

Tragende Gründe

zum 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)

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tebentafusp (Kimmtrak) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

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). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tebentafusp ist der 1. Mai 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 20. April 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tebentafusp bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-015) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tebentafusp nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tebentafusp (Kimmtrak) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tebentafusp wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tebentafusp hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten der zulassungsrelevanten Studie IMCgp100-202 und ergänzend Daten der Studie IMCgp100-102 vorgelegt. Die Studie IMCgp100-202 umfasst ausschließlich nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium und die Studie IMCgp100-102 ausschließlich vorbehandelte Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium. Die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit inoperablem, jedoch nicht metastasiertem uvealen Melanom sind jeweils nicht Teil der Studienpopulation.

Studie IMCgp100-202

Bei der pivotalen Studie IMCgp100-202, im Folgenden als Studie 202 bezeichnet, handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, multizentrische, kontrollierte, unverblindete Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) bei HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem uvealen Melanom. Die Studie wird im Zeitraum von Oktober 2017 bis voraussichtlich März 2023 in 58 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien, Ukraine und Russland) durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle patientenrelevanten Endpunkte der primäre Datenschnitt (präspezifizierte Interimsanalyse) vom 13. Oktober 2020 herangezogen. Der durch die EMA geforderte Datenschnitt vom 12. August 2021 wurde für die Nutzenbewertung nicht eingereicht. Dieser enthält laut EPAR spätere Daten zum Gesamtüberleben. Es wird angemerkt, dass die Patientinnen und Patienten im Anschluss an den primären Datenschnitt aus dem Kontrollarm in den Behandlungsarm wechseln konnten. Laut EPAR könnte dies die Beurteilung der weiteren Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben beeinträchtigen.

Die insgesamt 378 eingeschlossenen HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealen Melanom werden stratifiziert nach LDH-Status und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Sie erhalten in der Behandlungsphase entweder wöchentlich Tebentafusp oder alle drei Wochen eine Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab). Die mediane Behandlungsdauer betrug 163 Tage im Tebentafusp-Arm und war im Vergleichsarm mit 65 Tage deutlich kürzer.

Die Patientinnen und Patienten werden im Rahmen eines Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation über einen Zeitraum von 90 Tagen beobachtet. Darüber hinaus erfolgen Nachbeobachtungen zur Progression und zum Überleben.

Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben. Zudem werden Daten zur Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Studie 102

Bei der laufenden Studie 102 handelt es sich um eine einarmige Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tebentafusp bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem uvealen Melanom. Die Phase I der Studie beinhaltet eine

Dosisescalation bei 19 Patientinnen und Patienten von denen 13 Personen ab Tag 15 keine Fachinformations-konforme Dosierung erhielten. Die Phase II der Studie zielt darauf ab, basierend auf dem aus der Phase I abgeleiteten Dosierungsschema der Tebentafusp-Monotherapie, die Gesamtansprechrates bei zuvor behandelten HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom abzuschätzen. Die Dauer der Exposition mit Tebentafusp war im Median 169 Tage.

Die Phase II der Studie wird im Zeitraum von Januar 2017 bis voraussichtlich März 2024 in 26 Studienzentren und 5 Ländern (Kanada, USA, Deutschland, Spanien, Großbritannien) durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für alle patientenrelevanten Endpunkte den primären Datenschnitt (präspezifizierte Interimsanalyse) vom 20. März 2020 vor.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrates. Zudem werden Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben, zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Die Daten der Studie 102 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ergänzend dargestellt. Aus der Studie 102 geht, auch aufgrund des einarmigen Studiendesign, keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz vor, die über die pivotale Studie 202 hinausgehen würde. Für die vorliegende Bewertung wird daher nur die pivotale Studie 202 herangezogen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie 202 als Zeit zwischen dem ersten Tag der Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tebentafusp gegenüber der Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab).

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Stratifizierungsmerkmal LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN; $p = 0,04$). Für die Subgruppe LDH \leq ULN zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp. Für die Subgruppe LDH $>$ ULN ist kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden. Dieses Ergebnis der Subgruppenanalyse zum Merkmal LDH wird als relevant erachtet, führt jedoch in der vorliegenden Bewertung in der Gesamtbewertung nicht zu entsprechend differenzierten Aussagen bei der Quantifizierung des Zusatznutzen.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um 6,7 Punkte vor. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen mit 10 Punkten bzw. 15 % der Skalenspannweite vorgelegt.

In der Studie 202 lagen die Rücklaufquoten im Vergleichsarm bereits zu Baseline unter 70 % und der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen betrug mehr 15 %. Daher werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie 202 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Die Ergebnisse des Fragebogens wurden aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten nicht herangezogen.

Aus den genannten Gründen werden die Ergebnisse der Messinstrumente in der Endpunktkategorie Morbidität nicht herangezogen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 202 mittels der Funktionskalen und der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Behandlungsassoziierte UE (TEAE) wurden ab dem Tag der ersten Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder Beginn der nachfolgenden Anti-Tumortherapie ausgewertet.

In der Studie 202 betrug die mediane Behandlungsdauer im Tebentafusp-Arm 163 Tage und im Vergleichs-Arm 65 Tage. Für die Studie 202 wurden vom pharmazeutische Unternehmer post hoc die Effektschätzer Relatives Risiko, Odds Ratio oder die Risiko-Differenz berechnet und im Dossier dargelegt. Dabei wurden jedoch die Unterschiede in der Beobachtungsdauer nicht berücksichtigt, weshalb die Ergebnisse in der Dossierbewertung nicht herangezogen worden sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Subgruppenanalysen und Time-to-event-Analysen für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sowie Time-to-event-Analysen für die unerwünschten Ereignisse und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach. Bei den nachgereichten Daten handelt es sich jedoch teilweise um nicht vergleichende Daten.

Bei den Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch mit den nachgereichten Daten liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nicht für alle Endpunkte Time-to-Event-Analysen und entsprechende Effektschätzer vor. Die vorgelegten Auswertungen erlauben daher keine hinreichend sichere Bewertung und sind somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tebentafusp zu quantifizieren.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tebentafusp zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom liegen die Ergebnisse der Studie 202 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie 202 wurde gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) verglichen.

Es zeigte sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab). Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität waren die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich. Die vorgelegten Ergebnisse sind deshalb nicht verwertbar. Aussagen zur Morbidität und insbesondere zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

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.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass aufgrund des deutlichen Vorteils im Gesamtüberleben insgesamt eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Anwendungsgebiet für Tebentafusp vorliegt.

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 uvealem Melanom fest.

Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Studie 202 ist aufgrund des offenen Studiendesign von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund großer Unterschiede bei den Rücklaufquoten nicht verwertbar. Die vorgelegten Auswertungen der Nebenwirkungen erlauben keine hinreichend sichere Bewertung. Ferner liegen deutliche Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kimmtrak mit dem Wirkstoff Tebentafusp. Tebentafusp wurde als Orphan Drug zugelassen.

Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der noch laufenden, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Phase-II-Studie 202, in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität und Lebensqualität waren die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich. Die vorgelegten Ergebnisse sind deshalb nicht verwertbar.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen nicht zu allen Endpunkten entsprechende Auswertungen mit Effektschätzern vor. Die vorgelegten Auswertungen erlauben keine hinreichend sichere Bewertung und sind somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tebentafusp zu quantifizieren.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass aufgrund des deutlichen Vorteils im Gesamtüberleben insgesamt eine Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Anwendungsgebiet für Tebentafusp vorliegt.

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

Die Aussagekraft wird als Anhaltspunkt eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der nicht nachvollziehbaren Inzidenzen bezüglich neu erkrankter Patientinnen und Patienten (Diagnose ICD-10 C69.-) und der berücksichtigten Spanne der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom, mit Unsicherheiten behaftet sind. Ferner liegt eine mögliche Überschätzung des Anteils des HLA-A*02:01 Subtyps vor.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Laut Fachinformation wird empfohlen die ersten drei Behandlungen mit Tebentafusp stationär zu verabreichen. In nachfolgenden Behandlungszyklen kann Tebentafusp im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndrom unmittelbar zur Verfügung steht.

Für die Kostenberechnung werden die Fallszenarien a) rein stationäre Anwendung und b) stationäre Anwendung bei den ersten drei Behandlungen und nachfolgend ambulante Behandlung betrachtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp	einmalig Tag 1 ²	1	1	1
	einmalig Tag 8	1	1	1
	1 x alle 7 Tage ab Tag 15	50,1	1	50,1

² KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp	20 µg	20 µg	1 x 100 µg	1	1 x 100 µg
	30 µg	30 µg	1 x 100 µg	1	1 x 100 µg
	68 µg	68 µg	1 x 100 µg	50,1	50,1 x 100 µg

Kosten:

Im stationären Bereich:

Tebentafusp erfüllt derzeit gemäß Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 nicht die Kriterien der NUB-Vereinbarung. Als Näherung wird für die Kostenberechnung der stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel der Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Die tatsächlich anfallenden Kosten können krankenhausspezifisch individuell variieren.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp	1 IFK	13 264,00 €	2 520,16 €	15 784,16 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat				

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

Im ambulanten Bereich:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp	1 IFK	16 315,30 €	1,77 €	928,48 €	15 385,05 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) assoziierten Hypotonie ist dem Patienten gegebenenfalls vor Beginn der Tebentafusp-Infusion intravenös Flüssigkeit zu verabreichen. Im Rahmen der stationären Behandlung sind die Kosten für die Prämedikation in der Fallpauschale enthalten. Die im Rahmen der ambulanten Behandlung anfallenden zusätzlichen Kosten für die Prämedikation können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben bezüglich der Prämedikation nicht genau beziffert werden.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Einheit, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 20. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tebentafusp beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. September 2022 20. September 2022 4. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken