

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. März 2024

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

**Tebentafusp  
(Überschreiten der Umsatzschwelle)**

**veröffentlicht am 1. März 2024**

**Vorgangsnummer 2023-12-01-D-995**

**IQWiG Bericht Nr. 1731**

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. Ereignisfreies Überleben
      - 4.3.2.2. Remissionsrate
      - 4.3.2.3. Lebensqualität
      - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
  - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Dieses erneute Verfahren zu Tebentafusp (Kimmtrak®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA A\*02:01-positiven Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. 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
-	- Dacarbazin - Ipilimumab - Lomustin - Nivolumab - Pembrolizumab	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Gegenüber dem ersten Verfahren zu Tebentafusp haben sich keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse ergeben.
- Die vom G-BA festgelegte ZVT einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Zytostatika ist nachvollziehbar. In der aktuellen Versorgung ist Tebentafusp bereits zum Therapiestandard geworden.
- Basis dieser erneuten Nutzenbewertung ist IMCgp100-202, eine internationale Phase-III-Studie mit 378 Pat. und einer 2:1 Randomisierung zugunsten des neuen Arzneimittels.
- Tebentafusp führte gegenüber der Vergleichstherapie zur signifikanten und nachhaltigen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Ansprechrate liegt bei 11%, die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bei 0,5 Monaten.
- Hauptnebenwirkungen sind Exantheme, Fieber und Hypotonie. Die Nebenwirkungen sind kurzzeitig und treten in den ersten Wochen auf. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 2% vs 5% im Kontrollarm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tebentafusp den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der IQWiG-Bericht schließt sich dem Vorschlag des pU zur Quantifizierung des Zusatznutzens an.
- Tebentafusp wird als Monotherapie eingesetzt.

Bei HLA A\*02:01-positiven Pat. mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ist Tebentafusp inzwischen zum Therapiestandard geworden.

## 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- $\alpha$ -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.

Analog zum Melanom von Haut und Schleimhäuten wurde die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren evaluiert. Ipilimumab blockt CTLA-4 und ist für die Therapie des Melanoms zugelassen. Retrospektive Analysen und Phase-II-Studien zeigen eine 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 uvealem Melanom aber nur wenig wirksam [14]. 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 [14, 15]. Allerdings waren in diese Studien bis zu 20% Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung eingeschlossen und damit eher untypisch für Pat. mit uvealem Melanom. Daten 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, insbesondere wenn die Patienten für HLA-A0201 negativ sind.

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 <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR) <sup>4</sup>	ÜLZ <sup>5</sup>	ÜLR <sup>6</sup>
IMCgp100-202 [16, 17], Dossier	Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin	Tebentafusp	378	5 vs 11 <sup>7</sup>	2,9 vs 3,4 0,76 <sup>8</sup> p = 0,01	16,9 vs 21,6 0,68 p < 0,01	7,5 vs 15,3 p = 0,130

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 60 Monaten; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle vs Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> 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

Der G-BA hat bei dieser erneuten Nutzenbewertung eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard und keine zugelassenen Arzneimittel nach einer systemischen Vortherapie gibt, ist 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

Das in der ZVT mit aufgeführte Lomustin hat historische Bedeutung und wird nicht empfohlen.

##### 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 82%
- Ipilimumab 12%
- Dacarbazin 6%.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 13. Oktober 2020. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16, 17].

##### 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 4,7 Monate verlängert. Die Überlebensrate nach 60 Monaten lag im Tebentafusp-Arm etwa doppelt so hoch wie im Kontrollarm. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass 16 Pat. im Kontrollarm bei Progress Tebentafusp erhielten. Hierdurch wird der Einfluss von Tebentafusp möglicherweise unterschätzt.

### 4. 3. 2. Morbidität

#### 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde statistisch signifikant verlängert, im Median um 0,5 Monate.

#### 4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Die Gesamtansprechrate lag bei 11% gegenüber 5% im Vergleichsarm. Eine komplette Remission wurde nur bei einem Patienten beobachtet.

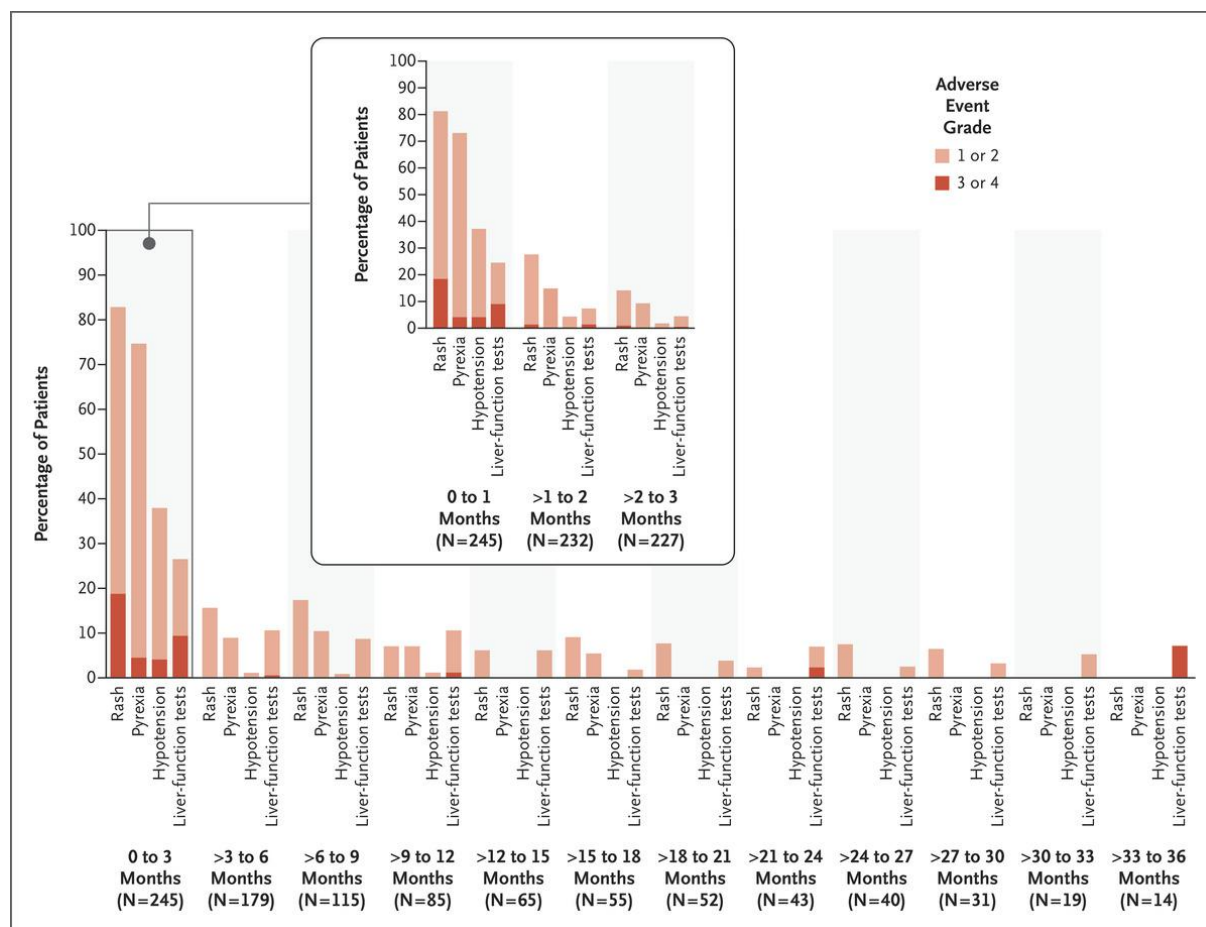
#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden mittels der visuellen Analogskala EQ-5D-5L und des EORTC QLQ-C30 erfasst. Hierbei zeigten sich eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (HR 0,67; p=0,03).

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Eine Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen ist graphisch in der aktuellen Publikation dargestellt, siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Langzeitanalyse der unerwünschten Ereignisse [17]**



Die häufigsten klinischen Nebenwirkungen waren Exanthem (Rash), Fieber und Hypotonie. Die meisten unerwünschten Ereignisse hatten sich nach 3 Monaten zurückgebildet.

2% der Pat. im Tebentafusp-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, im Kontrollarm waren es 5%.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Für die Analyse der Gesamtüberlebenszeit werden aus methodischen Gründen die Daten des Datenschnitts von 2020 herangezogen. Das ist aus klinischer Sicht nicht sinnvoll, da wir insbesondere auch bei initialen Hinweisen auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachhaltige Daten für die Indikationsstellung und die Information der Pat. benötigen.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

#### **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 [18].

ESMO-MCBS v1.1 für Tebentafusp: 4

#### **6. Kombinationstherapie**

Tebentafusp wird entsprechend der Zulassung als Monotherapie, nicht in Kombination eingesetzt.

#### **7. Ausmaß des Zusatznutzens**

Das Aderhautmelanom ist eine seltene Erkrankung. Die jetzt vorgelegten Daten bestätigen die Daten der frühen Nutzenbewertung. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig.

#### Kontrollarm - ZVT

Zwischenzeitlich wurden auch Daten einer einarmigen Studie GEM-1402 aus Spanien zur Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitorkombination Nivolumab + Ipilimumab (N+I) publiziert [19]. Hier zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 12,7 Monaten. Daten direkt randomisierter Studien zum Vergleich von N+I vs Tebentafusp liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich auf der Basis eines Propensity Score Matching zeigt eine signifikante Überlegenheit von Tebentafusp [20].

#### Endpunkte

Der Einfluss von Tebentafusp auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig. Allerdings ist der Einfluss auf die Gesamtansprechrate mit 11% niedrig und die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Median von 0,5 Monaten relativ kurz. Auf diesem Hintergrund ist es zwar nachvollziehbar, dass der pU wiederum auf die ausführliche Präsentation dieser Daten im Dossier verzichtet hat, aus wissenschaftlicher Sicht ist ein solches Vorgehen jedoch unakzeptabel.

#### 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 sehr niedrigen Abbruchrate.

Tebentafusp ist inzwischen zum Standard bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom und HLA A\*02:01-Positivität geworden.

## 8. 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, Hermberg 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* 25:742–746, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdt585
14. Pelster MS, Gruschus 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 39:586-598, 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. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P et al.: Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 389:2256-2266, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304753)
18. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
19. 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 39:586-598, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00550](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550)
20. Piulats JM, Watkins C, Costa-Garcia M et al.: Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis. Ann Oncol 35:317-326, 2024. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.11.013](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.013)

#### Stellungnehmer

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Jessica C. Hassel (DermatoOnkologie der Universitätshautklinik am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) und Prof. Dr. Sebastian Ochsenreither (Charité Comprehensive Cancer Center, Solide Onkologie, Early Clinical Trial Unit, Charité Campus Benjamin Franklin) erarbeitet.*