

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. August 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Tebentafusp

veröffentlicht am 1. August 2022

Vorgangsnummer 2022-05-01-D-768

IQWiG Bericht Nr. 1398

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tebentafusp (Kimmtrak®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Ansprechrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Tebentafusp (Kimmtrak®) und auch das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) beim Aderhautmelanom. Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA A*02:01-positiven Pat. mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das Aderhautmelanom ist eine seltene Erkrankung. Charakteristisch ist eine frühe, hepatische Metastasierung. Mangels Phase-III-Studien gibt es keinen evidenzbasierten Therapiestandard beim inoperablen oder metastasierten Aderhautmelanom. Empfohlen wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, Zytostatika und lokoregionalen Maßnahmen.
- Tebentafusp ist ein bispezifisches Protein für die gezielte Immuntherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Tebentafusp ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie IMCgp100-202 zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin).
- Tebentafusp führte gegenüber der Kontrolle zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 5,6 Monate; HR 0,51) und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 0,4 Monate; HR 0,73).
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist gegenüber der Kontrolle erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren durch Symptome eines Cytokine-Release-Syndroms bedingt. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 2% niedrig.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tebentafusp auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) die Bewertung: 4

Tebentafusp ist eine hochwirksame Immuntherapie bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom und HLA A*02:01-Positivität.

2. Einleitung

Das Aderhautmelanom ist eine seltene maligne Erkrankung. Es macht etwa 85% der Melanome im Auge aus. Die Häufigkeit in Deutschland wird auf 4-5 Erkrankungen / 1.000.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben [1-4].

Biologisch unterscheidet sich das Aderhautmelanom von Melanomen der Haut oder der Schleimhäute. Bei über 80% der Pat. finden sich onkogene Mutationen in den G-Protein- α -Untereinheiten *GNAQ* oder *GNA11*. Diese führen zur kontinuierlichen Aktivierung des *RAS/RAF/MEK/ERK* Signalübertranswegs [5-7].

Klinisch ist das Aderhautmelanom neben der lokalen Symptomatik durch eine frühe Metastasierung und präferenziellen Befall der Leber charakterisiert.

3. Stand des Wissens

Bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom bestehen mehrere Therapiemöglichkeiten. Dacarbazin galt über viele Jahre als Therapie der Wahl, allerdings mit sehr niedrigen Remissionsraten (<5%), kurzem progressionsfreiem Überleben (<3 Monate) und einer medianen Gesamtüberlebenszeit <10 Monate. Neue Arzneimittel wie Selumetinib, Sunitinib wurden in randomisierten Studien jeweils gegen Dacarbazin getestet, ohne dass sich ein OS-Benefit zeigen ließ [8, 9]. Besser untersucht und derzeit häufig in der Chemotherapie eingesetzt wird die Kombination von Treosulfan und Gemcitabin [10, 11].

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

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

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

Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Tebentafusp bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Tebentafusp beim inoperablem oder metastasiertem Aderhautmelanom

Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR) ⁴	ÜL ⁵
IMCgp100-202 [16], Dossier	Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin	Tebentafusp	378	5 vs 9 ⁶	2,9 vs 3,3 0,73 ⁷ p = 0,01	16,0 vs 21,7 0,51 p < 0,0001

¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle** vs **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

Tebentafusp wurde von der FDA im Januar 2022, von der EMA im April 2022 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Tebentafusp

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard und keine zugelassenen Arzneimittel nach einer systemischen Vortherapie gibt, wäre eine Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe sinnvoll. Diese soll folgende Therapieoptionen umfassen:

- Immuncheckpoint-Inhibitoren (Nivolumab/Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)
- Zytostatika (Dacarbazin, Fotemustin, Gemcitabin/Treosulfan)
- Lokoregionale Maßnahmen
- Best Supportive Care

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie IMCgp100-202. Die im Kontrollarm zugelassenen Therapien verteilen sich folgendermaßen:

- Pembrolizumab 32%
- Ipilimumab 13%
- Dacarbazin 6%.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 13. Oktober 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Tebentafusp sowohl im Median als im Gesamtverlauf signifikant gegenüber dem Vergleichsarm und im Median um 5,1 Monate verlängert.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde statistisch signifikant verlängert, im Median um 0,4 Monate.

4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Die Gesamtansprechrate lag bei 9% gegenüber 5% im Vergleichsarm.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen waren durch Symptome eines Cytokine-Release-Syndroms bedingt: Fieber (76%), Schüttelfrost (47%) und Hypotonie (38%). Bei den meisten Pat. treten Hautreaktionen auf, die auch den Großteil der CTCAE Grad 3/4 Nebenwirkungen ausmachen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger unter Tebentafusp als im Kontrollarm auf, 44 vs 17%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 2% der Pat. auftraten, waren Exanthem (18%), Fieber (4%), Pruritus (4%), arterielle Hypertonie (4%), erhöhte Lipase (4%), Fatigue (3%), Hypotonie (3%) und erhöhte Transaminasen (3%). Dabei ist festzustellen, dass diese vorwiegend innerhalb der ersten 3 Applikationen auftreten und im Verlauf weniger häufig und milder sind. Dazu passt, dass nur 2% der Pat. im Tebentafusp-Arm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrach, im Kontrollarm waren es 5%. Dies zeigt, dass die Therapie trotz höherer Nebenwirkungsrate insgesamt gut toleriert wurde.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L erhoben. Dabei zeigten sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Studienarmen.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Als positiver Effekt von Tebentafusp wird die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bewertet. Die unerwünschten Ereignisse werden aufgrund methodischer Einwände nicht bewertet.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tebentafusp anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17].

ESMO-MCBS v1.1 für Tebentafusp: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Aderhautmelanom ist eine seltene Erkrankung. Umso höher ist das Vorliegen von Daten einer großen, multizentrischen Phase-III-Studie zu bewerten. Tebentafusp führte zu einer statistisch hochsignifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber einem Kontrollarm mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin. Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Kontrollarm

Die ASCO Guidelines zum Melanom haben zusammengefasst: "No recommendation could be made for or against specific therapy for uveal melanoma." [ASCO]. Auf diesem Hintergrund ist die Festlegung eines Kontrollarms mit Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin nachvollziehbar. Aktuell wäre auch eine Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab als Kontrolle geeignet.

Endpunkte

Tebentafusp gehört jetzt zu der kleinen Gruppe neuer Arzneimittel in der Onkologie, bei der sich keine oder nur eine relativ schwache Relation zwischen Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zeigt. Während der Einfluss von Tebentafusp auf die Gesamtüberlebenszeit fast überwältigend ist (HR 0,51), ist die Ansprechrate mit 9% niedrig und die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Median von 0,4 Monaten niedrig. Auf diesem Hintergrund ist es zwar nachvollziehbar, dass der pU auf die ausführliche Präsentation dieser Daten im Dossier verzichtet hat, aus wissenschaftlicher Sicht ist ein solches Vorgehen jedoch unakzeptabel. Insbesondere die Auswertung der Pat. mit Progress unter Therapie zeigt, dass auch diese von Tebentafusp im Vergleich zum Standardarm im Gesamtüberleben profitieren (HR 0,43).

Nebenwirkungen

Wie bei vielen Formen der Immuntherapie stehen die unmittelbaren Reaktionen auf das neue Arzneimittel im Vordergrund der Nebenwirkungen. Die meisten Nebenwirkungen traten unmittelbar nach Erstinfusion oder innerhalb der ersten 4 Wochen auf. Die Nebenwirkungen erfordern ein differenziertes Management, sind aber gut behandelbar. Das zeigt sich auch in der niedrigen Abbruchrate.

Tebentafusp ist eine hochwirksame Immuntherapie bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom und HLA A*02:01-Positivität.

6. Literatur

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83:1664-1678, 1998. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g)
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 118:1881–1885, 2011. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64:9–29, 2014. DOI: 10.3322/caac.21208
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al.: Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114:2309–2315, 2007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
5. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al.. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363:2191–2199, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000584
6. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al.. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:5230–5234, 2008. DOI: 10.1167/iovs.08-2145
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al.. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457:599–602, 2009. DOI:10.1038/nature07586
8. Leyvraz S, Keilholz U: Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 24:162-169, 2012. DOI: [10.1097/CCO.0b013e32834ff069](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834ff069)
9. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al.: Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 101:38-44, 2017. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2016-309034](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034)
10. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ et al.: Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br. J. Cancer* 92: 1997-2003, 2005. DOI: [10.1038/sj.bjc.6602586](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602586)

11. Schmittel A, Schuster R, Bechrakis NE et al.: A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 15: 447-451, 2005. DOI: [10.1097/00008390-200510000-00014](https://doi.org/10.1097/00008390-200510000-00014)
12. Rantala ES, Hermsberg MM, Piperno-Neumann S et al.: Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Ret Eye Res* Jan 6;101041, 2022. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2022.101041](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041)
13. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, et al.: Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:742–6. 10.1093/annonc/mdt585 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Pelster MS, Gruschkus SK, Gombos DS et al.: Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 39: 599:607, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605)
15. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al.: Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J. Clin. Oncol.*, 39 (2021), pp. 586-598, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00550](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550)
16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 385:1196-1206, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485
17. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-score-cards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Tebentafusp

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. C. Jessica Hassel (DermatoOnkologie der Universitätshautklinik am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) und PD. Dr. Sebastian Ochsenreither (Charité Comprehensive Cancer Center, Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



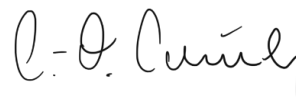
Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand