Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv)

Beschluss wurde aufgehoben

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. September 2022 (BAnz AT 08.11.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tebentafusp wie folgt ergänzt:

Tebentafusp

Beschluss vom: 20. Oktober 2022
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tebentafusp ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

<u>Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiv sind</u>

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tebentafusp:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Beschluss wurde aufgehoben

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom und die HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiv sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie IMCgp100-202: Tebentafusp **vs.** Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab)

Studiendesign: offene, randomisierte, multizentrische kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 13. Oktober 2020

Mortalität

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Wahl		Intervention vs. Kontrolle
	N[g]	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][c] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[g]	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][c] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI][b] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	252	21,7 [18,6; 28,6] *87 (34,5)*	126	16,0 [9,7; 18,4] *63 (50,0)*	0,51 [0,37; 0,71] < 0,0001 AD = + 5,7 Monate
Subgruppen nach Laktat-Dehydrogenase (LDH)					
LDH ≤ ULN[d]	162	28,6 [22,2; -[e]] *28 (17,3)*	80	18,4 [16,0; 21,4] *29 (36,3)*	0,35 [0,21; 0,60] < 0,001 AD = + 10,2 Monate

[1] Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2022), sofern nicht anders indiziert.

Beschluss wurde aufgehoben

LDH > ULN[d]	90	9,1 [7,0; 11,1] *59 (65,6)*	46	6,7 [3,6; 8,3] *34 (73,9)*	0,70 [0,46; 1,09] 0,105

Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Tebentafusp**		**Therapie nach ärztlicher Wahl**		Intervention vs. Kontrolle
	N[h]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[h]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	245	0,1 [k.A.; k.A.] *245 (100)*	111	1,7 [1,1; 3,0] *105 (94,6)*	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	245	n. e. *69 (28,2)*	111	n. e. *26 (23,4)*	1,31 [0,83; 2,06] k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	245	*133 (54,3)*	111	*40 (36,0)*	-[f]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	245	*8 (3,3)*	111	*7 (6,3)*	-[f]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)					
Leberfunktionstest-Erhöhungen					
UESI unabhängig vom Schweregrad					
	245	*99 (40,4)*	111	*32 (28,8)*	k. A.
Schwere UESI (Grad ≥ 3)					
	245	*29 (11,8)*	111	*7 (6,3)*	k. A.

Beschluss wurde erhoben

Endpunkt	**Tebentafusp**		**Therapie nach ärztlicher Wahl**		Intervention vs. Kontrolle
	N[h]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N[h]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende UESI					
	245	*8 (3,3)*	111	*3 (2,7)*	k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom					
UESI unabhängig vom Schweregrad					
	245	*217 (88,6)*	111	*3 (2,7)*	k. A.
Schwere UESI (Grad ≥ 3)					
	245	*2 (0,8)*	111	*0 (0)*	k. A.
Hautausschlag					
UESI unabhängig vom Schweregrad					
	245	*203 (82,9)*	111	*31 (27,9)*	k. A.
Schwere UESI (Grad ≥ 3)					
	245	*45 (18,4)*	111	*0 (0)*	k. A.
Schwerwiegende UESI					
	245	*12 (4,9)*	111	*0 (0)*	k. A.

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[b] HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell
[C] Kaplan-Meier-Methode
[d] ULN = 250 U/L
[e] Der pharmazeutische Unternehmer gibt diesen Wert als fehlend an.
[f] Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer werden die Effektschätzer in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.
[g] ITT-Population umfasst alle bei Randomisierung zur jeweiligen Behandlung zugeteilten Studienteilnehmenden unabhängig davon, ob die Studienteilnehmenden auch tatsächlich die zugeteilte Behandlung erhielten.
[h] Sicherheitspopulation: definiert als alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens eine vollständige oder unvollständige Dosis Tebentafusp oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhielten. Die Zuteilung erfolgt anhand der ersten verabreichten Behandlungsdosis.
Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol-5- Dimensions; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LDH = Lactat-Dehydrogenase; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; ULN = upper limit of normal; vs. = versus

Beschluss wurde aufgehoben

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 110 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kimmtrak (Wirkstoff: Tebentafusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tebentafusp soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Dermatologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Dies hat zum Ziel, die sofortige Diagnose und Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Mit Kimmtrak behandelte Patientinnen und Patienten müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten Genotypisierungsassays nachgewiesen wurde.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tebentafusp	802 758,44 – 822 354,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Beschluss wurde aufgehoben

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tebentafusp	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52,1	4 220,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben