

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tebentafusp

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

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

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

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

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

## Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMCgp100-202 herangezogen.

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

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

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

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

Ipilimumab wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation verabreicht.

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

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

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

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

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

### ***Datenschnitte***

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

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

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

### **Morbidität**

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

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

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

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30*

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

### ***Nebenwirkungen***

#### *Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs*

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

#### *Schwere UEs*

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

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)*

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

#### *Hautreaktionen*

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

### *Schwere Hautreaktionen*

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

### *Immunvermittelte UEs*

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

### *Weitere spezifische UEs*

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

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

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Tebentafusp – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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