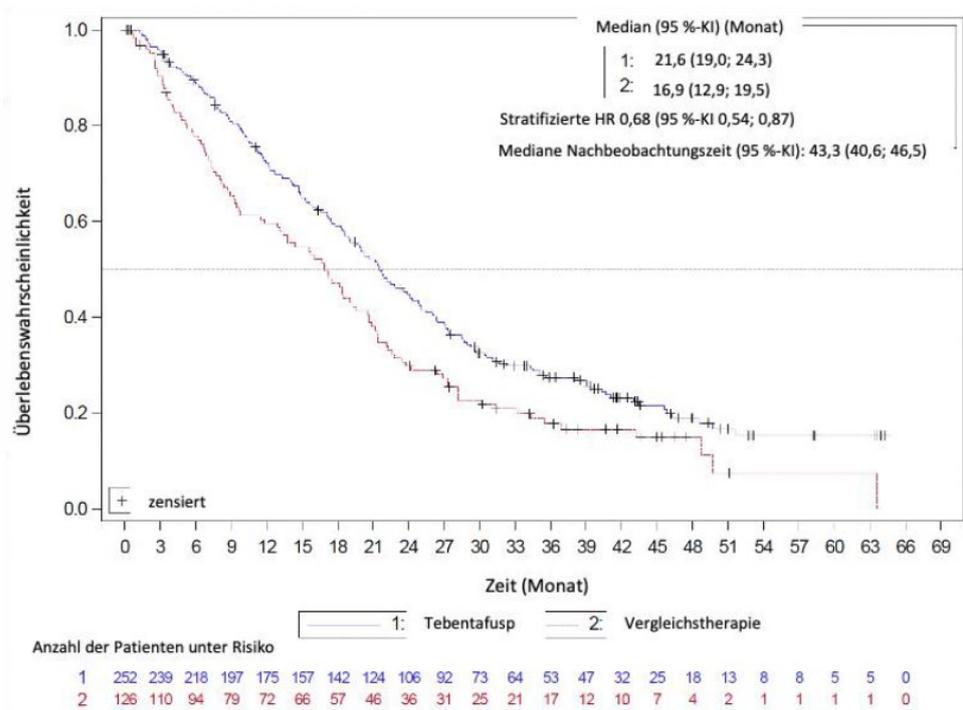


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: Juni 2023)

Nebenwirkungen

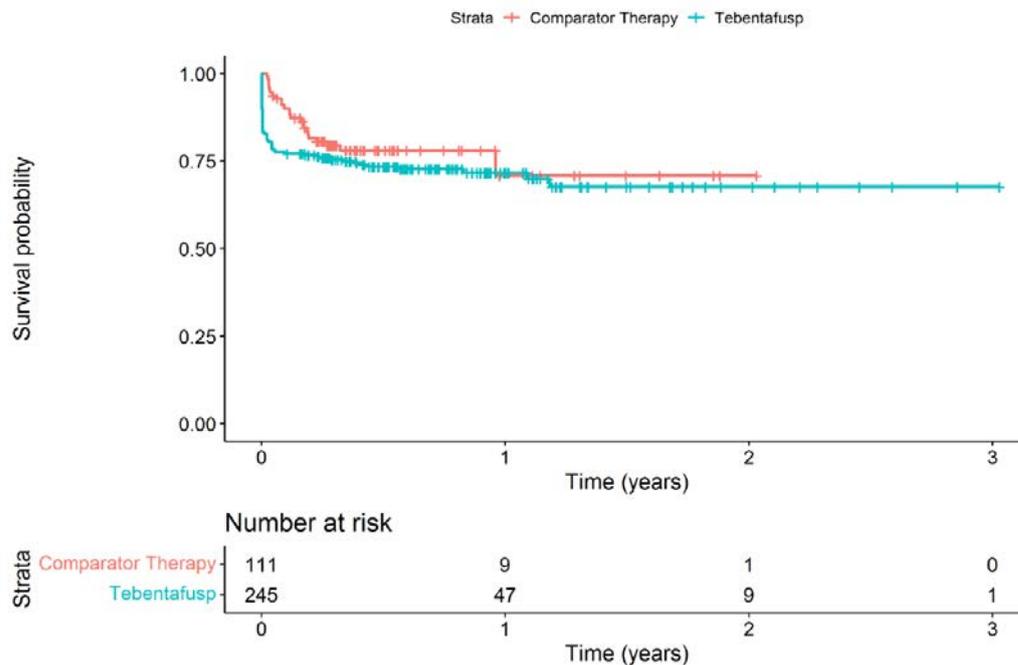


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

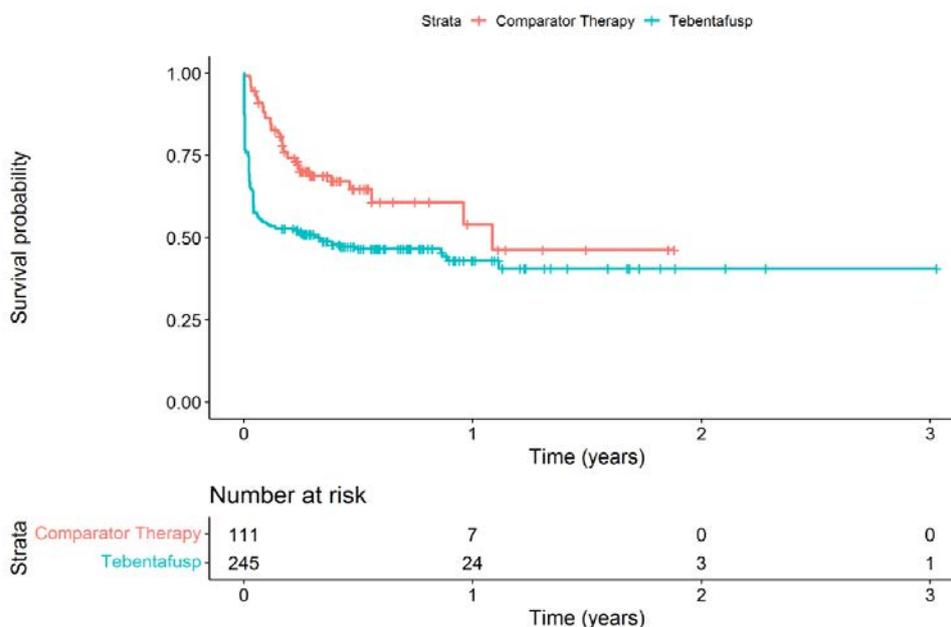


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" erhoben wurden); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

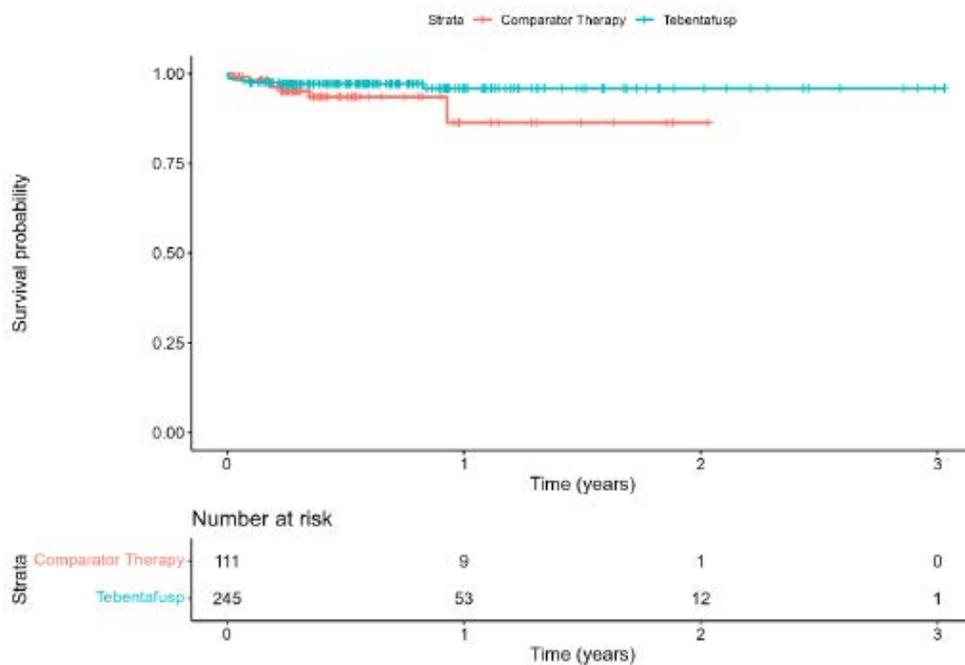


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UE; Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

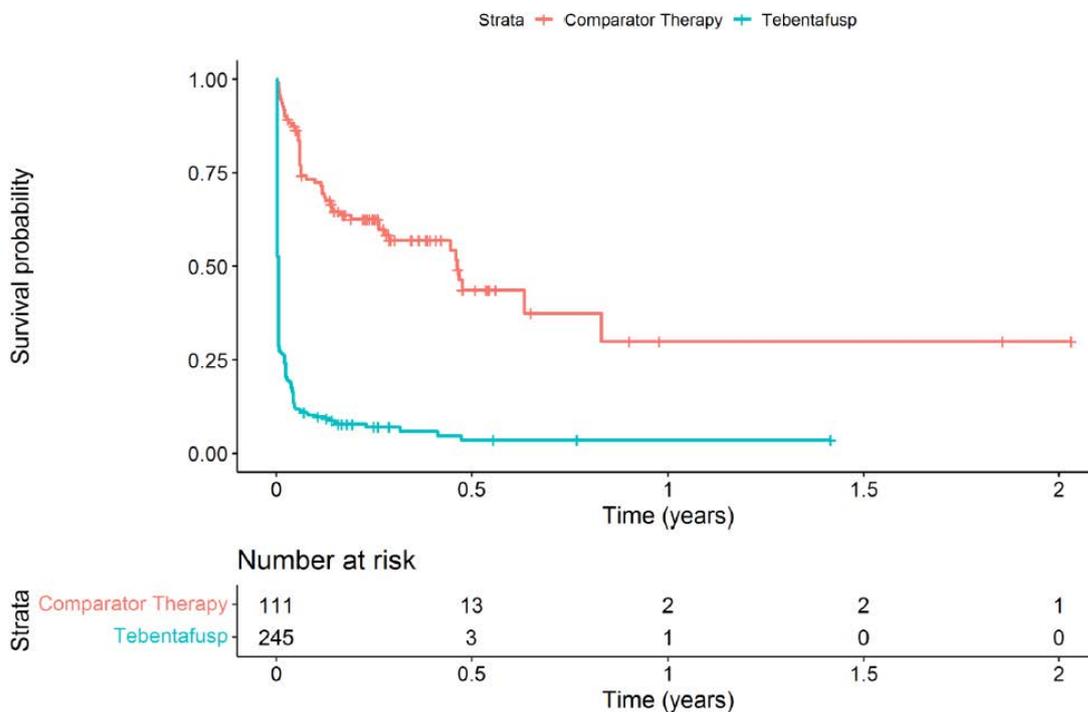


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

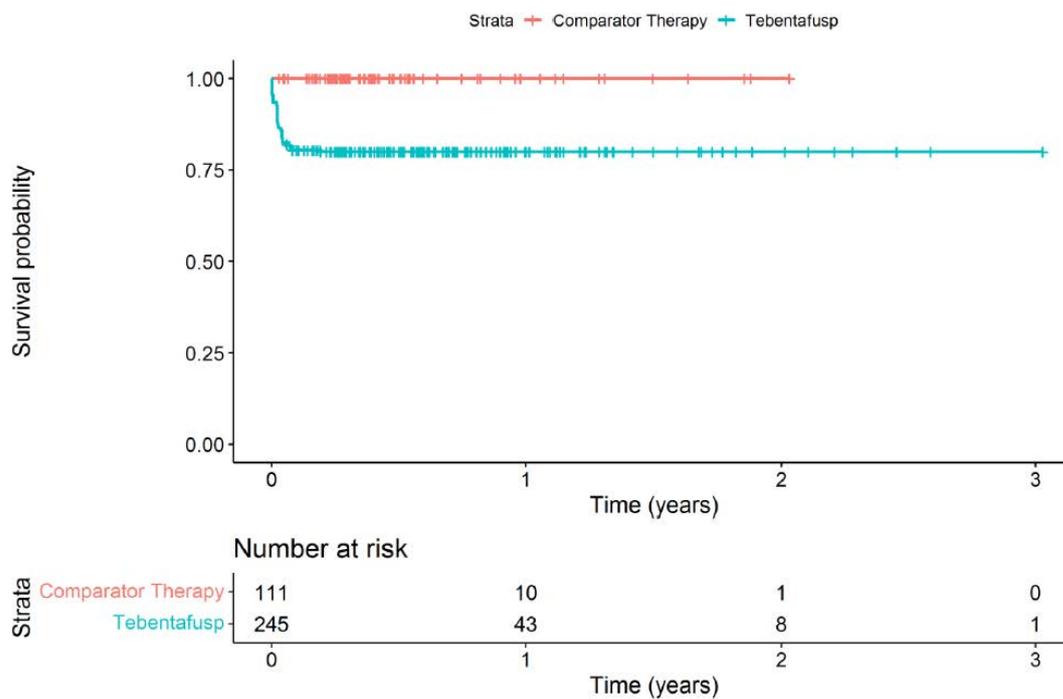


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere Hautreaktionen (operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, CTCAE-Grad ≥ 3); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

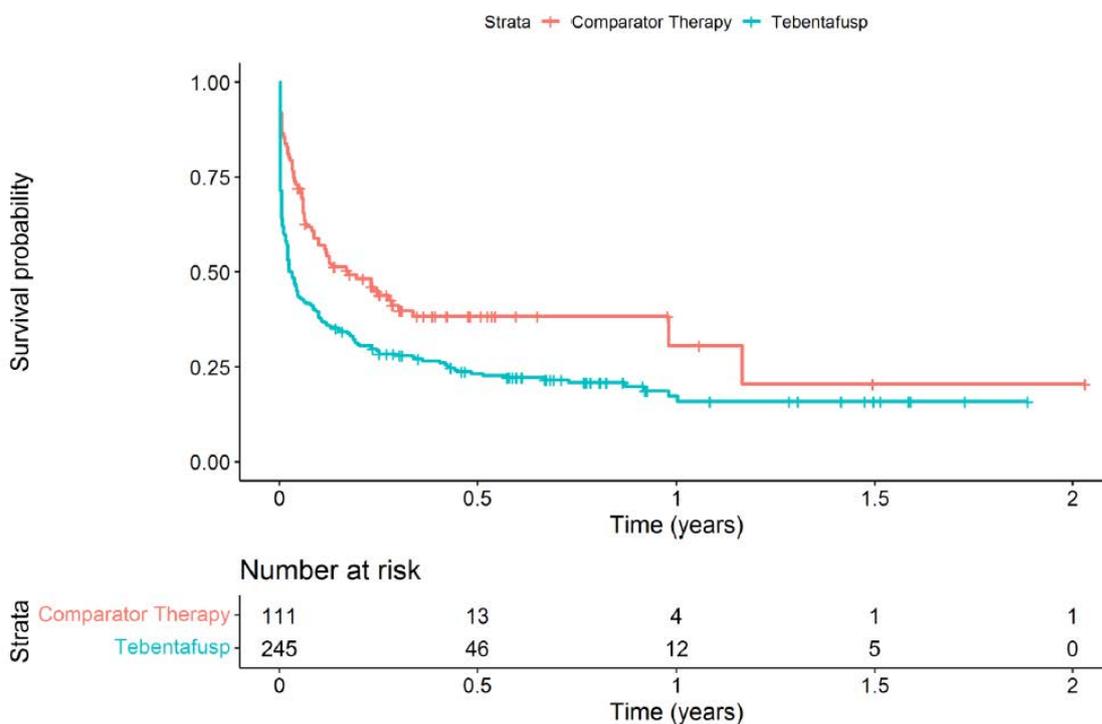


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

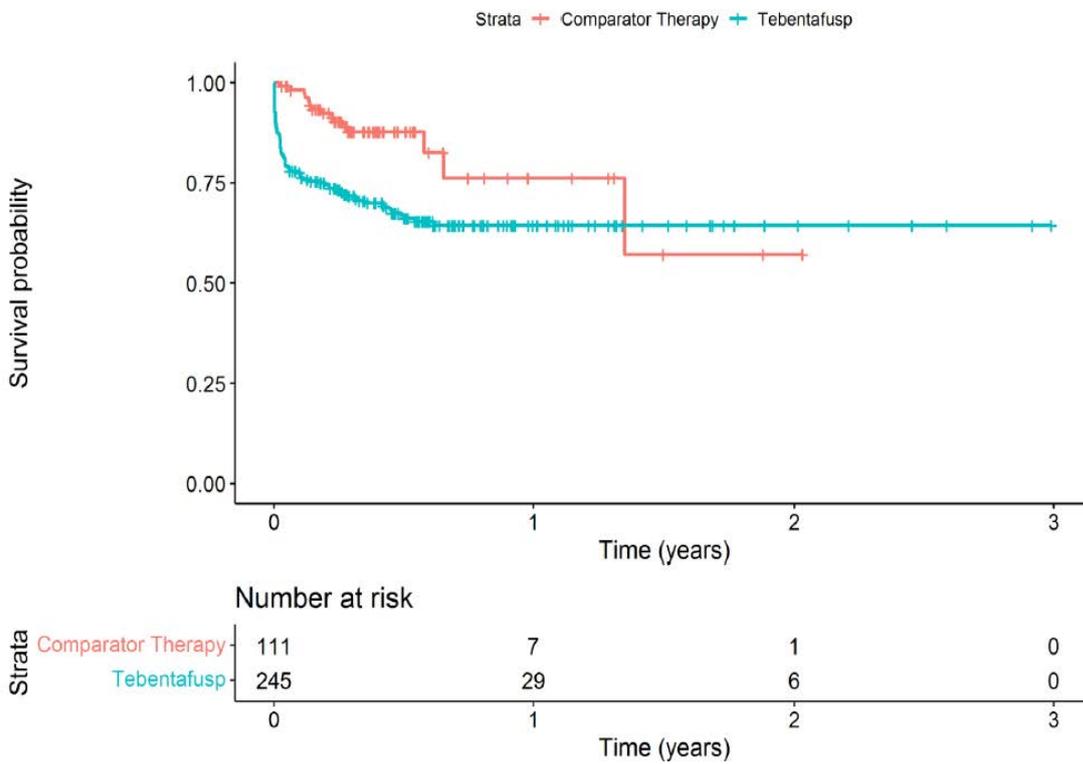


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

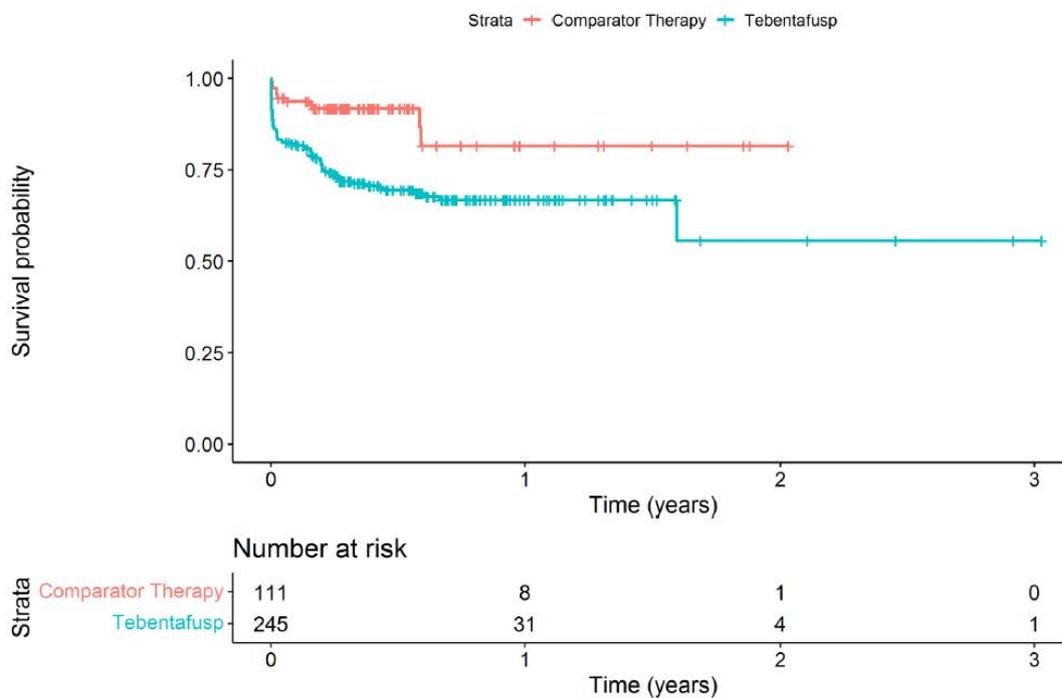


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Kopfschmerzen (PT, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

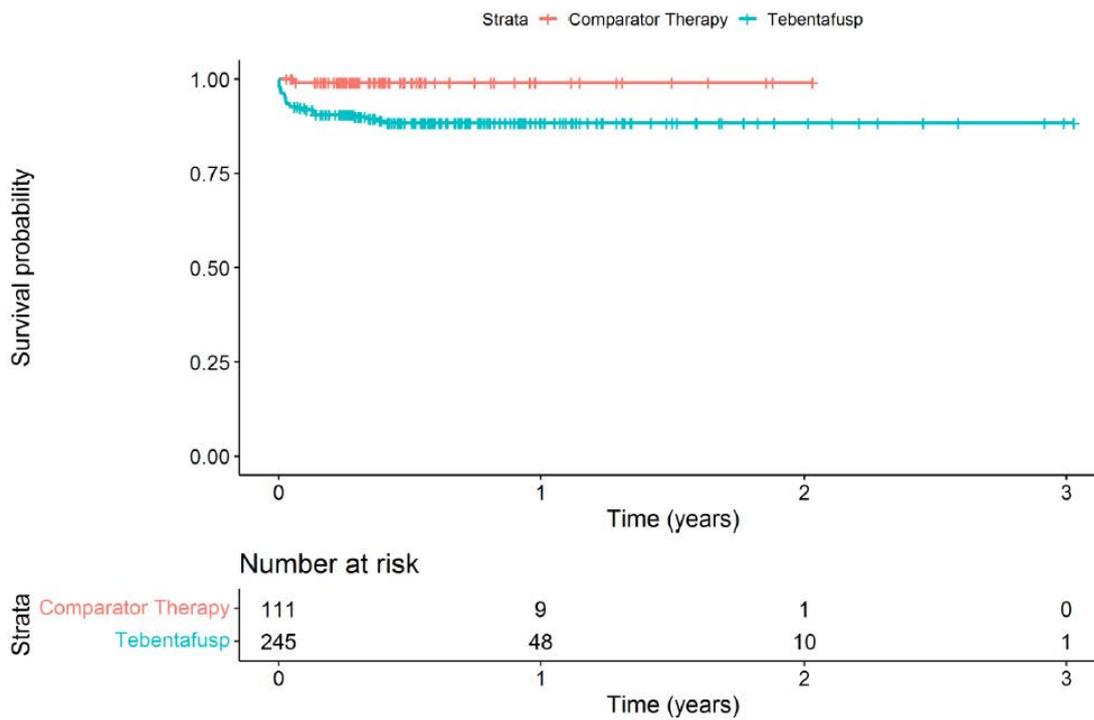


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Parästhesie (PT, UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

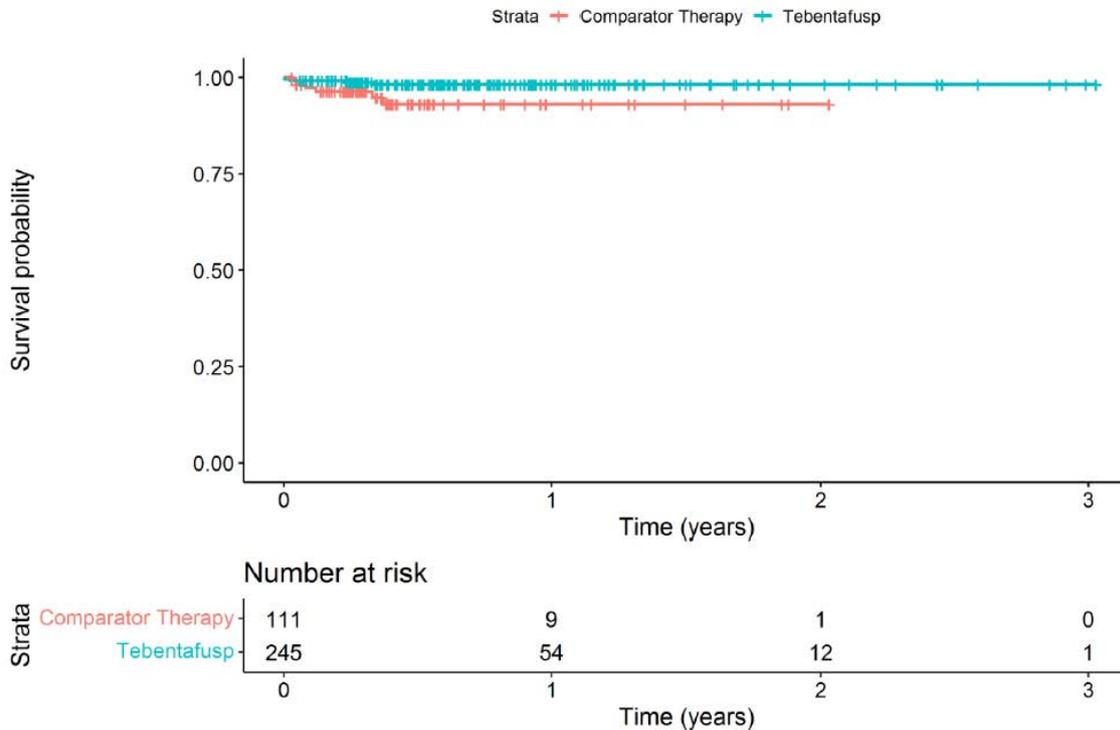


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

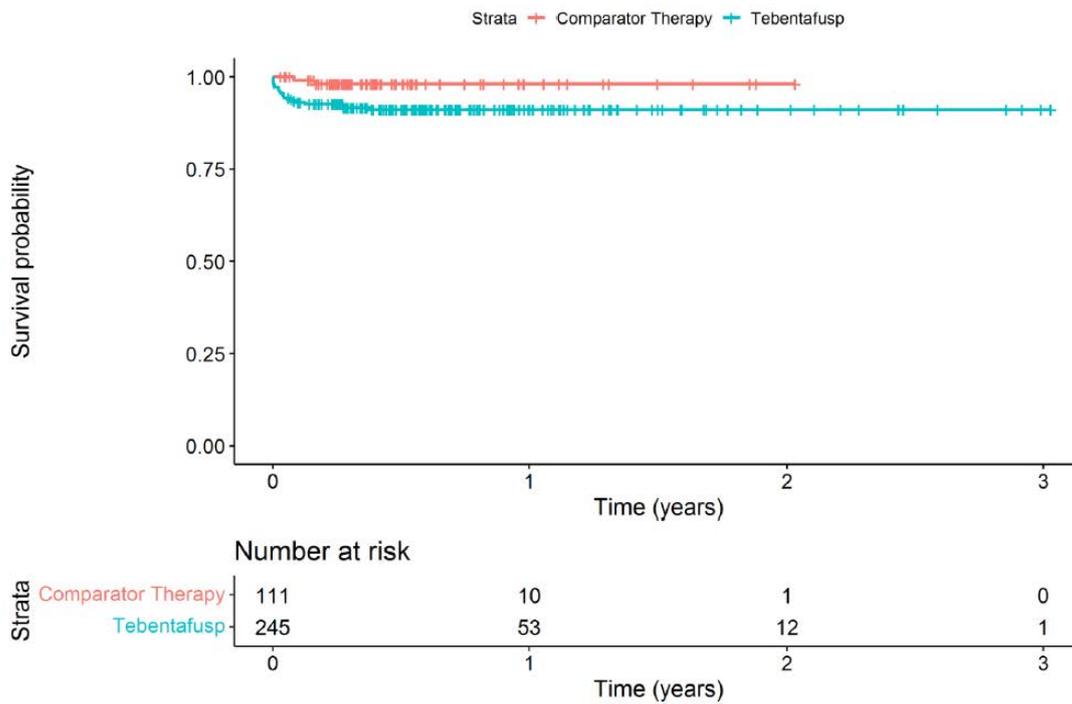


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

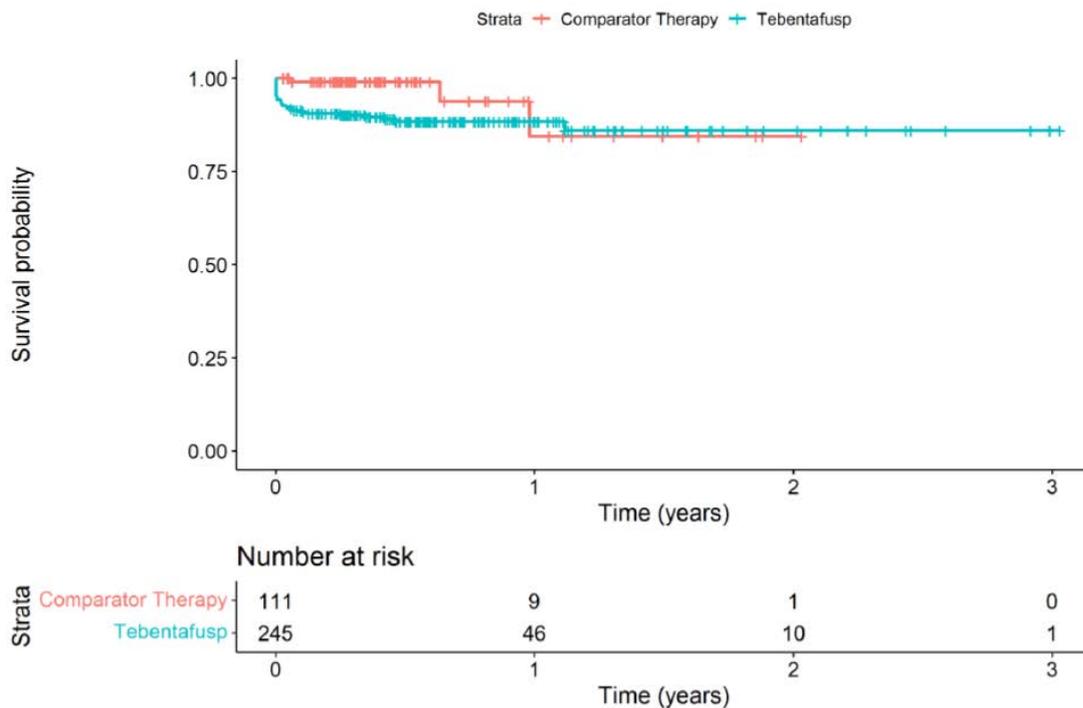


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie IMCgp100-202 (Datenschnitt: 13.10.2020)

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 111
SOC^c		
PT^c		
IMCgp100-202, Datenschnitt: 13.10.2020		
Gesamtrate UEs	245 (100)	105 (94,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (25,7)	15 (13,5)
Anämie	25 (10,2)	4 (3,6)
Lymphopenie	24 (9,8)	3 (2,7)
Erkrankungen des Immunsystems	55 (22,4)	0 (0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^d	51 (20,8)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	5 (2,0)	23 (20,7)
Hypothyreose	3 (1,2)	12 (10,8)
Hyperthyreose	2 (0,8)	13 (11,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	110 (44,9)	29 (26,1)
Verminderter Appetit	45 (18,4)	15 (13,5)
Hyperkaliaemie	11 (4,5)	1 (0,9)
Hypalbuminaemie	11 (4,5)	2 (1,8)
Hypokaliaemie	18 (7,3)	3 (2,7)
Hypomagnesiaemie	19 (7,8)	1 (0,9)
Hypophosphatämie	27 (11,0)	2 (1,8)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 111
SOC^c		
PT^c		
Erkrankungen des Nervensystems	127 (51,8)	30 (27,0)
Kopfschmerzen	75 (30,6)	11 (9,9)
Schwindel	27 (11,0)	9 (8,1)
Dysgeusie	12 (4,9)	3 (2,7)
Parästhesie	27 (11,0)	1 (0,9)
Augenerkrankungen	79 (32,2)	15 (13,5)
Periorbitales Ödem	26 (10,6)	1 (0,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (5,7)	5 (4,5)
Gefäßerkrankungen	131 (53,5)	15 (13,5)
Hypotonie	95 (38,8)	3 (2,7)
Hypertonie	38 (15,5)	8 (7,2)
Hautrötung	25 (10,2)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (38,0)	23 (20,7)
Husten	44 (18,0)	11 (9,9)
Dyspnoe	32 (13,1)	7 (6,3)
Nasenverstopfung	12 (4,9)	2 (1,8)
Schmerzen im Oropharynx	16 (6,5)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194 (79,2)	66 (59,5)
Übelkeit	120 (49,0)	29 (26,1)
Erbrechen	73 (29,8)	10 (9,0)
Diarrhoe	61 (24,9)	22 (19,8)
Dyspepsie	20 (8,2)	5 (4,5)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	10 (4,1)	4 (3,6)
Unterleibsschmerzen	60 (24,5)	17 (15,3)
Oberbauchschmerzen	50 (20,4)	14 (12,6)
Verstopfung	44 (18,0)	13 (11,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	51 (20,8)	17 (15,3)
Leberschmerzen	15 (6,1)	4 (3,6)
Hyperbilirubinämie	28 (11,4)	8 (7,2)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 111
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	229 (93,5)	51 (45,9)
Alopezie	21 (8,6)	2 (1,8)
Pruritus	169 (69,0)	26 (23,4)
Hautausschlag	135 (55,1)	18 (16,2)
Erythematöser Hautausschlag	12 (4,9)	1 (0,9)
Trockene Haut	77 (31,4)	4 (3,6)
Makulo-papulöser Hautausschlag	75 (30,6)	9 (8,1)
Ausschlag mit Juckreiz	15 (6,1)	0 (0)
Erythem	60 (24,5)	1 (0,9)
Exfoliation der Haut	51 (20,8)	2 (1,8)
Veränderung der Haarfarbe	48 (19,6)	0 (0)
Hyperhidrosis	12 (4,9)	2 (1,8)
Naechtliche Schweissausbrueche	13 (5,3)	1 (0,9)
Hauthyperpigmentierung	19 (7,8)	2 (1,8)
Hauthypopigmentierung	22 (9,0)	2 (1,8)
Vitiligo	40 (16,3)	4 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	116 (47,3)	35 (31,5)
Arthralgie	53 (21,6)	18 (16,2)
Rückenschmerzen	45 (18,4)	9 (8,1)
Flankenschmerz	11 (4,5)	1 (0,9)
Muskelspasmen	14 (5,7)	0 (0)
Myalgie	24 (9,8)	7 (6,3)
Schmerz in einer Extremitaet	24 (9,8)	3 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (8,6)	6 (5,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	22 (9,0)	2 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231 (94,3)	56 (50,5)
Fieber	187 (76,3)	8 (7,2)
Müdigkeit	125 (51,0)	39 (35,1)
Schüttelfrost	117 (47,8)	4 (3,6)
Periphere Ödeme	66 (26,9)	3 (2,7)
Asthenie	38 (15,5)	9 (8,1)
Gesichtsödeme	25 (10,2)	2 (1,8)
Grippeaehnliche Erkrankung	18 (7,3)	2 (1,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	12 (4,9)	3 (2,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 111
SOC^c		
PT^c		
Untersuchungen	132 (53,9)	37 (33,3)
Erhöhte AST	56 (22,9)	11 (9,9)
Erhöhte ALT	51 (20,8)	12 (10,8)
Amylase erhöht	13 (5,3)	4 (3,6)
Alkalische Phosphatase im Blut	23 (9,4)	3 (2,7)
Kreatinin im Blut erhöht	14 (5,7)	3 (2,7)
Blood lactate ^e	13 (5,3)	3 (2,7)
Transaminasen erhöht	11 (4,5)	3 (2,7)
Erhöhte Lipase	35 (14,3)	7 (6,3)
Gewicht erniedrigt	16 (6,5)	7 (6,3)
Herzerkrankungen	37 (15,1)	8 (7,2)
Tachykardie	24 (9,8)	3 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75 (30,6)	23 (20,7)
Nasopharyngitis	20 (8,2)	1 (0,9)
Harnwegsinfektion	14 (5,7)	5 (4,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (7,8)	4 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (13,9)	8 (7,2)
Psychiatrische Erkrankungen	45 (18,4)	18 (16,2)
Angst	13 (5,3)	2 (1,8)
Schlaflosigkeit	22 (9,0)	6 (5,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen; Ergänzungen aus dem Studienbericht mit gleicher MedDRA-Version 23.1 übersetzt. d. nach Angaben der Prüferin / des Prüfers basierend auf den Kriterien von Lee et al., 2014 [23] e. kein PT gemäß MedDRA-Version 23.1; nicht übersetzt ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 111
IMCgp100-202, Datenschnitt: 13.10.2020		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	133 (54,3)	40 (36,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (4,1)	2 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (6,1)	5 (4,5)
Hypophosphatämie	10 (4,1)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,9)	6 (5,4)
Gefäßerkrankungen	28 (11,4)	3 (2,7)
Hypertonie	21 (8,6)	3 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,9)	7 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	8 (7,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (6,1)	5 (4,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (20,0)	0 (0)
Hautausschlag	23 (9,4)	0 (0)
Makulo-papulöser Hautausschlag	21 (8,6)	0 (0)
Pruritus	11 (4,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (8,6)	2 (1,8)
Müdigkeit	13 (5,3)	1 (0,9)
Untersuchungen	37 (15,1)	9 (8,1)
Erhöhte AST	13 (5,3)	1 (0,9)
Erhöhte Lipase	10 (4,1)	6 (5,4)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 111
IMCgp100-202, Datenschnitt: 13.10.2020		
Gesamtrate SUEs	69 (28,2)	26 (23,4)
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,2)	0 (0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^d	24 (9,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,6)	6 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,9)	7 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (5,7)	0 (0)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen d. nach Angaben der Prüferin / des Prüfers basierend auf den Kriterien von Lee et al., 2014 [23] MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tebentafusp N = 245	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 111
IMCgp100-202, Datenschnitt: 13.10.2020		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	8 (3,3)	7 (6,3)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,8)	0 (0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,4)	0 (0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,9)
Hyperglykämie	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	1 (0,9)
Hirnödem	1 (0,4)	0 (0)
Intrakranielle Masse	0 (0)	1 (0,9)
Kompression des Rückenmarks	1 (0,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,9)
Linksventrikuläre Dysfunktion	0 (0)	1 (0,9)
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Hypotonie	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,9)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	3 (2,7)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,9)
Enteritis	0 (0)	1 (0,9)
Gastritis	0 (0)	1 (0,9)
Übelkeit	1 (0,4)	0 (0)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Hepatotoxizität	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,9)
Erythem	0 (0)	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0 (0)
Müdigkeit	1 (0,4)	0 (0)
a. Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anwendungsgebiete

*Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.*

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Art der Anwendung

Tebentafusp ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.

Tebentafusp darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das CRS in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten 3 Tebentafusp-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Wenn während einer der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden 3 Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert, auftritt), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Bei Patienten, die mindestens 3 Monate

lang ambulant mit Tebentafusp behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosisgaben nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei den meisten Patienten trat nach Tebentafusp-Infusionen das CRS auf. Die Diagnose des CRS wurde meistens aufgrund von Fieber gestellt, gefolgt von Hypotonie und selten Hypoxie. Andere häufig beobachtete Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen einzuleiten, darunter Antipyretika, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Tocilizumab oder Kortikosteroide, um eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen.

Akute Hautreaktionen

Unter Tebentafusp-Infusionen wurden akute Hautreaktionen berichtet, die möglicherweise auf den Wirkmechanismus und die gp100-Expression in normalen Melanozyten der Haut zurückzuführen sind. Akute Hautreaktionen umfassten hauptsächlich Ausschlag, Pruritus, Erythem und Hautödem.

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab.

Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen. Die Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Hautreaktionen kann zum vorübergehenden Aufschieben nachfolgender Tebentafusp-Behandlungen führen.

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden. Bei Patienten mit vorbestehenden

kardiovaskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Treten bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome von kardialen Ereignissen auf, sind diese zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese oder einer entsprechenden Veranlagung sowie bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein EKG aufgezeichnet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Das Schulungsprogramm hat zum Ziel, den Überwachungsvorgang hervorzuheben und die sofortige Diagnose und Behandlung des CRS zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tebentafusp auf den Markt kommt, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten, die voraussichtlich Tebentafusp verschreiben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- *Schulungsmaterial für Ärzte.*
- *Informationsmappe für Patienten.*

Weiterführende Informationen finden sich in der Fachinformation sowie im European Public Assessment Report (EPAR) für Tebentafusp.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFND	Allele Frequency Net Database
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
ICD-9	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KOF	Körperoberfläche
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das uveale Melanom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Tebentafusp als Monotherapie bei der Behandlung von humanes Leukozyten-Antigen(HLA)-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU fehle es an geeigneten Therapieoptionen zur Behandlung des metastasierten oder inoperablen uvealen Melanoms. Für betroffene Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien würden meist Behandlungsoptionen des kutanen Melanoms angewendet werden, jedoch mit deutlich geringeren Erfolgsquoten und auf Kosten einer hohen behandlungsbedingten Toxizität. Der pU erläutert, dass Tebentafusp eine Therapieoption für HLA-A*02:01-positive erwachsenen Patientinnen und Patienten darstelle, durch die sich ein Überlebensvorteil bei einem gut zu bewältigenden Sicherheitsprofil ergebe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Neu erkrankte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde) im Jahr 2023		676
2	davon mit uvealem Melanom	85	574
3	davon mit metastasiertem uvealem Melanom	40–50	230–287
4	davon mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01	48,7	112–140
5	zuzüglich inoperable Patientinnen und Patienten	4	116–145
6	davon in der GKV	88,1	102–128

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Neu erkrankte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde) im Jahr 2023

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2] die berichteten Fallzahlen der Neuerkrankungen des Zeitraums 2009 bis 2019 von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus der Gruppe C 69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Diese extrapoliert er mithilfe einer linearen Regressionsanalyse (ohne Berücksichtigung des Jahres 2011) auf das Jahr 2023 und schätzt dadurch eine Anzahl von 676 neu erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom

Der pU entnimmt aus 2 Übersichtsarbeiten zu Behandlungsoptionen bzw. Krankheitscharakteristika des uvealen Melanoms [3,4], dass das uveale Melanom einen Anteil von 85 % der okulären Melanome ausmacht. Der pU wendet diesen Anteil auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 an und weist somit eine Anzahl von 574 Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom zu ermitteln, zieht der pU je 1 Übersichtsarbeit von Bedikian (2006) [5] und Caravajal et al. (2017) [4] zu Therapieoptionen des metastasierten uvealen Melanoms sowie Angaben von der Webseite des Deutschen Krebsforschungszentrums in der Helmholtz-Gemeinschaft [6] heran. Aus diesen Quellen entnimmt er, dass bei einer Spanne von 40 % bis 50 % der Patientinnen und Patienten das uveale Melanom metastasiert und wendet sie auf die Patientenzahl aus

Schritt 2 an. Er weist entsprechend eine Spanne von 230 bis 287 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom aus.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die einen HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen

Der pU entnimmt der Allele Frequency Net Database (AFND) [7] – einer öffentlichen Datenbank, die die Allelfrequenzen von Immungenen in weltweiten Populationen enthält –, eine Allelfrequenz von 0,2839. Mittels des Hardy-Weinberg-Gesetzes ermittelt er, dass 48,7 % der deutschen Bevölkerung den HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen. Er nimmt an, dass die Verteilung dieses HLA-Subtyps in den nächsten 10 Jahren unverändert bleibt. Der pU wendet den Anteil von 48,7 % auf die in Schritt 3 ermittelte Spanne an und berechnet so eine Anzahl von 112 bis 140 Patientinnen und Patienten mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die inoperabel sind

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen uvealem Melanom legt der pU einen Anteilswert von 4 % zugrunde, den er auf Grundlage des Beitrags einer Klinikerin im Rahmen der mündlichen Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 05.09.2022 zum zugehörigen Verfahren zu Tebentafusp [8] schätzt. Den Anteilswert veranschlagt der pU auf die zuvor in Schritt 4 ermittelte Anzahl der HLA-A*02:01-positiven metastasierten Patientinnen und Patienten und berechnet so 4 bis 5 inoperable Patientinnen und Patienten. Diese addiert der pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 4 und weist eine entsprechende Spanne von 116 bis 145 metastasierten oder inoperablen Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU wendet abschließend einen berechneten GKV-Anteil von 88,1 % [9,10] auf das Ergebnis aus Schritt 5 an und schätzt für das Jahr 2023 eine Anzahl von 102 bis 128 HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde)

Es ist zu berücksichtigen, dass durch das Vorgehen in den Schritten 1 bis 3 des pU ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die im Betrachtungsjahr mit metastasiertem uvealem Melanom erstdiagnostiziert werden. Dadurch lässt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten außer Betracht, deren Erkrankung in vorherigen Jahren

neu diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr metastasiert sind. Dies kann zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen.

Aus verschiedenen vom pU angeführten Quellen [11-14] ergibt sich zudem für das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten uvealen Melanom eine Spanne von 10,2 bis 16 Monaten. Der pU erwartet jedoch, dass sich das mediane Gesamtüberleben dieser Patientenpopulation unter der Therapie von Tebentafusp auf einen Wert nahe des Ergebnisses der Zulassungsstudie [14] von 21,7 Monaten erhöhen wird. Da der pU in seiner Herleitung jedoch nur neu erkrankte Patientinnen und Patienten eines Jahres berücksichtigt, würden prävalente Patientinnen und Patienten fehlen.

Zu Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom

Der vom pU angesetzte Anteilswert in Höhe von 85 % beschreibt den Anteil der uvealen Melanome an den okulären Melanomen. Virgil et al. (2007) [15] ist zu entnehmen, dass die Gruppe der okulären Melanome nur die Codes für Iris und Ziliarkörper (190.0), Retina (190.5) sowie die Aderhaut (190.6) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision (ICD-9) und somit vermutlich nicht die Gesamtheit der Diagnosegruppe ICD-10 C69.- umfasst. Der Begriff des okulären Melanoms ist bei Chang et al. (1998) [16] – Primärquelle des Anteilswerts von 85 % – verglichen zu Virgil et al. (2007) weiter gefasst. Jedoch bleibt unklar, ob das okuläre Melanom mit der ICD-10-Diagnosegruppe C69.- aus Schritt 1 übereinstimmt. Zudem basieren beide Publikationen auf veralteten Datengrundlagen. Eine Übertragbarkeit des Anteils auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 führt somit zu Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom

Der pU entnimmt den Publikationen von Bedikian et al. (2006) und Caravajal et al. (2017) [4,5] eine Spanne von 40 % bis 50 % für Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom, deren Erkrankung metastasiert. Aus der jeweils zitierten Primärquelle von Kujala et al. (2003) [17] lässt sich ein solcher Anteil nicht entnehmen. Da zudem die Anteilsangabe von der Webseite des Deutschen Krebsforschungszentrums in der Helmholtz-Gemeinschaft [6] nicht mit einer Primärquelle belegt ist, ist der vom pU verwendete Anteil und somit die von ihm ermittelte Patientenzahl in diesem Schritt mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die inoperabel sind

Der pU erfasst die inoperablen Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom über einen geschätzten Anteilswert von 4 %. Er liefert keine hinreichenden Belege, anhand derer sich die Höhe des geschätzten Anteilswertes bestimmen lässt. Des Weiteren wendet er den Anteilswert auf alle HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom an anstatt auf diejenigen mit HLA-A*02:01-positivem uvealem Melanom. Dieses Vorgehen ist methodisch nicht nachvollziehbar und es ist unklar,

ob hierdurch inoperable Patientinnen und Patienten, die sich nicht in einem metastasierten Stadium befinden, hinreichend berücksichtigt wurden.

Einordnung in bisheriges Verfahren und Gesamtfazit

Der pU wendet größtenteils das Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation analog zu dem Nutzenbewertungsverfahren von Tebentafusp im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 [18] an. Die vom pU aktuell ermittelte Spanne (102 bis 128) schließt die in dem damaligen Verfahren ermittelte Anzahl (112, [18]) mit ein.

Die abweichenden Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren sind insbesondere auf eine höhere Ausgangsbasis, das Ansetzen einer Spanne in Schritt 3 sowie einen etwas geringeren Anteilswert in Schritt 4 zurückzuführen.

Im vorliegenden Verfahren sowie im vorherigen Verfahren zu Tebentafusp liegen methodische Unsicherheiten vor. Jedoch ist die im vorherigen Verfahren thematisierte Überschätzung des Anteils des HLA-A*02:01 Subtyps aufgrund der detaillierteren und nachvollziehbaren Ausführungen des pU im vorliegenden Verfahren hinfällig. Insgesamt wird der Unsicherheit durch die breitere Spanne im vorliegenden Verfahren in höherem Maße Rechnung getragen. Aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung neu erkrankter Patientinnen und Patienten ist zu erwarten, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten näher an der Obergrenze der Spanne liegt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1 der Berechnung der Patientenzahl (siehe Abschnitt II 1.3.1) berechnet der pU die Inzidenz für die Jahre 2019 bis 2029 [2]. Auf Grundlage seiner Extrapolation geht der pU davon aus, dass die Inzidenz in den nächsten Jahren abnehmen wird.

Für die Prävalenz ermittelt der pU keine Werte über das Jahr 2023 hinaus, merkt jedoch an, dass sich diese aufgrund eines höheren medianen Gesamtüberlebens unter Tebentafusp im Vergleich steigern könnte.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tebentafusp	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	102–128	Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung neu erkrankter Patientinnen und Patienten ist zu erwarten, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten näher an der Obergrenze der Spanne liegt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Tebentafusp benannt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Dacarbazin,
- Ipilimumab,
- Lomustin,
- Nivolumab und
- Pembrolizumab.

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Dacarbazin, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab an, sodass die entsprechenden Angaben für Lomustin fehlen. Der pU macht zudem Angaben zur Kombinationstherapie bestehend aus Ipilimumab und Nivolumab. Diese Kombinationstherapie wird im Folgenden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU macht für Tebentafusp Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten basierend jeweils auf einer Primäranalyse (Oktober 2020), einer 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) und einer Hochrechnung auf 1 Behandlungsjahr. Im Folgenden wird nur die Behandlung über das gesamte Jahr bewertet.

Gemäß der Fachinformation [1] darf Tebentafusp nur unter Anweisung und Aufsicht einer Ärztin bzw. eines Arztes verabreicht werden, die bzw. der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten 3 Infusionen mit Tebentafusp in einem stationären Umfeld zu verabreichen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,19-22]. Der pU rundet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich für Dacarbazin, Pembrolizumab, in der Obergrenze von Nivolumab sowie für Tebentafusp eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Da in den Fachinformationen [1,20-22] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Ipilimumab finden sich in der Fachinformation nur Angaben für eine Monotherapie im Rahmen eines Induktionsregimes, demnach ist die Behandlungsdauer auf 4 Zyklen begrenzt [19].

Gemäß der in Abschnitt 4.2 genannten Empfehlung der Fachinformation zu Tebentafusp [1] geht der pU davon aus, dass die ersten 3 Zyklen stationär und die weiteren Zyklen ambulant erfolgen. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,19-22].

Für Tebentafusp berechnet der pU einen Verbrauch inklusive Verwurf von 1 Durchstechflasche à 100 µg pro Behandlungstag. Dies ist nachvollziehbar. Auch für die Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Dacarbazin veranschlagt der pU korrekterweise Verwurf.

Für Dacarbazin richtet sich der Verbrauch nach der Körperoberfläche (KOF) [22]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel sowie die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene (Körpergewicht: 77 kg; Körpergröße: 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [23] zugrunde.

Der Verbrauch von Ipilimumab richtet sich [19] nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [23] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tebentafusp, Dacarbazin, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2023 wieder.

Für die Kosten der stationären Anwendung von Tebentafusp veranschlagt der pU den Herstellerabgabepreis (10 000,00 €) zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer. Die Angaben zu den jeweiligen Kosten sind plausibel. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [24] hat Tebentafusp den neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode(NUB)-Status 1 erhalten. Auch für das Jahr 2024 hat Tebentafusp den NUB-Status 1 erhalten [25], sodass für das Jahr 2024 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden kann.

Für Dacarbazin steht in den Wirkstärken 500 mg und 1000 mg je ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung.

Für Nivolumab lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 120 mg) eine zweckmäßigere und wirtschaftlichere Stücklung darstellen, als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 100 mg und 1-mal 40 mg).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Tebentafusp setzt der pU für den Krankenhausaufenthalt zur Überwachung der Patientinnen und Patienten bei den ersten 3 Verabreichungen insgesamt 3-mal den Erlös für die DRG C65Z (Bösartige Neubildungen des Auges), ausgelöst durch die Diagnose „Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde: Chorioidea“ (ICD-10 C69.3), mit einer Verweildauer von jeweils 1 Tag (= 24 Stunden) an. Dies ist im Abgleich mit der Fachinformation [1], welche unter anderem die Überwachung auf Anzeichen und Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms einen stationären Aufenthalt über Nacht für mindestens 16 Stunden empfiehlt, plausibel. Der pU berücksichtigt korrekt den Abschlag, da der von ihm angesetzte stationäre Aufenthalt (jeweils 1 Tag) unterhalb der unteren Grenzverweildauer liegt. Im Falle der ambulanten Verabreichung setzt der pU für die Gabe von Flüssigkeit im Rahmen einer Prämedikation und für die Gabe von Tebentafusp jeweils die Gebührenordnungsposition (GOP) 02100 (Infusion über eine Dauer von mindestens 10 Minuten) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) (Stand: 2. Quartal 2023) an. Zudem setzt er für die empfohlene Nachbeobachtung die GOP 05340 (Überwachung der Vitalfunktionen) an, wobei die Häufigkeit der angesetzten Leistung sowie die Auswahl ausschließlich dieses Codes nicht nachvollziehbar ist. Allerdings bleiben weitere GKV-Leistungen – beispielsweise die Gabe von Humanalbumin [1] – unberücksichtigt.

Der pU setzt für Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab [19-21] eine Kontrolle des Serum-Kreatinins (GOP 32066 gemäß EBM), der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320 und 32321 gemäß EBM) sowie der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070 und 32071 gemäß EBM) an. Letzteres setzt er mit Ausnahme der GOP 32058 gemäß EBM auch für Dacarbazin an [22]. Er quantifiziert diese mit je 13 Einheiten pro Jahr bzw. 4 Einheiten pro Jahr im Fall von Ipilimumab. Diese Leistungen sind auf Basis der Angaben in den Fachinformationen [19-22] weitgehend plausibel, wobei darin die Häufigkeit der Leistung nicht angegeben ist. Für Ipilimumab fällt gemäß Fachinformation [19] nur im Rahmen der Kombinationstherapie mit Nivolumab die Überwachung der Schilddrüsenfunktion an. Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleiben weitere GKV-Leistungen – beispielsweise Kosten für die Verabreichung entsprechender Infusionstherapien [19-22] unberücksichtigt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern, sonstigen parenteralen Lösungen sowie Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Für

Tebentafusp setzt der pU je applikationsfertige Einheit Kosten für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 54 € an. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt er zudem Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 81 € bzw. 71 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tebentafusp Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 591 300,35 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten von Dacarbazin sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3). Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

Die Arzneimittelkosten von Ipilimumab sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

Die Arzneimittelkosten von Nivolumab sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt, da eine wirtschaftlichere Stückelung verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3). Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tebentafusp	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	580 220,34	8272,01	2808,00	591 300,35	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Dacarbazin	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	4586,79— 7047,35	9,00	1377,00— 6885,00	5972,79— 13 941,35	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3). Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Ipilimumab		62 357,56	46,60	284,00	62 688,16	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Lomustin		keine Angabe				–

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Nivolumab	siehe oben	73 029,32	151,45	923,00— 1846,00	74 103,77— 75 026,77	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt, da eine wirtschaftlichere Stückelung verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3). Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
Pembrolizumab	siehe oben	85 991,04— 91 365,48	151,45	568,00— 1207,00	86 710,49— 92 723,93	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Es können Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27].
<p>a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Nach Angaben des pU liegen keine Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation vor. Der pU schätzt Tebentafusp als Standardtherapie für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ein. Der pU weist darauf hin, dass gemäß Fachinformation [1] empfohlen wird, zumindest die ersten 3 Infusionen mit Tebentafusp in einem stationären Umfeld zu verabreichen. Nach der 3. Infusion und sobald die Patientin bzw. der Patient die letzte Infusion ohne Hypotonie, die einen medizinischen Eingriff erfordert, toleriert, können die nachfolgenden Dosen in einer geeigneten ambulanten Umgebung verabreicht werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Immunocore. KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1): 109-140. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>.
4. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(1): 38-44. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>.
5. Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46(1): 151-166. <https://doi.org/10.1097/01.iio.0000195852.08453.de>.
6. Deutsches Krebsforschungszentrum. Aderhautmelanom: Erste Immuntherapie verfügbar [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2022/fk10-aderhautmelanom-tebentafusp-zulassung.php>.
7. Allele Frequency Net Database. HLA data sets [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <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
≡.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Tebentafusp (D-768) [online]. 2022 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-822/2022-09-05_Wortprotokoll_Tebentafusp_D-768.pdf.

9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Februar 2022, (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1), Stand: 28. Februar 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2023.pdf.
10. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Stichtag 31.12.2022 (Code: 12411-0001) [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1692675525272#abreadcrumb>.
11. Khoja L, Atenafu EG, Suci S et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1370-1380. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz176>.
12. Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA et al. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *Oncologist* 2016; 21(7): 848-854. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0522>.
13. Rantala ES, Hernberg M, Kivela TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2019; 29(6): 561-568. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000575>.
14. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021; 385(13): 1196-1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
15. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007; 114(12): 2309-2315. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>.
16. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83(8): 1664-1678. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::Aid-cncr23>3.0.Co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::Aid-cncr23>3.0.Co;2-g).
17. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(11): 4651-4659. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0538>.
18. Immunocore Ireland. Tebentafusp (Kimmtrak); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/822/#dossier>.

19. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Ipilimumab - Yervoy [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Nivolumab - Opdivo [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
21. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation Pembrolizumab - Keytruda [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
22. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin - Lipomed [online]. 2022 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
23. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.
25. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 05.02.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13626/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2024.pdf.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.