



(21640) KIMMTRAK, Immunocore GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2024

1 Zulassung Swissmedic

KIMMTRAK wurde von Swissmedic per 9. Mai 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

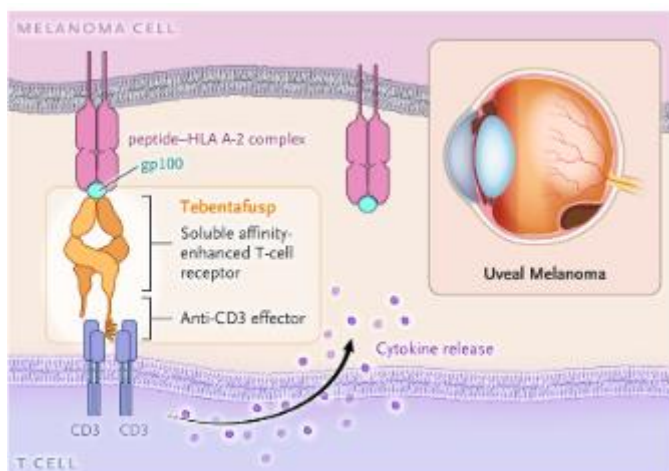
„KIMMTRAK wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Tebentafusp ist ein bispezifisches Fusionsprotein, das aus einem T-Zell-Rezeptor (TCR; Steuerdomäne) besteht, der mit einem Antikörperfragment fusioniert ist, das an CD3 (Differenzierungsgruppe 3; Effektor-domäne) bindet. Das TCR-Ende bindet mit hoher Affinität an ein gp100-Peptid, das auf der Zelloberfläche von Tumorzellen des uvealen Melanoms vom humanen Leukozyten-Antigen-A*02:01 (HLA-A*02:01) präsentiert wird. Die Effektor-domäne bindet an den CD3-Rezeptor der polyklonalen T-Zellen. Bei Bindung der TCR-Steuerdomäne von Tebentafusp an Uveamelanomzellen und der CD3-Effektor-domäne an polyklonale T-Zellen wird eine immunologische Synapse gebildet. Diese immunologische Synapse führt zur Umleitung und Aktivierung polyklonaler T-Zellen, und zwar unabhängig von deren ursprünglichen TCR-Spezifität. Tebentafusp-aktivierte polyklonale T-Zellen setzen inflammatorische Zytokine und zytolytische Proteine frei, was zur direkten Lyse von Tumorzellen des Uveamelanoms führt.



Standard of Care

Gemäss UpToDate (Metastatic uveal melanoma, last updated 3. April 2024):

Das uveale Melanom oder Aderhautmelanom ist eine seltene bösartige Erkrankung, die von Melanozyten in der Aderhaut des Auges, zu der Iris, Ziliarkörper und Aderhaut gehören, ausgeht, und macht etwa 85% aller okulären Melanome aus. Trotz wirksamer Behandlung des Primärtumors liegt das Risiko einer Fernmetastasierung bei Patienten mit Aderhautmelanom bei bis zu 50%. Die Fernmetastasen kommen hauptsächlich in der Leber vor, können aber auch in folgenden Organen lokalisiert werden: Lunge, Knochen, subkutanes Gewebe, Lymphknoten und Hirn.

Die Prognose für das metastasierte oder inoperable uveale Melanom ist allgemein schlecht, das mediane Gesamtüberleben beträgt 6 bis 12 Monate und es liegen wenig randomisierte Studien, in denen lokale und systemische Therapien miteinander verglichen wurden.

Die Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms wird von den klinischen Faktoren, wie z.B. der Bestimmung des Genotyps HLA-A*02:01, der Tumormasse, der Wachstumsrate und der Lage des Tumors sowie der Verfügbarkeit von klinischen Studien bestimmt.

Vor Einleitung einer systemischen Therapie wird die Bestimmung des humanen Leukozytenantigens (HLA)-A*02:01 empfohlen. Für Patienten mit therapienaivem metastasiertem Aderhautmelanom, die HLA-A*02:01-positiv sind, wird eine Behandlung mit Tebentafusp empfohlen.

Für HLA-A*02:01-negative Patienten oder Patienten mit ausgedehnten oder schnell fortschreitenden Aderhautmelanom wird Teilnahme an klinischen Studien empfohlen.

Bei Patienten mit leberdominanter Erkrankung wird eine lokale Therapie empfohlen. Eine initial systemische Therapie kann jedoch eine angemessene Alternative darstellen.

Zu den lokalen Therapien gehören: hepatische arterielle Infusion von Chemotherapie (HAI), transarterielle Chemoembolisation (TACE), isolierte hepatische Perfusion mit Melphalan, selektive interne Radiotherapie (SIRT), Bestrahlung und chirurgische Resektion.

Bei signifikant extrahepatischer Erkrankung wird eine Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab empfohlen. Patienten, bei denen diese Kombination nicht angewendet werden kann, können alternativ eine Einzeltherapie mit einem PD-1-Inhibitor (Pembrolizumab oder Nivolumab) erhalten. Die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe ist jedoch begrenzt. Der Einsatz von CTLA-4-Inhibitoren (z.B. Ipilimumab) als Einzelsubstanzen wurde nicht direkt verglichen und wird nicht empfohlen.

Chemotherapie wird bei Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom in der Regel nicht angewendet. Es hat sich gezeigt, dass kein Chemotherapeutikum, weder allein noch in Kombination, das Überleben von Patienten mit metastasierter Erkrankung verlängert, wobei die Ansprechraten im Allgemeinen unter 10% liegen. Zu den untersuchten Wirkstoffen gehören Dacarbazin, Temozolomid, Cisplatin, Bendamustin, Treosulfan, Gemcitabin, Fotemustin-basierte Therapien und andere.

Aktuell sind in der Schweiz keine Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen. Gemäss Steeb et al. gibt es keine evidenzbasierten Leitlinien für die Therapie des Aderhautmelanoms. Die Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene Stadien des uvealen Melanoms wurden weitgehend vom kutanen Melanom übernommen, trotz bestehender klinischer und biologischer Unterschiede innerhalb der beiden Erkrankungen und mit viel geringeren Ansprechraten und hoher behandlungsbedingten Toxizität.

Studienlage

Bei der Studie **IMCgp100-102** handelte es sich um eine supportive unverblindete, multizentrische Phase I/II Studie, in die Patienten mit HLA-A*02:01-positivem metastasiertem Uveamelanom aufgenommen wurden, die nach mindestens einer vorherigen die Leber betreffenden Therapie oder systemischen Therapie, einschliesslich Immuncheckpoint-Inhibitoren, nach Metastasenbildung eine Krankheitsprogression erfahren hatten. Die Patienten wurden mit Tebentafusp unter Anwendung eines Eskalations-Dosierungsschemas behandelt. Der Datenschnitt erfolgte am 26. Juni 2019.

Bei der Studie **IMCgp100-202** handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase II Studie, in die Patienten mit HLA-A*02:01-positivem metastasiertem Uveamelanom aufgenommen wurden, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patienten erhielten randomisiert (2:1) entweder Tebentafusp wöchentlich als intravenöse Infusion gem. dem empfohlenen int-

raindividuellen Dosierungsschema oder eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) in den zugelassenen Dosen des jeweiligen Arzneimittels bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten unzumutbarer Toxizität¹.

Abkürzungen/Begriffe	
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CRS	cytokine release syndrome
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
MTD	Maximum Tolerated Dose (maximal verträgliche Dosis)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	progressionsfreies Überleben
RP2D	Recommended Phase-II-Dose (empfohlene Phase-II-Dosis)
TRAEs	Treatment-related adverse events

Studie 1 – Carvajal, R. D. 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. Journal of Clinical Oncology 2022; Volume 40, Issue 17: 1939-1948.

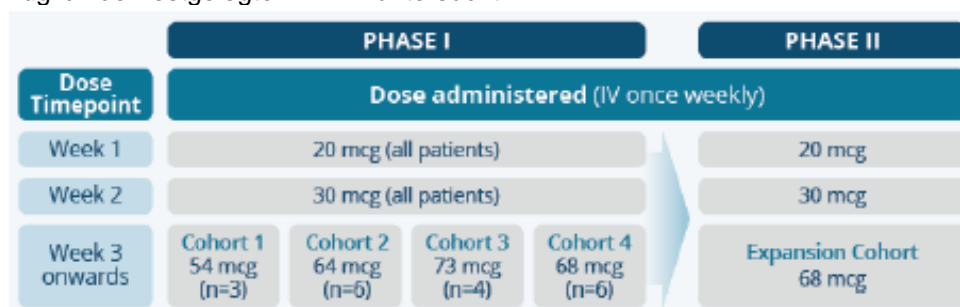
UND

IMMUNOCORE LTD. 2021b. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-102.

Design

Einarmige, offene, multizentrische, Phase-I/II-Studie.

Die Studie besteht aus einer Dosis-Eskalationsphase (Teil I) und einer Dosis-Expansionsphase (Teil II). Im Teil I wurde die maximal verträgliche Dosis (MTD) und die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie (RP2D) bestimmt. Im Teil II wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit bezüglich der festgelegten RP2D untersucht.



Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien für die aktuelle Label-Population:

- inoperables oder metastasiertes uveales Melanom
- HLA-A*02:01-positiv
- ≥ 18 Jahre
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score von 0-1
- Die Patienten mussten in den Phase-1-Dosiseskaltionskohorten an einer (messbaren oder nicht messbaren, akzeptablen) Krankheit gemäss RECIST v1.1 gelitten haben. Die Patienten mussten in den Phase-2-Dosissteigerungskohorten eine messbare Erkrankung gehabt haben.
- mindestens eine vorherige Therapie
- Lebenserwartung von > 3 Monaten

Wichtigste Ausschlusskriterien für die aktuelle Label-Population:

- symptomatische oder unbehandelte Metastasen des ZNS
- Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Biologika in der Vorgeschichte
- klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung
- Patienten mit Laborwerten, die ausserhalb der Norm lagen.

¹ Steeb, T. et al, Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematically identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2020; 146: 1079-1088

Studienpopulation

146 Patienten, davon 19 in der Dosis-Eskalationsphase und 127 in der Dosis-Expansionsphase.

Das Durchschnittsalter in der Dosis-Expansionsphase (Teil II) betrug 60.4 Jahre. Ca. Hälfte der Patienten war weiblich. Alle Patienten hatten bei Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die Mehrheit der Patienten hatte zu Beginn der Behandlung einen LDH-Wert >ULN, einen ALC-Wert $\geq 1.0 \times 10^9/L$ und einen ALP-Wert $\leq ULN$, und etwa die Hälfte der Patienten hatte Lebertastasen von ≥ 3 cm. Mit Ausnahme von 3 Patienten in der Dosis-Eskalationsphase (Teil I) hatten alle anderen Patienten in der Studie mindestens eine und maximal sechs vorherige Therapien erhalten.

Intervention

Tebentafusp wurde als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in 28-Tage-Zyklen verabreicht. Zur Minimierung von CRS und Hauttoxizität wurde ein Dosis-Titrationschema angewendet, mit 20 µg am Tag 1 und 30 µg am Tag 8 des ersten Zyklus.

Im Teil I wurden 19 Patienten mit den Dosen: 54 µg, 64 µg, 73 µg und 68 µg ab Tag 15 des ersten Zyklus behandelt. Dabei wurde eine RP2D von 68 µg ermittelt.

Im Teil II wurden 127 Patienten mit einer Tebentafusp-Dosis von 68 µg ab Tag 15 des ersten Zyklus behandelt.

Während der Verabreichung der ersten drei Dosen im Zyklus 1 wurden die Patienten mind. 16 Stunden lang stationär überwacht.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Dosis-Expansionsphase 169 Tage (Bereich 1 bis 1065). Die mediane Anzahl abgeschlossener Zyklen betrug 5 (Bereich 0 bis 35) und die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 247 Tage.

Characteristic	Statistic	Phase 2 dose expansion (N=127)	Overall (N=146)
Number of cycles started	n	127	146
	Mean (Std)	9.3 (7.71)	10.2 (9.06)
	Median	6.0	7.0
	Min, Max	1, 37	1, 51
Number of cycles completed	n	127	146
	Mean (Std)	7.9 (7.28)	8.7 (8.27)
	Median	5.0	6.0
	Min, Max	0, 35	0, 45
Duration of treatment (days)	n	127	146
	Mean (Std)	247.0 (218.46)	274.4 (256.50)
	Median	169.0	176.0
	Min, Max	1, 1065	1, 1405
Total actual dose received	n	127	146
	Mean (Std)	2270.1 (2053.07)	2489.3 (2334.60)
	Median	1546.0	1602.5
	Min, Max	20, 9842	20, 12607
Dose intensity	n	127	146
	Mean (Std)	58.949 (9.3298)	59.033 (9.1371)
	Median	62.220	62.210
	Min, Max	20.00, 67.28	20.00, 73.23
Relative dose intensity (%)	n	127	146
	Mean (Std)	96.728 (6.7238)	96.437 (6.7167)
	Median	100.000	100.000
	Min, Max	62.57, 100.00	62.57, 100.00

Min = minimum; Max = maximum; N = Total number of patients; n = number of patients with an observation; Std = standard deviation.

Primärer Endpunkt

- Gesamtansprechrare (ORR) definiert als die bestätigte Rate des vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR)

Parameter	KIMMTRAK (2L+) (n = 127)
Gesamtansprechrare (ORR) ¹	6 (4.7%)
(95%-KI)	(1.8; 10)
Komplette Remission (CR)	0
Partielle Remission (PR)	6 (4.7%)
Stabile Erkrankung (SD) ²	23 (18.1%)

¹ Bewertet durch unabhängige zentrale Beurteilung anhand RECIST-v1.1-Kriterien

² Bezogen auf ≥ 24 Wochen

Sekundäre Endpunkte

- Dauer des Ansprechens (DOR)

Das mediane DOR betrug 8.7 Monate (95% KI: 5.6 bis 24.5). Von den 127 Patienten in der Phase-2-Dosis-Expansionskohorte lag der geschätzte Prozentsatz der anhaltenden Responder nach 6 Monaten bei 60.0% (95 % KI: 12.6 bis 88.2) und nach 12 Monaten bei 20.0% (95 % KI: 0.8 bis 58.2).

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS betrug 2.8 Monate (95% CI: 2.0 bis 3.7). Bei den 127 Patienten der Phase-2-Dosis-Expansionskohorte lagen die geschätzten PFS-Raten bei 25.0% (95% KI: 17.8 bis 32.9) nach 6 Monaten und 10.9% (95% KI: 6.2 bis 17.2) nach 12 Monaten. Bei insgesamt 106 (83.5%) Patienten kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung, 11 (8.7%) Patienten starben bei Nichtfortschreiten der Erkrankung.

- Gesamtüberleben (OS)

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 19.6 Monate (95% CI: 16.0 bis 22.2). Das mediane OS lag bei 16.8 Monaten (95% CI: 12.9 bis 21.3). 69 Patienten starben und 58 Patienten wurden aus irgendeinem Grund zensiert. Von den 127 Patienten in der Dosis-Expansionsphase (Teil II) betrug die OS-Rate 61.8% (95 % KI: 52.6 bis 69.8) nach 12 Monaten und 37.0% (95 % KI: 26.5 bis 47.5) nach 24 Monaten.

- Patient Reported Outcomes

EORTC QLQ-C30:

Es gab keine Verschlechterung (basierend auf einem Schwellenwert von 10 Punkten) im Zyklus 1, Zyklus 5 oder Zyklus 9 in allen Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, kognitive Funktionsfähigkeit und soziale Funktionsfähigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten und globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität.

EQ-5D-5L:

Die durchschnittlichen EQ-5D-Index- und EQ-VAS-Werte bei Studienbeginn betrug 0.8109 bzw. 77.2 und unterschieden sich nicht signifikant von den Normen der Allgemeinbevölkerung (0.779 für Index und 77.8 für EQ-VAS). Es gab keine Verschlechterung des EQ-5D oder des EQ-VAS im Zyklus 1, Zyklus 5 oder Zyklus 9 oder am Ende der Behandlung (basierend auf MID= 0.075 bzw. 7.5).

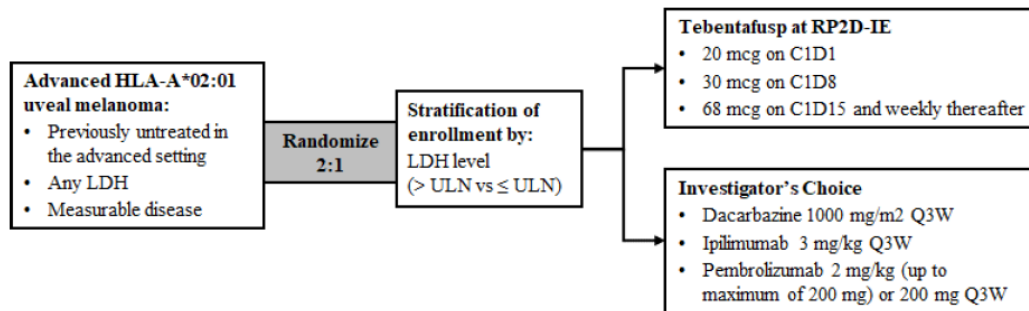
Studie 2

Nathan, P. et al, Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 2021; 385:1196-206.

Design

Randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie.

Die Randomisierung war stratifiziert nach Lactatdehydrogenase (LDH)-Status, einem bekannten prognostischen Faktor für nicht resezierbare oder metastasierte Uvealmelanome:



C#D# = Cycle # Day #; HLA = human leukocyte antigen; LDH = lactate dehydrogenase; Q3W = every 3 weeks; RP2D-IE = recommended Phase II dose intra-patient escalation regimen; ULN = upper limit of normal.

Nach Vollendung der primären Wirksamkeitsanalyse durften Patienten aus der Kontrollgruppe, in die mit Tebentafusp behandelte Gruppe wechseln.

Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien für die aktuelle Label-Population:

- inoperables oder metastasiertes uveales Melanom
- HLA-A*02:01-positiv
- ≥ 18 Jahre
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score von 0-1
- mindestens eine messbare Läsion gemäss RECIST, Version 1.1.
- keine vorherige systemische oder lokale (die Leber betreffende) Therapie
- Lebenserwartung von > 3 Monaten

Wichtigste Ausschlusskriterien für die aktuelle Label-Population:

- Symptomatische oder unbehandelte Metastasen des ZNS
- Autoimmunerkrankungen, welche mit Glucocorticoiden behandelt wurden.
- Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva
- klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung
- Patienten mit Laborwerte, die ausserhalb der Norm lagen.

Studienpopulation

378 Patienten, davon 252 im Tebentafusp-Arm und 126 im Kontrollarm wurden randomisiert. 245 bzw. 111 Patienten wurden behandelt.

Die Patienten wiesen folgende Merkmale zu Studienbeginn auf:

Table 1. Demographic and Disease Characteristics at Baseline (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Tebentafusp Group (N=252)	Control Group (N=126)
Median age (range) — yr	64 (23–92)	66 (25–88)
Male sex — no. (%)	128 (51)	62 (49)
Median time since primary diagnosis (range) — yr	3.0 (0.1–25)	2.4 (0.1–36)
ECOG performance-status score — no. (%) [†]		
0	192 (76)	85 (67)
1	49 (19)	31 (25)
2	0	1 (1)
Data missing	11 (4)	9 (7)
Lactate dehydrogenase >ULN — no. (%)	90 (36)	46 (37)
Largest metastatic lesion — no. (%) [‡]		
≤3.0 cm, stage M1a	139 (55)	70 (56)
3.1 to 8.0 cm, stage M1b	92 (37)	46 (37)
≥8.1 cm, stage M1c	21 (8)	10 (8)
Location of metastasis — no. (%)		
Hepatic only	131 (52)	59 (47)
Extrahepatic only	9 (4)	10 (8)
Hepatic and extrahepatic	111 (44)	55 (44)
Data missing	1 (<1)	2 (2)
Previous surgical therapy for metastatic disease — no. (%)	24 (10)	9 (7)

* ULN denotes the upper limit of the normal range. Percentages may not sum to 100 because of rounding.

[†] The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scale ranges from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability; a score of 0 indicates no symptoms, 1 mild symptoms, and 2 moderate symptoms.

[‡] Lesions were assessed with the use of the seventh edition of the Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer.

Intervention

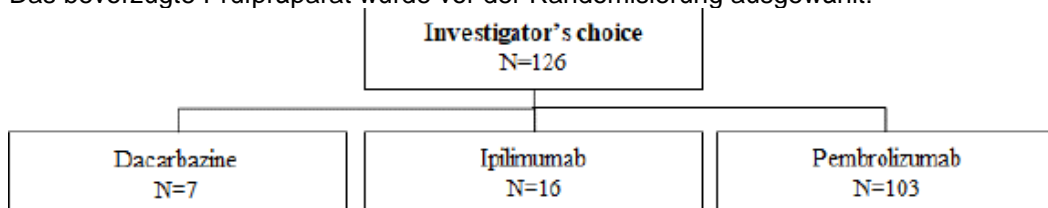
Arm 1:

Tebentafusp wurde als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 in 21-Tage-Zyklen verabreicht. Zur Minimierung von CRS und Hauttoxizität wurde ein Dosis-Titrationsschema angewendet, mit 20 µg am Tag 1 und 30 µg am Tag 8 des ersten Zyklus. Ab Tag 15 wurden 68 µg wöchentlich verabreicht. Während der Verabreichung der ersten drei Dosen im Zyklus 1 wurden die Patienten mind. 16 Stunden lang stationär überwacht.

Arm 2 (nach Wahl des Prüfers):

- Dacarbazin 1000 mg/m², verabreicht am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus
oder
- Ipilimumab 3 mg/kg, verabreicht am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus für maximal vier Dosen
oder
- Pembrolizumab 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg oder 200 mg, sofern lokal zugelassen, verabreicht am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus.

Das bevorzugte Prüfpräparat wurde vor der Randomisierung ausgewählt:



Die Studienergebnisse beruhen auf dem geplanten ersten Datenschnitt vom 13.10.2020, als etwa 60% der gesamten Todesfälle (87 in der Tebentafusp- und 63 in der Kontrollgruppe) beobachtet worden waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zu diesem Zeitpunkt 14.1 Monate.

Die mediane Behandlungsdauer im Tebentafusp-Arm betrug 163 Tage (Bereich 1 bis 1016) und im Kontrollarm 65 Tage (Bereich 1 bis 658 Tage). Die mediane Anzahl abgeschlossener Zyklen betrug 7 (Bereich 0 bis 38) bzw. 4 (Bereich 1 bis 32) und die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 219.5 Tage bzw. 118.9 Tage.

Parameter	Tebentafusp (N=245)	Investigator's Choice (N=111)
Number of cycles started		
N	245	111
Mean (Std)	10.8 (8.7)	6.3 (6.0)
Median (Min, Max)	8.0 (1, 44)	4.0 (1, 32)
Number of cycles completed		
N	245	111
Mean (Std)	9.3 (7.7)	6.3 (6.0)
Median (Min, Max)	7.0 (0, 38)	4.0 (1, 32)
Duration of treatment, days		
N	245	111
Mean (Std)	219.5 (191.6)	118.9 (130.3)
Median (Min, Max)	163.0 (1, 1016)	65.0 (1, 658)
Relative dose intensity, %		
N	245	111
Mean (Std)	99.9 (0.4)	100.0 (0.0)
Median (Min, Max)	100.0 (95, 100)	100.0 (100, 100)

Max = maximum; Min = minimum; Std = standard deviation.

Number of cycles started = total number of cycles of study drug received (including partial cycles and reduced doses), where a cycle was 3 weeks.

Number of cycles completed = total number of complete cycles of study drug received without any interruption (but including reduced doses).

Duration of treatment (days) = (date of last study drug administration – date of first study drug administration + 1).

Relative dose intensity (%) = (total actual dose received intensity/total planned dose intensity) × 100.

Source: Table 14.3.1.0.1.

Insgesamt wurden 109 Patienten (43.3 %) im Tebentafusp-Arm und 18 Patienten (14.3 %) im Vergleichstherapie-Arm über die RECIST-Progression hinaus behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung bei diesen Patienten betrug 1.9 bzw. 1.1 Monate.

Parameter	Tebentafusp (N=252)	Investigator's Choice (N=126)
Treatment duration, months ^a		
n (%)	109 (43.3)	18 (14.3)
Mean (Std)	3.5 (4.6)	2.3 (3.2)
Median (Min, Max)	1.9 (0.1, 28.8)	1.1 (0.1, 13.0)
<12 weeks	70 (27.8)	15 (11.9)
12-24 weeks	25 (9.9)	1 (0.8)
>24 weeks	14 (5.6)	2 (1.6)

ITT = Intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Std = standard deviation.

^a Duration of treatment beyond RECIST v1.1 progression is the time from RECIST v1.1 progression to the date of last dosing recorded at the time of the data cutoff.

Primärer Endpunkt

- Gesamtüberleben (OS)

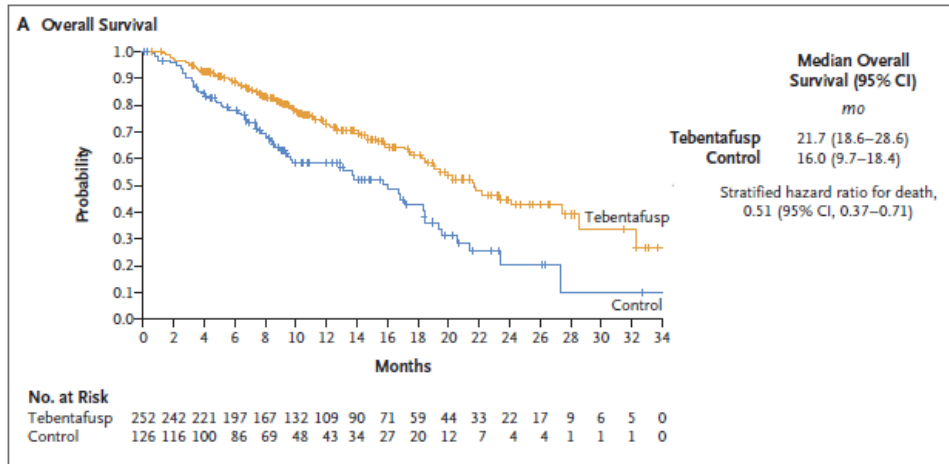
Das mediane OS lag bei 21.7 Monaten (95% KI: 18.6 bis 28.6) in der Tebentafusp-Gruppe und bei 16 Monaten 95% KI: 9.7 bis 18.4) in der Kontrollgruppe.

Parameter	KIMMTRAK (n = 252)	Vergleichstherapie (n=126)
-----------	-----------------------	-------------------------------

Anzahl Todesfälle	87 (34.5%)	63 (50%)
Median Monaten (95%-KI)	21.7 (18.6; 28.6)	16.0 (9.7; 18.4)
HR (95%-KI) ¹	0.51 (0.37; 0.71)	
p-Wert	p = < 0.0001	
Überlebenswahrscheinlichkeit (95%-KI)		
1 Jahr	73% (66.4; 78.8)	58.5% (48.3; 67.3)

¹ Basiert auf proportionalem Hazard-Modell stratifiziert nach LDH-Status

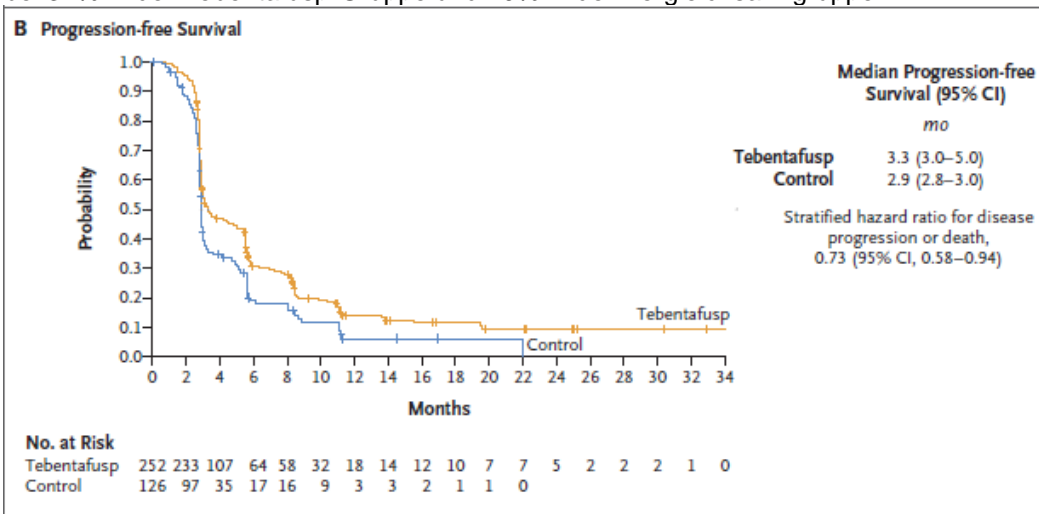
² Zweiseitiger p-Wert bezogen auf Long-Rank-Test stratifiziert nach LDH



Sekundäre Endpunkte

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS betrug 3.3 Monate (95% KI: 3.0 bis 5.0) in der Tebentafusp-Gruppe bzw. 2.9 (95% KI: 2.8 bis 3.0) in der Vergleichstherapie-Gruppe. Die geschätzten PFS-Raten nach 6 Monaten lagen bei 31% in der Tebentafusp-Gruppe und 19% in der Vergleichsarmgruppe.



- Gesamtansprechrates (ORR) definiert als die bestätigte Rate des vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR)

Parameter	KIMMTRAK (n = 252)	Vergleichstherapie (n=126)
Gesamtansprechrates (ORR) ¹	26 (10.3%)	6 (4.8%)
(95%-KI)	(6.9; 14.8)	(1.8; 10.1)
Komplette Remission (CR)	1 (0.4%)	0
Partielle Remission (PR)	25 (9.9%)	6 (4.8%)
Stabile Erkrankung (SD) ²	52 (20.6%)	16 (12.7%)

Mediane Dauer des Ansprechens (95%-KI)	9.9 Monate (5.6; 22.1)	9.7 Monate (2.7; --)
--	------------------------	----------------------

¹ Aktualisiert anhand aller Patienten, die eine Gelegenheit für mind. 3 radiografische Beurteilungen hatten

² Bezogen auf ≥ 24 Wochen

- Dauer des Ansprechens (DOR)

Parameter	KIMMTRAK (n = 252)	Vergleichstherapie (n=126)
Mediane Dauer des Ansprechens (95%-KI)	9.9 Monate (5.6; 22.1)	9.7 Monate (2.7; --)

Sicherheit / Verträglichkeit

Studie 1

Das Sicherheitsprofil der Tebentafusp-Monotherapie war durch unerwünschte Wirkungen gekennzeichnet, die mit dem Wirkmechanismus in Zusammenhang stehen. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen waren im Allgemeinen kutan (gp100+ Melanozyten) oder zytokinvermittelt (T-Zell-Aktivierung) und umfassten Pyrexie (80%), Pruritus (67%) und Schüttelfrost (64%), mit behandlungsbedingten Ereignissen des Grades 3 oder 4 wie makulo-papulösem Hautausschlag (13%), Hypotonie (8%), erhöhter AST und Hypophosphatämie (jeweils 5%); es gab keine Ereignisse des Grades 5. Schwerwiegende Ereignisse, die als mit Tebentafusp in Zusammenhang stehend betrachtet wurden, traten bei 21% der Patienten auf und umfassten am häufigsten Pyrexie (6%), CRS (3%) sowie makulo-papulösen Ausschlag und Hypotonie (jeweils 2%). Die Inzidenz behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Tebentafusp-Gabe führten, betrug 3% und umfasste Vorhofflimmern und CRS bei einem Patienten sowie Multiorganversagen, linksventrikuläre Dysfunktion und Dyspnoe bei jeweils einem Patienten.

Studie 2

Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen jeglichen Grades in der Tebentafusp-Gruppe waren zytokinbedingte unerwünschte Ereignisse, wie Pyrexie (76%), Schüttelfrost (47%) und Hypotonie (38%) und hautbedingte unerwünschte Ereignisse, wie Hautausschlag (83%), Pruritus (69%) und Erytheme (23%). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder 4 traten bei 109 (44%) Patienten in der Tebentafusp-Gruppe und bei 19 (17%) Patienten in der Kontroll-Gruppe auf.

Das Zytokinfreisetzungssyndrom trat bei 89% der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe auf.

In beiden Gruppen wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle beobachtet.

Bei den meisten Patienten in der Tebentafusp Gruppe (57%) traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in den ersten 4 Wochen der Behandlung während der Dosissteigerung auf; die Häufigkeit und der Schweregrad nahmen mit wiederholter Gabe ab.

Table 2. Treatment-Related Adverse Events (Safety Population).*				
Event	Tebentafusp Group (N=245)		Control Group (N=111)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Any treatment-related adverse event	243 (99)	109 (44)	91 (82)	19 (17)
Cytokine release syndrome†	217 (89)	2 (1)	3 (3)	0
Rash‡	203 (83)	45 (18)	27 (24)	0
Pyrexia	185 (76)	9 (4)	3 (3)	0
Pruritus	169 (69)	11 (4)	23 (21)	0
Chills	114 (47)	1 (<1)	3 (3)	0
Nausea	105 (43)	2 (1)	21 (19)	0
Fatigue	101 (41)	7 (3)	29 (26)	1 (1)
Hypotension	93 (38)	8 (3)	0	0
Dry skin	72 (29)	0	4 (4)	0
Vomiting	64 (26)	1 (<1)	7 (6)	0
Erythema	56 (23)	0	1 (1)	0
Headache	53 (22)	1 (<1)	3 (3)	1 (1)
Aspartate aminotransferase increased	47 (19)	11 (4)	9 (8)	0
Alanine aminotransferase increased	43 (18)	7 (3)	8 (7)	2 (2)
Lipase increased	32 (13)	9 (4)	7 (6)	6 (5)
Diarrhea	31 (13)	2 (1)	16 (14)	3 (3)
Lymphopenia	22 (9)	6 (2)	2 (2)	0
Hyperbilirubinemia	21 (9)	5 (2)	2 (2)	0
Hypophosphatemia	19 (8)	7 (3)	1 (1)	0
Hypertension	15 (6)	9 (4)	2 (2)	1 (1)

* Shown are treatment-related adverse event that were reported in at least 20% of patients (any grade) or in at least 2% of patients (grade ≥3) in either group.

† Cytokine release syndrome was graded according to the 2019 recommendations of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy for consensus grading for cytokine release syndrome.²¹

‡ Rash is a composite term for a list of skin-related adverse events of any grade (see Table S2).

Fachinformation (Stand März 2023):

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei mit KIMMTRAK behandelten Patienten waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (88%), Ausschlag (85%), Fieber (52%), Pruritus (72%), Ermüdung (55%), Übelkeit (66%), Schüttelfrost (56%), Abdominalschmerz (86%), Ödem (56%), Hypo-/Hyperpigmentierung (48%), Hypotonie (43%), trockene Haut (35%), Kopfschmerzen (32%) und Erbrechen (62%).

Bei 4% der behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum permanenten Absetzen von KIMMTRAK. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von KIMMTRAK führte, war das Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Nebenwirkungen, die zu mindestens einem Aussetzen der Dosis führten, traten bei 32% der mit KIMMTRAK behandelten Patienten auf (wöchentliche Dosisgabe), mit einem Median von einer ausgesetzten Dosis. Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten ein Aussetzen der Dosis erforderten, waren Ermüdung (3%; Grad 1-3), Fieber (2,7%; Grad 1-3), Alaninaminotransferase erhöht (2,4%; Grad 1-4), Aspartataminotransferase erhöht (2,4%; Grad 1-3), Abdominalschmerz (2,1%; Grad 1-3) und Lipase erhöht (2,1%; Grad 1-3).

Bei 5,3% in der mit KIMMTRAK behandelten Patientengruppe führten Nebenwirkungen zu mindestens einer Dosisänderung. Nebenwirkungen, die bei ≥ 1% der Patienten eine Dosisänderung erforderten, waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,9%; Grad 1-3) und Hypotonie (1,1%; Grad 2-4).

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

(...) Die Mehrheit (84%) der CRS-Episoden begann am Tag der Infusionsgabe. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS lag bei 2 Tagen. CRS führte nur selten (1,2%) zum Absetzen der Behandlung. Alle CRS-Symptome bildeten sich zurück.

Akute Hautreaktionen

In der Studie IMCgp100-202 traten bei 91% der mit KIMMTRAK behandelten Patienten akute Hautreaktionen auf, darunter Ausschlag aller Grade (83%), Pruritus (69%), Erythem (25%) und Hautödem (27%). Die meisten Hautreaktionen waren vom Grad 1 (28%) oder 2 (44%), und bei einigen mit KIMMTRAK behandelten Patienten kam es zu Ereignissen vom Grad 3 (21%). (...)

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen auf, wobei die Häufigkeit der Reaktionen vom Grad ≥ 3 abnahm.

Erhöhte Leberenzymwerte

In der Studie IMCgp100-202, in der 95% der Patienten bereits Lebermetastasen aufwiesen, war bei 65% der mit KIMMTRAK behandelten Patienten eine Erhöhung von ALT/AST auf Grad ≥ 1 zu beobachten. Erhöhungen des Bilirubins wurden bei 27% der Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich mit einer Größenzunahme der Lebermetastasen assoziiert waren. Die Mehrheit der ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 trat im Allgemeinen während der ersten 3 KIMMTRAK-Infusionen auf. Bei den meisten Patienten mit ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 verbesserten sich diese innerhalb von 7 Tagen auf Grad ≤ 1 .

Unter Warnhinweisen wird darauf verwiesen, dass KIMMTRAK bei Patienten mit signifikanten Herzerkrankungen in der Anamnese nicht untersucht wurde. Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz sind deshalb sorgfältig zu überwachen.

Im Falle von CRS oder akuten Hautreaktionen soll die Gabe von KIMMTRAK gemäss der Behandlungsleitlinie in der Fachinformation ausgesetzt oder beendet werden. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen.

EMA (Assessment report, EMA/206916/2022)

2.6.9. Discussion on clinical safety

Overall, a total of 372 (245+127) patients in the pivotal study 202 and the supportive study 102 received at least 1 dose of tebentafusp with the dosing regimen suggested for the current application. The cohort is representative of the European population and bearing in mind the low incidence of uveal malignant melanoma, the number of treated patients is considered representative and sufficient for a robust safety assessment. The patients on average received treatment for a relatively long period of time and received full dose when treated. With a mean duration of treatment of 34 weeks and mean relative dose intensity of 98.6%, the exposure to tebentafusp is considered clinically relevant and robust. However, patient-initiated treatment breaks for up to 2 consecutive doses were accepted. The Applicant provided further data showing, that there is no indication that treatment interruptions are associated with worse survival compared to patients without interruptions. (...)

2.6.10. Conclusion on clinical safety

Tebentafusp has a quite extensive degree of toxicity. There were more treatment-related AEs and SAEs than what was seen with investigator's choice (immune checkpoint inhibitors and chemotherapy).

However, the ADRs diminished over time with continued treatment beyond the first few (often 3) treatment cycles, the incidence of grade 4 AEs was low and no grade 5 were registered. The discontinuation rate and dose reduction rate were low and no treatment related deaths were reported. The overall conclusion from the presented data is, that the toxicity from tebentafusp, although wide-ranging, is manageable.

The adverse drug reactions from tebentafusp can, to a great extent, be explained by its mode of action. The most frequent ones being CRS and (acute) skin toxicity. The nature and high frequency of

the ADRs, especially CRS, is quite different from most of the currently available anti-cancer treatments and implies that the conditions, under which the patients receive their treatment, need to be suitable. Hence, the right clinical set-up is very important when treating patients with tebentafusp. This information is sufficiently reflected in the SmPC.

FDA (Multi-discipline review, January 2020)

8.2.11. integrated Assessment of Safety

The safety profile of tebentafusp at the proposed dosage in patient with advanced or metastatic uveal melanoma who have not received prior systemic therapy in the metastatic setting is acceptable with most adverse reactions being Grade 1 or 2 and higher grade toxicities adequately managed through temporary medical intervention or treatment interruption.

Medizinische Leitlinien

Onkopedia

Die Leitlinie Melanom wird aktualisiert (Stand November 2024).

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3-Juli 2020

In der Leitlinie wird lediglich die Behandlung von uvealen Lebermetastasen durch Resektion und lokaltherapeutische Verfahren aufgeführt.

UpToDate

Metastatic uveal melanoma (03. April 2024)

Vor Einleitung einer systemischen Therapie wird die Bestimmung des humanen Leukozytenantigens (HLA)-A*02:01 empfohlen.

Für HLA-A*02:01-positive Patienten mit einem nicht ausgedehnten oder nicht schnell fortschreitenden Aderhautmelanom wird eine Behandlung mit Tebentafusp empfohlen.

ESMO-Guideline

In der Leitlinie ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma wird nicht auf das uveale Melanom eingegangen.

NICE, Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]

In Entwicklung (Stand November 2024).

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Melanoma: uveal, Version 1.2024 – May 23, 2024

Diskussion-Teil der Leitlinie befindet sich in Bearbeitung und wurde zuletzt am 05. April 2022 aktualisiert.

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE^{a,b}

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • When available and clinically appropriate, enrollment in a clinical trial is recommended. • Tebentafusp-tebn in patients who are HLA-A*02:01-positive (category 1)^c • Immune checkpoint inhibitors^{d,e} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nivolumab/ipilimumab^f 	<ul style="list-style-type: none"> Immune checkpoint inhibitors^{d,e} <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab • Anti-PD-1 monotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pembrolizumab ▶ Nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> Consider one or more of the following options: <ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxic regimens <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dacarbazine ▶ Temozolomide ▶ Paclitaxel ▶ Albumin-bound paclitaxel ▶ Carboplatin/paclitaxel • Targeted therapy^{g,h} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Trametinib

Tebentafusp wird zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom empfohlen (Kategorie 1).

If disease is confined to the liver, regional therapies such as chemoembolization, radioembolization, or immunoembolization should be considered. Since tebentafusp-tebn response rates are low, symptomatic patients may be better palliated by liver-directed treatment first or their disease may respond better to ipilimumab/nivolumab.

Seth R. et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology 2022, Volume 40, Issue 21, 2375-2378.

Recommendation 4.1.1

Previously untreated HLA-A*02:01-positive patients with metastatic uveal melanoma should be offered tebentafusp.

(Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong)

Recommendation 4.1.2

For all patients with uveal melanoma other than those addressed by Recommendation 4.1.1, no recommendation for or against any specific systemic therapy may be made at this time. Patients should be offered or referred for enrollment in clinical trials where possible

(Type: No recommendation; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Not applicable)

Nathan P. et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. European Journal of Cancer 2015; 51:2401-2412.

3.7.3. Management of systemic and oligometastatic extrahepatic disease

1. Patients should be considered for clinical trials wherever possible and be informed of available trial options at other centres. [GPP]
2. Patients with good performance status (PS 0-2) who decline trials or for whom no suitable clinical trials are available should be offered systemic treatments and managed in specialist centres with appropriate oncology expertise in uveal melanoma. [GPP]
3. Specialist centres should be involved in treatment decisions and review, but a patient may prefer to receive supportive care and systemic treatment locally. [GPP]
4. Patients with liver predominant disease should be considered for regional therapy. Grade D
5. Loco-regional treatment for the management of oligometastatic disease (i.e. when metastases are limited to a single or limited number of organs) should be considered. This may include surgery, stereotactic treatment or other forms of ablation. [GPP]
6. Ipilimumab can be offered in the UK following NICE approval of this drug for use in melanoma generically.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Tebentafusp bindet gezielt an Zellen des uvealen Melanoms, welche den Genotyp HLA-A*02:01 aufweisen und führt durch Aktivierung von polyklonalen T-Zellen zur Lyse dieser Tumorzellen.

Die ASCO (2022) und das NCCN (2024) empfehlen die Anwendung von Tebentafusp bei Patienten mit metastasiertem Uvealmelanom, die HLA A*02:01-positiv sind.

Aktuell sind in der Schweiz keine Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen.

Die Wirksamkeit von KIMMTRAK wurde in einer einarmigen Phase-I/II-Studie sowie einer randomisierten Phase-II-Studie gegen eine durch den Prüfarzt ausgewählte Behandlung (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) verglichen. Nur 5% der Patienten sprachen auf die Behandlung an und wenn Patienten mit stabiler Erkrankung ≥ 24 Wochen eingeschlossen wurden, erreichte die clinical benefit rate (CBR) in der IMCgp100-102-Studie 22.8%. Tebentafusp führte jedoch zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Vergleichstherapie bei therapienaivem Patienten, die Verlängerung des PFS fiel hingegen gering aus. Robuste Daten zur Verbesserung der Lebensqualität durch Tebentafusp fehlen.

Langzeitdaten² aus der pivotalen Studie ergaben eine geschätzte 3-Jahres OS-Rate von 27% für Tebentafusp im Vergleich zu 18% in der Kontrollgruppe, in welcher Patienten mit der vom Prüfarzt gewählten Therapie behandelt wurden (meist Pembrolizumab, vereinzelt Ipilimumab oder Dacarbazin). Der geringe Unterschied im Überleben nach drei Jahren deutet darauf hin, dass nur ein kleiner Teil der Patienten langfristig von Tebentafusp profitiert.

² Hassel, J.C. et al, Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 2023; 389:2256-2266

Das Sicherheitsprofil weist erhebliche unerwünschten Nebenwirkungen auf. Insbesondere ist das Risiko von zytokinbedingten und hautbedingten Toxizitäten von Bedeutung, die eine engmaschige Überwachung des Patienten während mind. der ersten drei Tebentafusp-Gaben erfordern. Die unerwünschten Nebenwirkungen scheinen jedoch handhabbar zu sein.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Tebentafusp bietet die erste zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, welche den Genotyp HLA-A*02:01 aufweisen. In dieser palliativen Situation konnte unter Tebentafusp das OS im Vergleich zu bisher eingesetzten Therapien verlängert werden. Hingegen sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektiven Ansprechraten mit Tebentafusp bescheiden. Das Sicherheitsprofil weist erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen auf, welche jedoch handhabbar zu sein scheinen und deren Häufigkeit und Schweregrad mit wiederholter Gabe abnehmen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosierung von KIMMTRAK beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. KIMMTRAK wird in NaCl 0.9%-Infusionslösung plus Humanalbumin verdünnt und intravenös über 15-20 Minuten verabreicht. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt.

Im Falle von CRS oder akuten Hautreaktionen soll die Gabe von KIMMTRAK gemäss der Behandlungsleitlinie in der Fachinformation ausgesetzt oder beendet werden. Dosisreduktionen werden nicht empfohlen.

KIMMTRAK wird als Infusionskonzentrat mit 100 µg Tebentafusp in 0.5 ml zur Einmalanwendung angeboten. Eine Durchstechflasche KIMMTRAK reicht somit für eine wöchentliche Gabe.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (Verfügung Gutheissung vom 09. Mai 2023)

Aspekte Clinical Assessment

In unserer abschliessenden Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zum eingereichten Gesuch. Aus klinischer Sicht erfolgt eine Gutheissung der folgenden beantragten Indikation:

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

EMA (Assessment report, EMA/206916/2022)

2.6.7. Conclusions on clinical efficacy

The results from the pivotal study 202 show a clinically relevant improved efficacy with tebentafusp compared to treatments of Investigator's choice regarding OS in the first-line setting. Moreover, efficacy data from the supportive study 102 adds to the totality of the data and supports the applicant's claim for a line-agnostic indication for a targeted disease (mUM), which has not had any available treatments with survival benefit for decades. The Applicant is recommended to provide Final OS data (which is planned after 250 events in the SAP) as a post-authorisation measure.

2.7.2. Balance of benefits and risks

*The efficacy of tebentafusp is considered clinically relevant in the first-line and beyond treatment setting (line agnostic) of patients with HLA-A*02:01-positive unresectable or metastatic uveal melanoma and the toxicity appears manageable. It can therefore be concluded that the benefits outweigh the risks.*

9. Recommendations

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Kimmtrak is favourable in the following indication:
Kimmtrak is indicated as monotherapy for the treatment of human leukocyte antigen (HLA) A*02:01 positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma.

FDA (Multi-discipline review, January 2020)

8.4. Conclusions and Recommendations

The FDA's Assessment:

FDA concludes that the results of Study 202 demonstrate that tebentafusp provides a statistically significant and clinically meaningful improvement in overall survival in patients who were randomized to receive tebentafusp compared to patients randomized to receive Investigator's Choice therapy. Overall survival is considered by FDA to be an acceptable endpoint to demonstrate the effectiveness of new therapeutics across oncology indications.

Study 202 provides the evidence that supports the effectiveness of tebentafusp in patients with metastatic uveal melanoma who have not received prior systemic therapy in the metastatic setting. The safety profile of tebentafusp at the proposed recommended dosage of 20 mcg on Day 1, 30 mcg on Day 8, 68 mcg on Day 15, and 68 mcg once every week thereafter is acceptable in the context of patients with a serious and life-threatening condition and limited treatment options and is manageable with guidelines provided in product labeling. Overall, the review team deems the benefit: risk assessment of tebentafusp in the indicated population to be favorable and recommends regular approval for the following indication:

*KIMMTRACK is a bispecific peptide-HLA-directed CD3 T cell engager indicated for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma.*

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA, Tragende Gründe zum Beschluss, 20. Oktober 2022

1. Rechtsgrundlage

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V).

2.1.2 Ausmass des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Gesamtbewertung

Der G-BA stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom fest. (...)

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen nicht zu allen Endpunkten entsprechende Auswertungen mit Effektschätzern vor. Bei den SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die vorgelegten Auswertungen erlauben jedoch insgesamt keine hinreichend sichere Bewertung und sind somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tebentafusp zu quantifizieren. (...)

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der noch laufenden, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Phase-II-Studie 202.

HAS, Avis sur les médicaments, 04. Januar 2023

ASMR:

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée, ouverte de la supériorité du tébentafusp (voie IV) par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur (pembrolizumab dans 82% des cas), en traitement de 1ère ligne chez des adultes HLA-A*02:01-positifs atteints de mélanome uvéal métastatique, en termes de survie globale (SG) avec un gain en médiane de 5,7 mois ;

Mais considérant d'autre part:

- la supériorité du tébentafusp démontrée par rapport au traitement comparateur laissé au choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression (SSP) avec un gain médian de 0,4 mois, non cliniquement pertinent;
 - le profil de tolérance marqué par les risques importants de survenue, de réactions cutanées aiguës (94%), de troubles cardiaques (15%) ou d'un syndrome de relargage des cytokines (89% des patients) nécessitant une surveillance avant et après l'administration du tébentafusp;
 - l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- la Commission de la Transparence considère que KIMMTRAK 100 µg/0,5 mL (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en monothérapie dans la prise en charge du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02 :01.

ISP :

KIMMTRAK (tébentafusp) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conclusion, il est attendu un impact supplémentaire de KIMMTRAK (tébentafusp) sur la morbidité. Néanmoins, la mise à disposition de KIMMTRAK (tébentafusp) a un impact sur l'organisation des soins et le parcours de soin du patient. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, KIMMTRAK (tébentafusp) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié. (...)

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale et de la survie sans progression dans l'étude IMCgp100-202 (CSR attendu pour 2026). Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

NICE

Beurteilung wird erstellt (Stand November 2024).

SMC, 07. Februar 2023

Keine Beurteilung verfügbar.

CADTH, CADTH Reimbursement Recommendation, January 2023 Volume 3 Issue 1

The CADTH pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends that tebentafusp be reimbursed for the treatment of human leukocyte antigen (HLA)-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma (mUM) in the first-line setting only if the conditions listed in are met:

- treatment with tebentafusp should be reimbursed when initiated in adult patients who have HLA-A*02:01-positive unresectable or metastatic uveal melanoma in the first-line setting.
- Patient must have:
 - o good performance status
 - o clinically stable CNS disease or no brain metastases.
- Tebentafusp should be discontinued in patients who no longer derive clinical benefit or have intolerable toxicity:
 - o Assessment for clinical benefits should be assessed for treatment response every 3 to 4 months or as per physician discretion.
- Tebentafusp should only be prescribed by a clinician with expertise in the management of UM and cytokine release syndrome.
- A reduction in price → A price reduction of 91% would be required for tebentafusp to achieve an ICER of \$50,000 per QALY gained compared to investigator's choice of therapy.

NCPE (Stand November 2024)

Keine Beurteilungen.

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of tebentafusp compared with the current standard of care.

Expertengutachten

Ein Expertengutachten wurde nicht eingereicht.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz besteht ein Bedarf an wirksamen Behandlungen für das HLA-A*02:01-positive inoperable oder metastasierte Uvealmelanom, da es sich hierbei um eine seltene Krankheit (Orphan Disease) handelt und es keine anderen zugelassenen Therapien hierfür gibt. Das metastasiertes uveale Melanom weist eine schlechte Prognose und ein medianes Überleben von wenigen Monaten (6-12 Monate)³ auf.

Patienten mit inoperablen oder metastasierten Uvealmelanom mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01, werden bislang mit Arzneimitteln, welche für die Therapie von Hautmelanomen zugelassen sind, behandelt. Chemo- und Immuntherapien, die zur Behandlung von Hautmelanomen indiziert sind, sind in der Therapie von Uvealmelanomen kaum wirksam bzw. weisen geringe Ansprechraten als in der Behandlung von Hautmelanomen auf.

In der IMCgp100-202-Studie zeigte KIMMTRAK nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14.1 Monaten eine Überlegenheit gegenüber der Vergleichstherapie, mit einem medianem Gesamtüberleben von 21.7 Monaten vs. 16 Monate und einem medianem PFS von 3.3 Monaten vs. 2.9 Monate.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

KIMMTRAK erfüllt einen ungedeckten therapeutischen Bedarf in der Behandlung von Erwachsenen mit metastasierten uvealem Melanom, die HLA-A*02:01-positiv sind, da diese Erkrankung mit einer schlechten Prognose und einer hohen Morbidität einhergeht und es derzeit keine Therapien gibt, die die Überlebenschancen vorhersehbar verbessern.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 µg / 0.5 ml, 1 Durchstechflasche	Fr. 11'466.25	Fr. 12'072.15

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Januar 2027

„Die Therapie mit KIMMTRAK bedarf einer Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

*KIMMTRAK wird als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom vergütet. Das Vorhandensein des HLA-A A*02:01-Genotyps muss mit einem validierten Typisierungsverfahren nachgewiesen werden.*

Die Verschreibung von KIMMTRAK darf nur durch einen Facharzt der medizinischen Onkologie, Hämatologie oder Dermatologie mit Erfahrung im Bereich der Dermato-Onkologie erfolgen.

KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten und der Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) verfügt und nur in entsprechend ausgerüsteten, spezialisierten Zentren, die über multidisziplinäre Teams mit genügend Erfahrung verfügen, um mögliche schwere Komplikationen intensiv-medizinisch behandeln zu können. Mindestens die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen.

³ UpToDate, Metastatic uveal melanoma, last updated 03. April 2024

Die Immunocore GmbH vergütet die in den ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn bezogenen Packungen (4 Durchstechflaschen) auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen Fabrikabgabepreis vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Die Immunocore GmbH erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung KIMMTRAK einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21640.01

Darüber hinaus erstattet die Immunocore GmbH dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, den vollen Betrag in Höhe des Fabrikabgabepreises für diejenige Anzahl Packungen zurück, die eine festgelegte Anzahl Packungen pro Patienten übersteigt. Sie gibt dem Krankenversicherer den Schwellenwert für die Anzahl Durchstechflaschen pro Patienten bekannt, ab dem die Zulassungsinhaberin den Fabrikabgabepreis pro Packung zurückerstattet. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag (Basis Fabrikabgabepreis) zurückgefordert werden.”,

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei Immunocore GmbH den festgelegten Betrag für jede bezogene Packung KIMMTRAK, der von der Zulassungsinhaberin zurückerstattet wird, sowie den Schwellenwert für die Anzahl Packungen pro Patienten bekannt geben. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. SmartMIP etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Immunocore GmbH soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.4 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet voraussichtlich auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung, d.h. bis spätestens zum 4. EAK Termin 2026 ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von KIMMTRAK ab dem 01. Februar 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird das Arzneimittel nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
 - 12 Monate nach befristeter Aufnahme von KIMMTRAK in die SL (30. November 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Januar 2026 bei regulärer Aufnahme) wird die Wirtschaftlichkeit von KIMMTRAK überprüft. Dem BAG sind hierzu 12 Monate nach befristeter Aufnahme von KIMMTRAK spätestens 1 Monat vor Ablauf der ersten 12 Monate (31. Oktober 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Dezember 2025 bei regulärer Aufnahme) des Befristungsraumes unaufgefordert die Formulare Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis 12 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis gemäss dieser Verfügung, so ist der wirtschaftliche Preis auf den neu ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken und die Höhe der Rückerstattungen entsprechend anzupassen. Bei gesenktem APV ist der FAP entsprechend anzupassen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2027.