

Für HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten

Das Überleben für Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom verlängern^{1,2}

JETZT ZUGELASSEN

KIMMTRAK (Tebentafusp) – die *erste und einzige* Immuntherapie, die für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen ist²



KIMMTRAK ist eine bahnbrechende Therapie, die als Monotherapie für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen ist²

50%

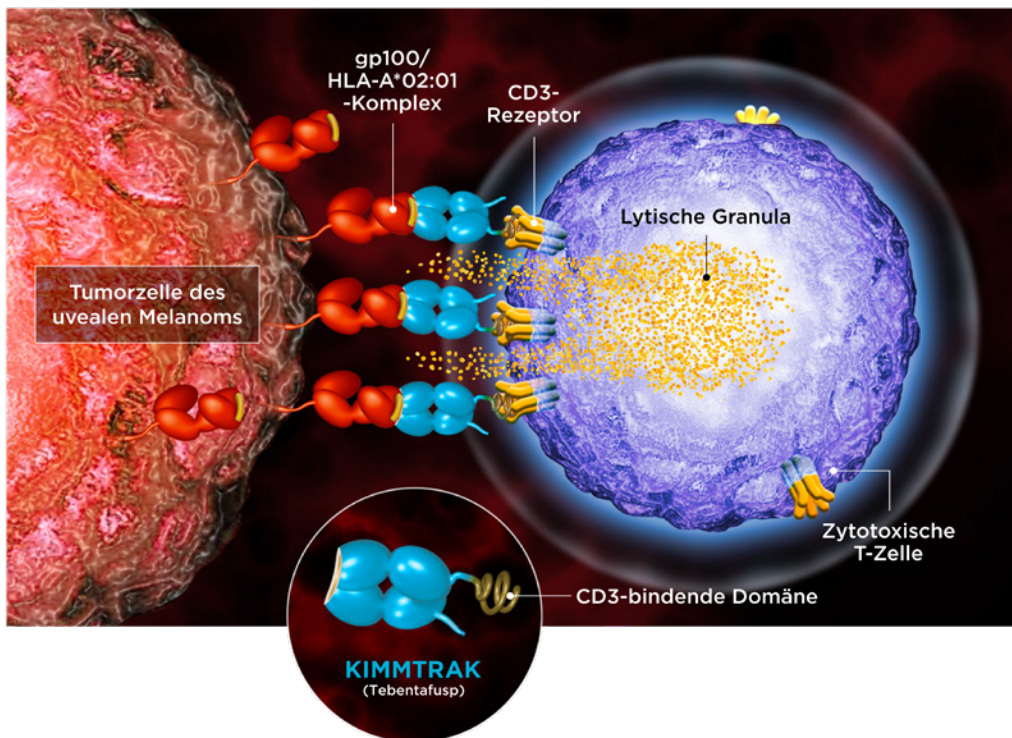
Statistisch werden etwa 50% der erwachsenen Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom **HLA-A*02:01-positiv sein**³



Der HLA-Status ist ein genetisches Merkmal, das jederzeit bestimmt werden kann – **auch bei der Erstdiagnose eines uvealen Melanoms**

Der HLA-Status kann durch eine einfache Blutuntersuchung bestimmt werden – wenn Ihr Patient HLA-A*02:01-positiv ist, kann KIMMTRAK für ihn geeignet sein.

Der erste T-Zell-Aktivator, der gegen das uveale Melanom gerichtet ist^{4,*}



- Tebentafusp ist ein bispezifisches Fusionsprotein, das aus einem löslichen T-Zell-Rezeptor (TCR; Targeting-Domäne) und einem Antikörperfragment besteht. Dieses Antikörperfragment ist gegen CD3 (Cluster of Differentiation 3; Effektor-Domäne) gerichtet.²
- Das TCR-Ende bindet mit hoher Affinität an ein gp100-Peptid, das vom humanen Leukozytenantigen – A*02:01 (HLA-A*02:01) auf der Zelloberfläche von Tumorzellen des uveal Melanoms präsentiert wird. Die Effektor-Domäne bindet an den CD3-Rezeptor auf der polyklonalen T-Zelle.²
- Die gebildete immunologische Synapse führt zu einer Umleitung und Aktivierung der polyklonalen T-Zellen, unabhängig von ihrer nativen TCR-Spezifität.²

* Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*- Studien.

HLA: humanes Leukozytenantigen; HLA-A: humanes Leukozytenantigen-A.

Die größte Phase-III-Studie bei metastasiertem uvealem Melanom: Vergleich von KIMMTRAK mit Checkpoint-Inhibitoren oder einer Chemotherapie in der First-line Therapie²

Eine 2:1 randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie mit 378 erwachsenen Patienten mit HLA-A*02:01-positivem metastasiertem uvealem Melanom zum Vergleich von KIMMTRAK mit den vom Prüfarzt ausgewählten Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab [82%], Ipilimumab [12%]) oder einer Chemotherapie (Dacarbazin [6%]).¹

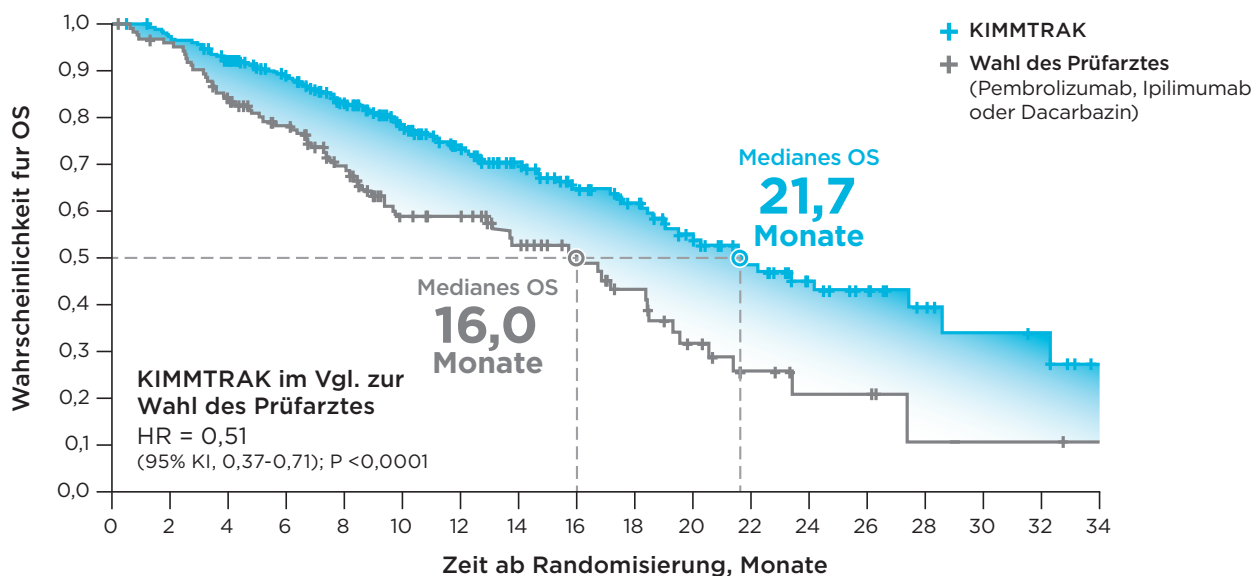
Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)¹

Sekundärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer des Ansprechens (DOR), stabile Erkrankung (SD), objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR)¹

49%-ige Verringerung des Sterberisikos mit KIMMTRAK im Vergleich zu Checkpoint-Inhibitoren oder Chemotherapie¹

KIMMTRAK verlängerte das Überleben von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Prüfarztes.²

Primärer Endpunkt: OS bei Patienten, die mit KIMMTRAK oder nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden^{2,*}



Anzahl der Risikopatienten

KIMMTRAK

252 242 221 197 167 132 109 90 71 59 44 33 22 17 9 6 5 0

Wahl des Prüfarztes

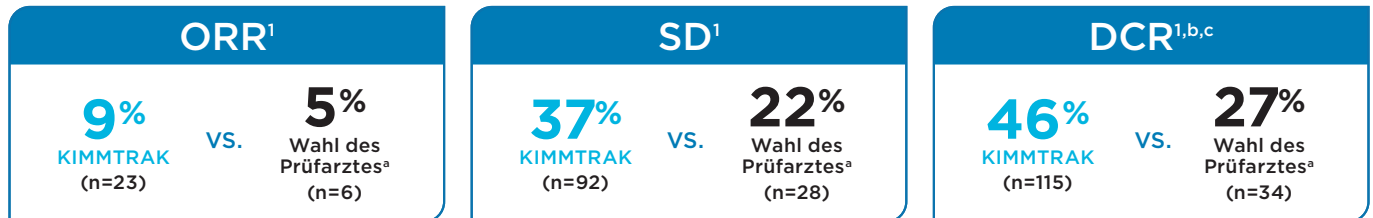
126 116 100 86 69 48 43 34 27 20 12 7 4 4 1 1 1 0

Modifiziert nach Nathan P. et al. 2021

* Die Wahl des Prüfarztes: Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab [82%] und Ipilimumab [12%]) oder Chemotherapie (Dacarbazin [6%]).
KI: Konfidenzintervall; HLA-A: humanes Leukozytenantigen-A; HR: Hazard Ratio; mOS: medianes Gesamtüberleben; OS: Gesamtüberleben.

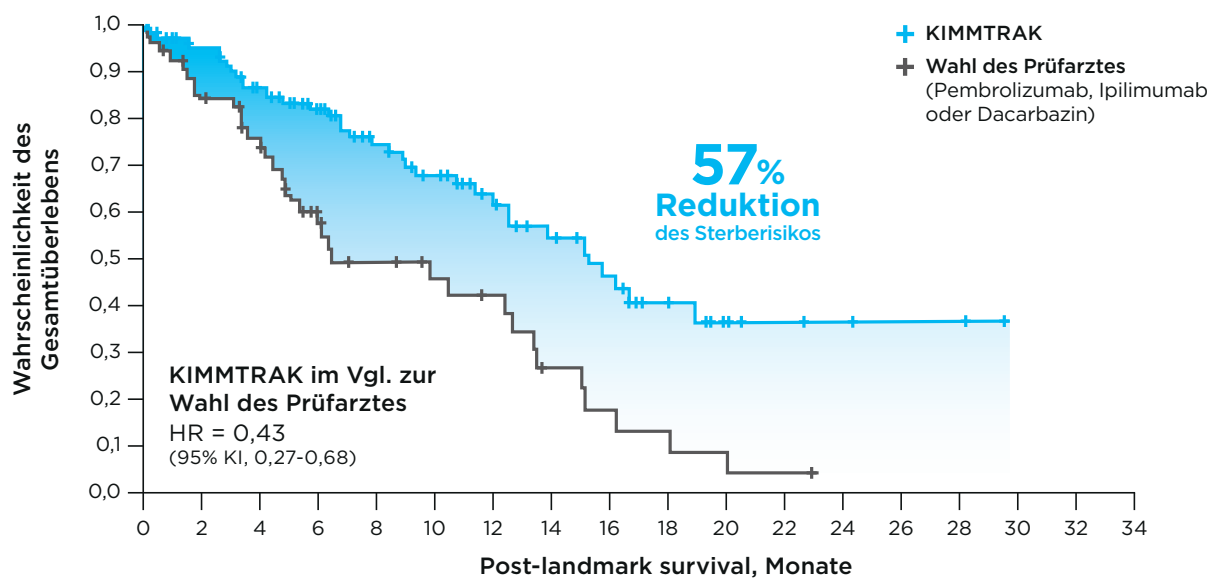
Beginnen Sie mit KIMMTRAK in der First-line-Therapie des metastasierten uvealen Melanoms

In der Phase-3-Studie zeigte KIMMTRAK signifikante Verbesserungen bei wichtigen sekundären Endpunkten im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Prüfarztes.^{2,a}



In einer Post-hoc-Analyse von Patienten mit fortschreitender Erkrankung (PD) als bestes Ansprechen wurde das Gesamtüberleben bei den mit KIMMTRAK behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit der vom Prüfarzt gewählten Therapie behandelt wurden, verbessert^a (HR = 0,43 [95% KI, 0,27-0,68])¹

OS bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung (PD) nach RECIST als bestes Ansprechen^{1,*}



Anzahl der Risikopatienten

PD, KIMMTRAK

105 92 78 62 47 38 29 22 17 11 6 4 3 2 2 0

PD, Wahl des Prüfarztes

53 42 35 23 16 13 11 6 4 3 2 1 0

Modifiziert nach Nathan P. et al. 2021

^a Die Wahl des Prüfarztes: Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab und Ipilimumab) oder Chemotherapie (Dacarbazin).

^b Basierend auf einer SD ≥ 12 Wochen.

^c Die Krankheitskontrollrate war definiert als komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen + stabile Erkrankung.

^{*} Landmark-OS basierend auf der Grundlage des besten Ansprechens bei fortschreitender Erkrankung nach RECIST bis Tag 100.1

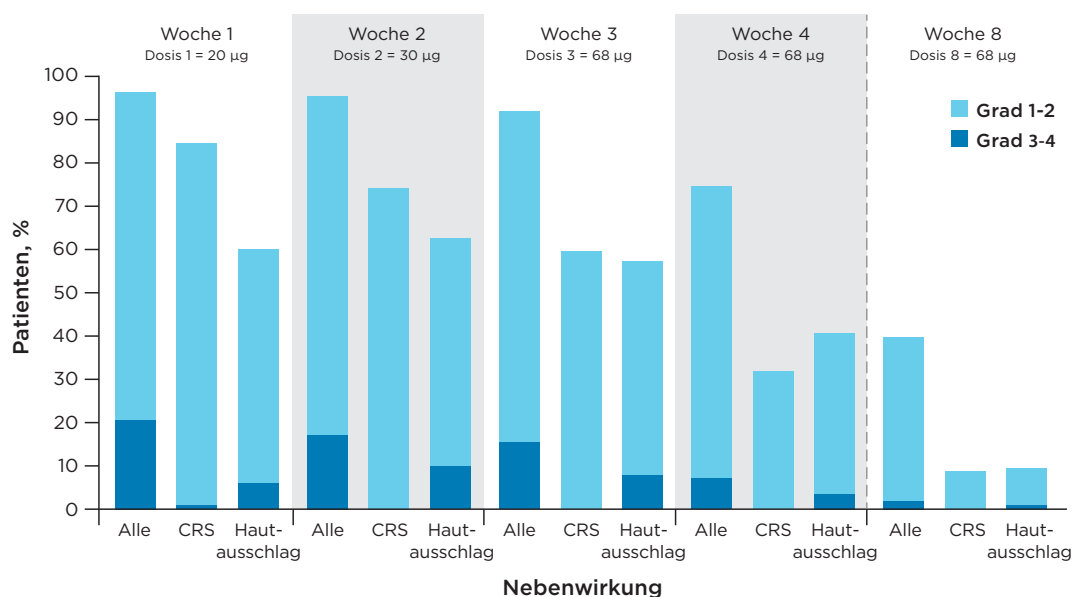
KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: fortschreitende Erkrankung; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen unter KIMMTRAK waren im Allgemeinen beherrschbar und vorhersehbar und nahmen nach den ersten 3 Dosen in Häufigkeit und Schwere ab

KIMMTRAK wurde im Allgemeinen gut vertragen: 4% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von behandlungsbedingten Nebenwirkungen ab

- Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in den ersten Wochen auf.¹
- Es gab keine von den Prüfarzten bestätigten KIMMTRAK-bedingten Todesfälle.¹
- Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 89% der mit KIMMTRAK behandelten Patienten auf (12% Grad 1, 76% Grad 2, und 0,8% Grad 3). Die Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome eines CRS für mindestens 16 Stunden nach den ersten drei Tebentafusp-Infusionen muss in einem stationären Umfeld mit sofortigem Zugang zu Arzneimitteln und Reanimationsequipment erfolgen, um das CRS behandeln zu können.
- Akute Hautreaktionen traten bei 91% der mit KIMMTRAK behandelten Patienten auf (28% Grad 1, 44% Grad 2, 21% Grad 3, keine Grad 4 oder 5 Ereignisse).
- Hautausschlag trat tendenziell früh während der Behandlung auf, nahm in Inzidenz und Schwere nach jeder der ersten 3 Infusionen ab.
- Bei mit Tebentafusp behandelten Patienten wurden kardiale Ereignisse wie Sinustachykardie und Arrhythmie beobachtet. Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen können einem erhöhten Risiko im Zusammenhang mit CRS ausgesetzt sein und sollten sorgfältig überwacht werden.
- Nach der Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerungen berichtet. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Prädisposition für eine QT-Intervall-Verlängerung und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Inzidenz von behandlungsbedingten Nebenwirkungen pro Woche während der Behandlung mit KIMMTRAK¹



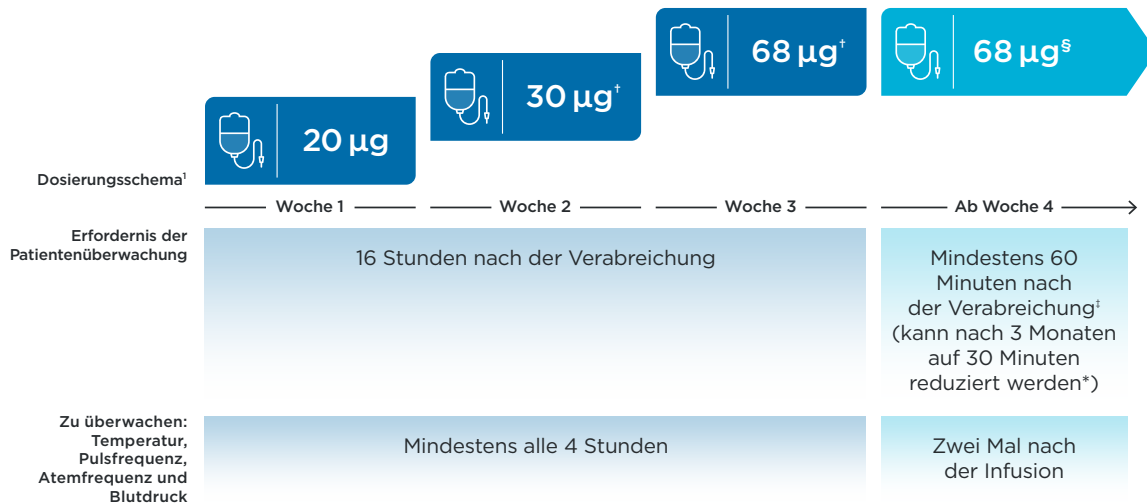
Modifiziert nach Nathan P. et al. 2021

Patienten in Woche 1 (1. Dosis) = 245, Woche 2 (2. Dosis) = 233, Woche 3 (3. Dosis) = 232, Woche 4 (4. Dosis) = 226 und Woche 8 (8. Dosis) = 227.3

Hinweis: Das CRS basiert auf einer medizinischen Untersuchung unter Verwendung der Konsenseinstufung für CRS durch die American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). Der Begriff "Hautausschlag" umfasst alle pathologischen Veränderungen der Haut und des Unterhautgewebes.⁵ CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom.

KIMMTRAK wird einmal wöchentlich als kontinuierliche intravenöse Infusion über 15–20 Minuten verabreicht^{2,#}

KIMMTRAK wird in den ersten 3 Wochen nach einem Dosiseskalationsschema verabreicht. Danach wird die Dosierung von 68 µg beibehalten.²



Die Anfangsdosis beträgt 20 µg für Woche 1. Die Dosis erhöht sich auf 30 µg für Woche 2 und 68 µg ab Woche 3.

¹ Die Dosis darf nicht erhöht werden, wenn ein CRS oder Hautreaktion Grad 3 oder höher aufgetreten sind; sobald die Dosis vertragen wird, steigern Sie die Dosis weiter.

^s Wenn die Dosis von 68 µg vertragen wird (d. h. keine Hypotonie des Grades ≥ 2 (die einen medizinischen Eingriff erfordert)), können die nachfolgenden Dosen in einer geeigneten ambulanten Umgebung verabreicht werden.

[†] Wenn bei Patienten während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sollten die Patienten während der nächsten drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang stündlich in einer ambulanten Umgebung überwacht werden. Wenn die dritte Infusion nicht gut vertragen wurde (Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die einen medizinischen Eingriff erforderte), ist eine Überwachung wie bei den ersten drei Infusionen vorzunehmen.

^{*} Bei Patienten, die seit mindestens 3 Monaten eine ambulante Behandlung mit KIMMTRAK erhalten und bei denen keine Unterbrechungen von mehr als 2 Wochen erfolgt sind, kann die ambulante Überwachung nach der Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten für nachfolgende Dosen reduziert werden.

KIMMTRAK sollte unter der Leitung und Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes verabreicht werden, der in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einer Umgebung zu behandeln, wo umfassende Wiederbelebungseinrichtungen unverzüglich zur Verfügung stehen.

Überwachung bei Dosen 1–3

Die ersten drei Dosen KIMMTRAK sollten in einem Krankenhaus verabreicht werden, wobei der Patient über Nacht mindestens 16 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome von CRS zu beobachten ist. Die Vitalzeichen sollten vor der Verabreichung und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden. Falls klinisch indiziert, sollte eine häufigere Überwachung oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erwogen werden.² Wenn während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Überwachung ab Dosis 4

Wenn die Dosis von 68 µg vertragen wird (d. h. keine Hypotonie des Grades ≥ 2 (die einen medizinischen Eingriff erfordert)), können die nachfolgenden Dosen in einer geeigneten ambulanten Umgebung verabreicht werden. Die Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten lang unter Beobachtung zu halten. Bei Patienten, die seit mindestens 3 Monaten eine ambulante Behandlung mit KIMMTRAK erhalten und bei denen keine Unterbrechungen von mehr als 2 Wochen erfolgt sind, kann die ambulante Überwachung nach der Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten für nachfolgende Dosen reduziert werden.²

[#] Setzen Sie die Behandlung mit KIMMTRAK fort, solange der Patient einen klinischen Nutzen hat und keine inakzeptablen Toxizitäten auftreten.²

Jetzt zugelassen für die Behandlung von inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom²

KIMMTRAK ist die *erste und einzige* zugelassene Immuntherapie, die als Monotherapie für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen ist

Der erste T-Zell-Aktivator, der gegen das uveale Melanom gerichtet ist

- KIMMTRAK nutzt das Immunsystem des Patienten, um gp100-exprimierende Tumorzellen des uveal Melanoms systematisch anzugreifen.

49%-ige Verringerung des Sterberisikos^{1,2}

- Die größte Phase-3-Studie bei metastasiertem uvealem Melanom: Vergleich von KIMMTRAK mit Checkpoint-Inhibitoren oder Chemotherapie.
- Erwiesene Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6 Monate gegenüber der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren oder Chemotherapie (21,7 Monate im Vgl. zu 16,0 Monaten; HR=0,51; 95% KI, 0,37-0,71; P <0,0001)

Niedrige Abbruchrate von 4% mit KIMMTRAK²

- Das Sicherheitsprofil von KIMMTRAK ist im Allgemeinen kontrollierbar und vorhersehbar.
- Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen nahmen nach den ersten 3 Dosen im Allgemeinen in Häufigkeit und Schwere ab.

Die Behandlung mit KIMMTRAK soll fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen hat und keine inakzeptablen Toxizitäten auftreten²

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

Referenzen:

1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. N Engl J Med. 2021; 385(13): 1196–1206.
2. Kimmtrak Fachinformation.
3. Marincola FM, Venzon D, White D, et al. Cancer Res. 1992; 52(23): 6561–6566.
4. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, et al. Clin Cancer Res. 2020; 26(22): 5869–5878.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Pflichtangaben

KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Tebentafusp - bitte konsultieren Sie v. d. Verschreibung die vollständige Fachinformation.

Zusammensetzung: 0,5 ml-Durchstechfl. enth. 100 Mikrogramm Tebentafusp, entspr. einer Konzentration von 200 µg/ml vor der Verdünnung. Tebentafusp ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia-coli*-Zellen hergestellt wird.

Sonst. Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat (E 330), Dinatriumhydrogenphosphat (E 339), Mannitol (E 421), Trehalose, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke.

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

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit geg. den Wirkstoff od. einen der sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft/Stillzeit: Nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit anwenden; Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (min. 1 Woche nach letzter Dosis).

Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Zytokin-Freisetzungssyndrom, Appetit vermindert, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalziämie, Hypokaliämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesie, Tachykardie, Hypotonie, Flush, Hypertonie, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, trockene Haut, Hypo-/Hyperpigmentierung (einschl. erworbene Pigmentlosigkeit der Haare, Ephelides, Verfärbung von Wimpern, Hypopigmentierung der Wimpern, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Pigmentierungsstörung, Netzhautdepigmentierung, Hautdepigmentierung, Hautverfärbung, Hauthyperpigmentierung, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Vitiligo), Erythem, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Fieber, Ermüdung (einschl. Ermüdung u. Asthenie), Schüttelfrost, Ödem (einschl. Augenödem, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Schwellung um die Augenhöhle, Periorbitalödem, Schwellung des Augenlids, Pharynxödem, Lippenödem, geschwollene Lippe, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung, geschwollenes Gesicht), grippeähnliche Erkrankung, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Lipase erhöht, Anämie, Lymphozytenzahl erniedrigt, Phosphat im Blut erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Nasopharyngitis, Angst, Geschmacksstörung, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Schmerzen im Oropharynx, Hypoxie, Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche, Muskelspasmen, Amylase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leukozytenzahl erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Glukose im Blut erhöht. *Gelegentlich:* Tumolyse-syndrom, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Elektrokardiogramm QT verlängert.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel.

Inhaber der Zulassung: Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irland

Abgabe: Deutschland: Verschreibungspflichtig. **Österreich:** Rezept- und apothekenpflichtig

Stand der Information: April 2022

Weitere Angaben zu Dosierung, Fertilität, Schwangerschaft u. Stillzeit, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen u. besondere Warnhinweise u. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der Packungsbeilage / Fachinformation, "Austria-Codex-Fachinformation" od. den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> zu entnehmen.

CM-DE-TEBE- 2200031

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> oder direkt unter medinfo.eu@immunocore.com anzuzeigen.