

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Tebentafusp

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
В.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
1.1	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	33
5.1	Stellungnahme: Immunocore Ireland Ltd	33
5.2	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH	89
5.3	Stellungnahme: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)	92

	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	127
D.	A	Anlagen	127
	5.6	Stellungnahme: DGHO	112
	5.5	Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	104
	5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	100

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Tebentafusp nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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,

2.1.1 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 Dosiseskalation 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 Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate. 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 (≤ ULN vs. > ULN; p = 0,04). Für die Subgruppe LDH ≤ 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.

I.

II. 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 Funktionsskalen 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 therapierelevanten 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 uvealen 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 therapierelevanten 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 uvealen 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	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr				
Zu bewertendes Arz	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				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke			
Zu bewertendes A	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:

_

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.

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 krankenhausindividuell variieren.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Hersteller- abgabepreis)		Kosten des Arzneimittels				
Zu bewertendes Arzneim	Zu bewertendes Arzneimittel							
Tebentafusp 1 IFK 13 264,00 € 2 520,16 € 15 784,16 €								
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat								

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

<u>Im ambulanten Bereich:</u>

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte			
Zu bewertendes Arzr	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.

<u>Prämedikation</u>

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 bezügliche 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



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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

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 18.11.2022 B2

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie Effektrichtung/		Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	 	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Lebensqualität		
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
- 个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ∅: 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		
	Ng	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^c Patientinnen und	Ng	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ^c Patientinnen und	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a		
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)			
Gesamtüberleben							
	252	21,7 [18,6; 28,6] <i>87 (34,5)</i>	126	16,0 [9,7; 18,4] <i>63 (50,0)</i>	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] <i>28 (17,3)</i>	80	18,4 [16,0; 21,4] <i>29 (36,3)</i>	0,35 [0,21; 0,60] < 0,001 AD = + 10,2 Monate		
LDH > ULN ^d	90	9,1	46	6,7	0,70		

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2022), sofern nicht anders indiziert.

[7,0; 11,1]	[3,6; 8,3]	[0,46; 1,09]
59 (65,6)	<i>34 (73,9)</i>	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	II.Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^h	II.Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse	gesam	3 ()				
	245	0,1 [k.A.; k.A.] 245 (100)	111	1,7 [1,1; 3,0] 105 (94,6)	-	
Schwerwiegende unerwü	nschte	Ereignisse (SUE)				
	245	n. e. <i>69 (28,2)</i>	111	n. e. <i>26 (23,4)</i>	1,31 [0,83; 2,06] k. A.	
Schwere unerwünschte Er	eignis	se (CTCAE-Grad 3 ode	r 4)			
	245	133 (54,3)	111	40 (36,0)	_f	
Therapieabbrüche aufgru	nd vor	unerwünschten Ereig	nisser	1		
	245	8 (3,3)	111	7 (6,3)	_f	
Unerwünschte Ereignisse	von be	esonderem Interesse (UESI)			
Leberfunktionstest-Erhöh	ungen					
UESI unabhängig vom Sch	weregi	rad				
	245	99 (40,4)	111	32 (28,8)	k. A.	
Schwere UESI (Grad ≥ 3)						
	245	29 (11,8)	111	7 (6,3)	k. A.	
Schwerwiegende UESI						
	245	8 (3,3)	111	3 (2,7)	k. A.	

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

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 EuroQol5-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

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

ca. 110 Patientinnen und Patienten

^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.

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)

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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 18. November 2022 BAnz AT 18.11.2022 B2 Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

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:

١.

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

Tebentafusp

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 Patientinnen oder 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 belect.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 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.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tebentafusp:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 18. November 2022 BAnz AT 18.11.2022 B2 Seite 2 von 4

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.

- criauterungen:

 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

 1: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied

 2: 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 Pembrolizu-

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

Mortalität

Endpunkt		Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Wahl	Intervention vs. Kontrolle	
	Na	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]° Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-K]] ^c Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-K]] ^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-Dehyd	rogenase	e (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	
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.



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 18. November 2022 BAnz AT 18.11.2022 B2 Seite 3 von 4

Nebenwirkungen

Endpunkt	Endpunkt Tebentafusp			Therapie nach ärztlicher Wahl	Intervention vs. Kontrolle
	Nh	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Nh	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-Kl] 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 E	reignis	se (SUE)			
	245	n. e. 69 (28,2)	111	n. e. 26 (23,4)	1,31 [0,83; 2,06] k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse	e (CTC/	AE-Grad 3 oder 4)			
	245	133 (54,3)	111	40 (36,0)	_f
Therapieabbrüche aufgrund von u	ınerwüı	nschten Ereignissen			
	245	8 (3,3)	111	7 (6,3)	_f
Unerwünschte Ereignisse von bes	ondere	em Interesse (UESI)			
Leberfunktionstest-Erhöhungen					
UESI unabhängig vom Schweregr	ad				
	245	99 (40,4)	111	32 (28,8)	k. A.
Schwere UESI (Grad ≥ 3)					
	245	29 (11,8)	111	7 (6,3)	k. A.
Schwerwiegende UESI	•	•			
	245	8 (3,3)	111	3 (2,7)	k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom					
UESI unabhängig vom Schweregr	ad				
	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 Schweregr	ad				
	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.
		.= (.,-/		- (-/	

Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell

Kaplan-Meier-Methode

ULN = 250 U/L

Der pharmazeutische Unternehmer gibt diesen Wert als fehlend an.
Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungs- und damit auch Beobachtungsdauer werden die Effektschätzer in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

ITT-Population umfasst alle bei Randomisierung zur jeweiligen Behandlung zugeteilten Studienteilnehmenden unabhängig davon, ob die Studienteilnehmenden auch tatsächlich die zugeteilte Behandlung erhielten.



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 18. November 2022 BAnz AT 18.11.2022 B2 Seite 4 von 4

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

- Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 beziehungsweise Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Tebentafusp	802 758,44 € - 822 354,74 €			

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
	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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tebentafusp zur 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Tebentafusp eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv) - Gemeinsamer Bunde



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv)

Steckbrief

- Wirkstoff: TebentafuspHandelsname: Kimmtrak
- Therapeutisches Gebiet: Melanom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Immunocore Ireland Ltd.
- Orphan Drug: ja

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.05.2022
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.08.2022
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2022
- Beschlussfassung: Mitte Oktober 2022
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO. Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-768)

Modul 1

(PDF 420,47 kB)

Modul 2

(PDF 376,32 kB)

Modul 3A

(PDF 1,48 MB)

Modul 4A

(PDF 6,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2022 veröffentlicht:

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/822/

01.08.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv) - Gemeinsamer Bunde Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 342,22 kB)

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,02 MB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv) - Gemeinsamer Bunde

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2022
- Mündliche Anhörung: 05.09.2022
 Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.08.2022 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Tebentafusp - 2022-05-01-D-768). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/822/

01.08.2022 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren	A-A 02.01-positivy - demenisamer bundi
Letzte Änderungen als RSS-Feed	
https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/822/	01.08.2022 - Seite 4 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. September 2022 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Tebentafusp

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Immunocore Ireland Ltd.	22.08.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	12.08.2022
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)	22.08.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2022
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	22.08.2022
DGHO	23.08.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	
Immunocore Ireland L	td.						
Herr Dr. Stefan Walzer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	
Herr Dr. Martin Fuhr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
Frau Dr. Alexandra Wolf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
Herr Sebastian Krenberger	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	
MSD Sharp & Dohme	MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dr. Thomas Braun	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	
Frau Dr. Lisa Pfitzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
Deutsche Ophthalmol	ogische Gesells	chaft (DOG)-Mi	tglied der AWN	/IF, Berufsverba	ınd der Augenä	rzte (BVA)	
Herr Prof. Dr. Focke Ziemssen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	
Herr Prof. Dr. Dr. Nikolaos Bechrakis	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	
vfa – Verband forsche	nder Arzneimit	telhersteller e.\	<i>/</i> .				
Herr Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
Arbeitsgemeinschaft [)ermatologisch	e Onkologie (Al	DO)				
Frau Prof. Dr. Jessica Hassel	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	
DGHO							
Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Immunocore Ireland Ltd.

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Tebentafusp / Kimmtrak®
	Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tebentafusp (Datum der Veröffentlichung: 1. August 2022)
	und
	IQWiG-Berichte – Nr. 1398 Tebentafusp (uveales Melanom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Stand: 28.07.2022)
Stellungnahme von	Immunocore Ireland Ltd.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neuer Datenschnitt: Es werden die folgenden Datenschnitte durch den pU nachgereicht:	
Studie 202:	
- Overall Survival April 2022 (nicht zur Veröffentlichung bestimmt)	
- Overall Survival August 2021 (nicht zur Veröffentlichung bestimmt)	
Studie 102:	
- Overall Survival April 2022 (nicht zur Veröffentlichung bestimmt)	
Es werden weitere Analysen für den Endpunkt Sicherheit durch den pU nachgereicht:	
- Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021 (nicht zur Veröffentlichung bestimmt)	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
Nutzenbe	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (G-BA)		
Seite 24 (G-BA)	Auf Seite 24 merkt der G-BA an: "Unklar ist jedoch, wie der Fragebogen (EQ-5D-5L VAS) in der Behandlungsphase der Studie 202 und in der gesamten Studie 102 administriert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war. Es ist denkbar, dass die Studienteilnehmenden mit starken Seheinschränkungen Schwierigkeiten im Ausfüllen des Fragebogens hatten. Ob und welche Unterstützung diese Personen erhielten, ist unklar."	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
	Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L wurden von den Patienten mit einem elektronischen PRO-Gerät der Firma YPrime LLC ausgefüllt. In der Studie IMCgp100-202 wurden die EORTC-QLQ-C30- und EQ-5D, 5L-Instrumente zu Studienbeginn, am ersten Tag des ersten Behandlungszyklus (engl. Cycle 1 Day 1, C1D1), am ersten Tag jedes zweiten Zyklus bis C5D1 und danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, bis zum (und einschließlich am) Ende der Behandlung (während des Behandlungszeitraums) ausgefüllt. Während der Nachbeobachtungsphase wurden die EQ-5D-Bewertungen weiterhin		

Stellungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	alle 3 Monate durchgeführt, um den Gesundheitszustand nach dem Fortschreiten der Erkrankung zu erfassen.	
	Im Protokoll der Studie 202 ist vermerkt: "Die Bewertung sollte vor der Studienbehandlung durchgeführt werden, wenn die Bewertung bei einem Besuch erfolgt, bei dem eine Behandlung geplant ist". Patienten, die zu Studienbeginn keinen EQ-5D, 5L oder EORTC QLQ-C30 ausfüllten, waren nicht verpflichtet, den Fragebogen bei späteren Besuchen auszufüllen. Während des Nachbeobachtungszeitraums für das Gesamtüberleben konnten die EQ-5D-5L-Bewertungen vom Studienpersonal vor Ort per Telefoninterview erhoben werden (Studie 202, CSP Version 6.0 (Amendment 5, 11-JUN-2021)).	
	In der Studie IMCgp100-102 wurde die Erfassung des EQ-5D-5L und des EORTC-QLQ-C30 mit Protokolländerung 6 eingeführt, und es wurden Daten für 70 Patienten gesammelt (Tabelle 14.3.8.3, Datei: IMCgp100-102 Primary analysis all tables & figures 29APR2021).	
	Es gab keine Berichte über Patienten mit einer starken Seheinschränkung, die sie daran hinderte, die PROs auszufüllen, und die in die Studien IMCgp100-102 und IMCgp100-202 aufgenommen wurden.	
S. 29 (G-	Auf Seite 29 merkt der G-BA an:	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
BA)	"Der Prozess für die Kategorisierung der Hauttoxizität assoziiert mit Tebentafusp ist nicht erläutert. Die Ausarbeitung erfolgt durch die Expertise eines Klinikers."	
	Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Einstufung der Hauttoxizität wurde durch das Protokoll (siehe unten) bestimmt und nicht durch die Ausarbeitung des Fachwissens des Klinikers/Studienleiters.	
	Verfahren zur Kategorisierung der mit Tebentafusp assoziierten Hauttoxizitäten, einschließlich Hautausschlag:	
	Die Prüfer meldeten unerwünschte Hauterscheinungen auf dem Fallberichtsbogen gemäß den zuvor definierten bevorzugten Begriffen (engl. preferred terms, PTs). Hautausschlag wurde zentral unter Verwendung eines zusammengesetzten Begriffs aus dem SAP gemeldet.	
	Zum Zweck detaillierter Sicherheitsbewertungen wurde durch den pU ein Verfahren zur Bestimmung einer zusammengesetzten Liste von Hautausschlägen entwickelt:	
	Studie IMCgp100-202	
	1. Alle eindeutigen MedDRA-PTs unter der Systemorgan-Klasse (engl. system organ class, SOC) "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus der Studie IMCgp100-102 wurden aufgelistet und vom medizinischen Monitor der Studie überprüft.	
	2. Die PTs wurden dann auf der Grundlage dieser medizinischen Überprüfung in einen von mehreren zusammengesetzten Begriffen für Hauttoxizität gruppiert:	
	a. Ausschlag	
	b. Juckreiz	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c. Pigmentveränderung	
	d. Erythem	
	e. Ödeme	
	f. Trockene Haut	
	g. Andere Veränderungen	
	3. Aufgrund ihres vermuteten Zusammenhangs mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp wurden die folgenden PTs aus anderen SOCs ebenfalls in diese Kategorien aufgenommen:	
	a. Juckreiz am Auge (zu Pruritus)	
	b. Hypopigmentierung der Wimpern (zu Pigmentveränderung)	
	c. Periorbitale Ödeme (zu Ödeme)	
	4. Das Verfahren wurde retrospektiv für die First-in-Human-Studie IMCgp100-01 wiederholt, die einige neue PTs in der SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" enthielt, die in der Studie IMCgp100-102 nicht berichtet wurden, sowie einige PTs aus anderen SOCs (Wimpernverfärbung, Erythem des Augenlids, Hautabschürfung, Augenlidödem). Alle diese PTs wurden in die entsprechenden zusammengesetzten Listen aufgenommen.	
	5. Die zusammengesetzten Listen wurden von an den Studien teilnehmenden Ärzten verifiziert. Auf der Grundlage derer Bewertungen wurden nur wenige PTs von einer zusammengesetzten Liste in eine andere übertragen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Die resultierende Liste der Hautausschlag-PTs lautete: Blasen, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Medikamentenausschlag (Arzneimittel-Eruption), Ekzem, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Papel, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Hautabschürfung, Hautabschälung, Urtikaria	
	7. Vor einer Bestandsaufnahme für eine formale Wirksamkeitsanalyse in der Studie IMCgp100-202 wurden folgende Schritte durchgeführt:	
	a. Eine Liste der Begriffe in der SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus der Studie 202, die nicht bereits in den Studien IMCgp100-01 oder IMCgp100-102 aufgetreten waren, wurde verblindet überprüft. Die Kliniker, die die Liste überprüften, hatten keine Kenntnis über die Behandlungsgruppe, in der der Begriff aufgetreten war, oder über den Zeitpunkt des Ereignisses im Verhältnis zur ersten Dosis.	
	b. Begriffe, die als Teil des Hautausschlag-Phänomens anerkannt wurden, wurden der obigen Liste in Schritt 6 hinzugefügt und zur Bestimmung des Hautausschlag-Analyse-Sets verwendet (zusammen mit dem Studientag des Ereignisses). (Studie 202, SAP Version 3.0, Appendix 1)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die endgültige Liste der Begriffe, die für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste für diese Studie ausgewählt wurden, umfasste, wie in Tabelle 4-32 Modul 4 beschrieben:	
	Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoriation, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoide Keratose, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.	
	Studie IMCgp100-102	
	1. Alle eindeutigen MedDRA-PTs unter der Systemorgan-Klasse (engl. system organ class, SOC) "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus der Studie IMCgp100-102 wurden aufgelistet und vom medizinischen Monitor der Studie überprüft.	
	2. Die PTs wurden dann auf der Grundlage dieser medizinischen Überprüfung in einen von mehreren zusammengesetzten Begriffen für Hauttoxizität gruppiert:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a. Hautausschlag	
	b. Juckreiz	
	c. Pigmentveränderung	
	d. Erythem	
	e. Ödeme	
	f. Trockene Haut	
	g. Andere Veränderungen	
	3. Aufgrund ihres vermuteten Zusammenhangs mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp wurden die folgenden PTs aus anderen SOCs ebenfalls in diese Kategorien aufgenommen:	
	a. Juckreiz am Auge (zu Pruritus)	
	b. Hypopigmentierung der Wimpern (zu Pigmentveränderung)	
	c. Periorbitale Ödeme (zu Ödeme)	
	4. Das Verfahren wurde retrospektiv für die First-in-Human-Studie IMCgp100-01 wiederholt, die einige neue PTs in der SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" enthielt, die in der Studie IMCgp100-102 nicht berichtet wurden, sowie einige PTs aus anderen SOCs (Wimpernverfärbung, Erythem des Augenlids, Hautabschürfung, Augenlidödem). Alle diese PTs wurden in die entsprechenden zusammengesetzten Listen aufgenommen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	5. Die zusammengesetzten Listen wurden von an den Studien teilnehmenden Ärzten verifiziert. Auf der Grundlage derer Bewertungen wurden nur wenige PTs von einer zusammengesetzten Liste in eine andere übertragen.		
	6. Die resultierende Liste der Hautausschlag-PTs lautete: Blasen, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Medikamentenausschlag (Arzneimittel-Eruption), Ekzem, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Papel, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Hautabschürfung, Hautabschälung, Urtikaria (Studie 102, SAP Version 4.0, Appendix 6).		
Seite 34 (G-BA)	Auf Seite 34 merkt der G-BA an: "Begleitmedikationen nahmen im Studienverlauf der Studie 202 alle Studienteilnehmenden aus dem Tebentafusp-Arm und 108 Studienteilnehmende aus dem Vergleichs-Arm ein. Es zeigen sich Unterschiede bei der Einnahme von Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Entzündungshemmer und Antirheumatika und lokalen (dermatologischen) Kortikosteroiden.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
	Der Einsatz im Tebentafusp-Arm war dabei für jede Medikamentengruppe höher. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht interpretierbar, da unklar ist, ob sie auf tatsächliche Unterschiede oder auf Unterschiede in der Beobachtungszeit zurückzuführen sind.		

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Beobachtungszeit adjustierte Angaben wurden vom pU nicht vorgelegt."	
	Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	
	245 von 252 Patienten (97,2 %) im Tebentafusp-Arm und 108 von 126 Patienten (85,7 %) im Vergleichstherapie-Arm bekamen eine Begleitmedikation verabreicht.	
	Ein höherer Einsatz an Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmitteln und Perfusionslösungen, Entzündungshemmern und Antirheumatika und lokalen (dermatologischen) Kortikosteroiden war bei Patienten im Tebentafusp-Arm zu erwarten, da sich das Nebenwirkungsprofil von Tebentafusp deutlich von den Nebenwirkungen der drei im Vergleichsarm verwendeten Medikamente Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab unterscheidet, insbesondere im zeitlichen Verlauf. So treten die Nebenwirkungen unter der Tebentafusp-Therapie in der Regel in den ersten Wochen auf und sind danach stark rückläufig, weshalb ein verstärkter Einsatz der oben genannten Begleitmedikation in diesem Zeitraum und in Folge eine Abnahme der eingesetzten Begleitmedikation zu erwarten ist. Bei den Medikamenten der Vergleichstherapie treten die Nebenwirkungen erst im späteren und dauerhaft über den Behandlungsverlauf auf, was einen gleichbleibenden Einsatz der Begleitmedikation erwarten lässt. So treten unter Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren wie Ipilimumab die Nebenwirkungen in der Regel erst ab der vierten Woche nach Behandlungsbeginn auf (Martins et al., 2019, Kaehler et al., 2010).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pU legt weitere Daten zur Verabreichung der Begleitmedikation in Studie 202, adjustiert an den Zeitverlauf für die ersten beiden Monate der Behandlung, für beide Studienarme vor. Hieraus ist zu erkennen, dass im Tebentafusp-Arm nach dem ersten Monat ein Rückgang im Einsatz der Begleitmedikation zu verzeichnen ist (von 97,6 % der Patienten auf 71,0 %), während der Einsatz der Begleitmedikation im Vergleichsarm von Monat 1 zu Monat 2 nahezu gleichbleibt (40,5 % auf 36,9 %) (data on file – t_conmeds). Mit den Daten der Studie 202 lässt sich bestätigen, dass die Unterschiede im Einsatz der Begleitmedikation zwischen den Studienarmen auf das Nebenwirkungsmanagement zurückzuführen sind.	
	Bei der Mehrheit der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe (57 %) traten die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in den ersten vier Behandlungswochen während der Dosissteigerung auf; die Häufigkeit und der Schweregrad solcher Ereignisse nahmen bei wiederholter Verabreichung ab (Abbildung 1).	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Figure 3. Incidence and Severity of Treatment-Related Adverse Events after Initial Doses of Tebentafusp. Shown are the percentages of patients in the tebentafusp group who had treatment-related adverse events of grade 1 or 2 or 2 or of grade 3 or higher after the initial doses of tebentafusp. (N=239) Abbildung 1: Inzidenz und Schweregrad der UEs nach den ersten Verabreichungen von Tebentafusp (Nathan et al., 2021) Dies trifft sowohl auf die unerwünschten Ereignisse insgesamt als auch auf die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESIs) CRS und Hautausschlag zu.	
Seite 48 (G-BA)	Auf Seite 48 merkt der G-BA an: "Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die Studie 102 sind in Tabelle 25 dargestellt. Die mediane Follow-up Zeit betrug 19,6 Monate. 69 Patienten und Patientinnen starben und 58 wurden zensiert. Angaben zu den Zensierungsgründen wurden in den	Mortalität Das Gesamtüberleben ist in der Studie 202 als Zeit zwischen dem ersten Tag der Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Studienunterlagen nicht identifiziert. Das mediane Überleben wird auf 16,8 Monate geschätzt." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Bei 53 (91,3 %) der 58 zensierten Patienten war der Grund für die Zensierung, dass sie noch am Leben waren. Die übrigen Patienten zogen ihre Einwilligung zurück (1 Patient, 1,7 %), wurden nicht weiterverfolgt (2 Patienten, 3,4 %) oder brachen die Studie aus anderen Gründen ab (2 Patienten, 3,4 %) (data on file –	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	
	anderen Gründen ab (2 Patienten, 3,4 %) (data on file – a_os_censor_reasons).	Gesamtüberleben zeigt sich eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Stratifizierungsmerkmal LDH (≤ ULN vs. > ULN; p = 0,04). Für die Subgruppe LDH ≤ 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.	
Seite 50 (G-BA)	Auf Seite 50 merkt der G-BA an, dass die Rücklaufquoten der in den Studien 102 und 202 verwendeten Messinstrumente (Fragebögen EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30) für die Endpunkte Allgemeiner Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und	Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
	Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität bereits zu Baseline unter 70 % lagen und die Ergebnisse hieraus nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.	Die Krankheitssymptomatik wurde anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier	
	Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und	

Seite,	Stellungnahme mit Be	gründung sowie vo	rgeschlagene Änderur	ng	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zi			Ŭ	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	C30 nach Protokolländerung 6 eingeführt. Es wurden Daten für 70 Patienten gesammelt (Tabelle 14.3.8.3, Datei: IMCgp100-102 Primary analysis all tables & figures 29APR2021). Für Studie 202 stimmt der pU dem G-BA zu, dass höhere Rücklaufquoten wünschenswert sind.		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.		
	zugunsten von Tebent höherer Anteil an Patio (77 % vs. 62 %) und de Rücklaufquoten sind fü	ten von Tebentafusp erkennen. So füllte in Studie 202 ein ranteil an Patienten im Tebentafusp-Arm den EQ-5D-5L VAS s. 62 %) und den EORTC QLQ-C30 (69 % vs. 52 %) aus. Die afquoten sind für Studie 202 im Folgenden wie in Modul 4 nmal dargestellt (Tabellen 1 und 2): 1: EORTC-QLQ-C30 Vergleichstherapie nach Wahl des Tebentafusp Arztes asion (n = 252) (n = 126) dienbesuch n/m (%) n/m (%)		in ₋ VAS ie	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 Grupper differierenden Rücklaufquoten nicht herangezogen.
	Dimension Studienbesuch				Aus den genannten Gründen werden die Ergebnisse der Messinstrumente in der Endpunktkategorie Morbidität nicht
	Globaler Gesundheitszustand/ QoL				herangezogen.
	Studienbeginn (Baseline)	173/252 (68,7)	65/126 (51,6)		
	Zyklus 3 Tag 1	141/229 (61,6)	50/94 (53,2)		

Zyklus 5 Tag 1	122/191 (63,9)	30/51 (58,8)
Zyklus 9 Tag 1	77/121 (63,6)	13/20 (65,0)
Zyklus 13 Tag 1	48/74 (64,9)	8/14 (57,1)
Zyklus 17 Tag 1	26/45 (57,8)	6/9 (66,7)
Zyklus 21 Tag 1	17/29 (58,6)	2/5 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	11/19 (57,9)	1/3 (33,3)
Zyklus 29 Tag 1	13/14 (92,9)	1/3 (33,3)
Ende der Behandlung	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)

Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension "Globaler Gesundheitszustand/QoL" dargestellt.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; QoL: quality of life

Patienten, die mindestens 50% der QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant.

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die für den Baseline-Besuch randomisiert wurden und für die Post-Baseline-Besuche noch in Behandlung waren.

Tabelle 2: EQ-5D-5L VAS

Dimension Studienbesuch	Tebentafusp (n = 252) n/m (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126) n/m (%)
VAS		
Studienbeginn (Baseline)	194/252 (77,0)	78/126 (61,9)
Zyklus 3 Tag 1	157/229 (68,6)	57/94 (60,6)

Zyklus 5 Tag 1	127/191 (66,5)	31/51 (60,8)		
Zyklus 9 Tag 1	83/121 (68,6)	14/20 (70,0)		
Zyklus 13 Tag 1	51/74 (68,9)	8/14 (57,1)		
Zyklus 17 Tag 1	27/45 (60,0)	6/9 (66,7)		
Zyklus 21 Tag 1	17/29 (58,6)	2/5 (40,0)		
Zyklus 25 Tag 1	12/19 (63,2)	1/3 (33,3)		
Zyklus 29 Tag 1	14/14 (100)	2/3 (66,7)		
Ende der Behandlung	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)		

Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension "VAS-Skala" dargestellt.

EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; VAS: visuelle Analogskala Patienten, die mindestens 50 % der EQ-5D-5L-Items ausfüllten, gelten als compliant.

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die für den Baseline-Besuch randomisiert wurden und für die Post-Baseline-Besuche noch in Behandlung waren.

Insgesamt lässt sich kein negativer Einfluss von Tebentafusp auf die Lebensqualität feststellen, sondern ein Trend in Richtung Verbesserung der Lebensqualität und dies trotz der nicht optimalen Rücklaufquote, wie in Modul 4 dargestellt:

In Studie 202 waren die EORTC-QLC-C30-Scores während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil. Statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert wurden für Müdigkeit am Ende der Behandlung (10,9 vs. 20,1; p = 0,0445) und Schlaflosigkeit am ersten Tag des fünften Behandlungszyklus (-9,3 vs. 2,8; p = 0,0176), beide zugunsten von Tebentafusp, und für Verstopfung am Ende der Behandlung (3,2 vs. -3,5; p = 0,0296), zugunsten der Vergleichstherapie, beobachtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 63 (G-BA)	Ebenfalls in Studie 202 wurde für Tebentafusp in der QLQ-C30-Dimension "Globaler Gesundheitszustand" eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht) durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWIG-Methodenpapier 6.1. Hierbei wurde für Tebentafusp (n = 221) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 7,13 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 91) betrug diese 3,68 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,667; p = 0,025). Auf Seite 63 merkt der G-BA an: "Studie 202 umfasste ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten im metastasierten Stadium und Studie 102 ausschließlich vorbehandelte Patienten im metastasierten Stadium. Die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten mit inoperablen und jedoch nicht metastasierten uvealem Melanom wurden in den vorliegenden Studien nicht identifiziert. Zudem wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1 im Screening in die Studie eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium sowie weitere auf den Gesundheitszustand abzielende Ausschlusskriterien (adäquate Herz-, Nieren-, Lungen-, Leberfunktion) führen zu dem in klinischen Studien üblichen Effekt einer tendenziell fitteren Population als der im allgemeinen Versorgungskontext anzutreffenden Patientenpopulation." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	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.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist richtig das in beiden klinischen Studien (102 und 202) keine Patienten eingeschlossen wurden, welche ein inoperables, nicht metastasiertes uveales Melanom hatten. Der Anteil dieser Patienten liegt in der Versorgungsrealität jedoch bei lediglich 1-2 % und stellt somit einen geringen Anteil der Gesamtpopulation in dieser Indikation dar. Dieser Anteil wäre somit auch in einer Studie nicht statistisch sinnvoll auswertbar.	
	Der angesprochene übliche Effekt einer "tendenziell fitteren" Population in klinischen Studien im Vergleich mit der im allgemeinen Versorgungskontext üblichen Patientenpopulation ist der Art der Durchführung der klinischen Studien geschuldet und von allgemeiner ("üblicher Effekt"), wenn auch nicht optimaler Natur.	
	Die Einbeziehung von Patienten mit ECOG 0 oder 1 in die Studie 202 ist ebenso typisch für klinische Zulassungsstudien in der Onkologie bei metastasierter Erkrankung.	
	Trotz der Einschränkungen bei der Auswahl der Studienpopulation, merkt der G-BA an, dass die Ergebnisse aus beiden Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar zu sein scheinen (Seite 63). Dieser Annahme stimmt der pU zu.	
Seite 63 (G-BA)	Auf Seite 63 merkt der G-BA an: "Es konnten keine Kriterien für die Auswahl der drei im Vergleichs- Arm verabreichten Arzneimittel (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Darcabazin) identifiziert werden. Es handelt sich um Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Dabei handelt es sich bei	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

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pembrolizumab und Ipilimumab um Immuncheckpointinhibitoren und bei Darcabazin um ein Chemotherapeutikum. Die Dosierung von Darcabazin und Pembrolizumab erfolgte jedoch nicht durchgehend Fachinformations-konform wie für die Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms indiziert." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: In der Studie 202 wurde die Auswahl zwischen Pembrolizumab, Ipilimumab oder Darcabazin, die im Vergleichsarm verabreicht wurden, vor der Randomisierung und nach dem Ermessen des Prüfarztes getroffen. Die Dosierung entsprach jeweils der im Land des Prüfers zugelassenen Dosis und dem dortigen Behandlungsschema. Eine wesentliche therapeutische Auswirkung auf das Gesamtüberleben (OS) mit einer der beiden Wirkstoffklassen (Immuntherapie oder Chemotherapie) wurde in klinischen Studien bei fortgeschrittenem UM nicht nachgewiesen (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019, Schefler und Kim, 2018). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung eines Orphan Drugs als belegt. Dennoch erfolgte im vorgelegten Modul 4 die Darstellung des Zusatznutzens von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie. Die Wahl der drei Therapien im Vergleichsarm entsprach der klinischen Praxis zur Behandlung des metastasierten Uvealmelanoms in Deutschland. Wie in Modul 4 angegeben, folgt der pU damit der vom G-BA in der Beratung (2019-B-102) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:	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).

		1
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	"Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib." (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).	Die mediane Behandlungsdauer betrug 163 Tage im Tebentafusp-Arm und war im Vergleichsarm mit 65 Tage deutlich kürzer.
	Die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach damit zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie dem Versorgungsalltag in den Ländern und Studienzentren vor Einführung von Tebentafusp.	
	Die für Studie 202 festgelegte Dosierung für Pembrolizumab (2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg ODER 200 mg Festdosis, sofern lokal zugelassen, alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus) und Ipilimumab (3mg/kg alle drei Wochen für insgesamt 4 Dosen) lag im in der Fachinformation für die Behandlung des kutanen Melanoms empfohlenen Bereich (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2022, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2022).	
	Die Dosis für Dacarbazin (1.000 mg/m2) wurde einmalig am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus verabreicht. Eine von der Fachinformation (Lipomed GmbH, 2021) abweichende Dosierung von 1.000 mg/m2 Dacarbazin ist als Monotherapie anerkannter Standard in der klinischen Therapie des kutanen Melanoms (Engelhardt et al., 2017) und wurde zuvor bereits in anderen Studien angewendet (Chapman et al., 1999, Carvajal et al., 2018).	

Seite, Zeile	Stellungr Falls Liter und im A	raturste	ellen ziti	iert werd	en, müs	sen dies	_			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 63 f. (G-BA)	Auf Seite "Anzume einem EC um ca. 5 sowie eir im Teber für die St werden, schlechte der Tebe Der pU n In Tabelle Studie 20 Tabelle 3 Analysis random	erken ist COG Per % niedr n ca. 3 % ntafusp- cudie 20 inwiewe eren Pro ntafusp immt da immt da immt da immt da iz ange is: Zeit versak	t der et formar figer An 6 niedri Arm. D 2 nicht eit ein r ognose/ -Grupp azu wie d die Ze geben (on Met	was 9 % lace Statu liteil von lager Ante a die Kra berichte mögliche deines schelbestan er folgt Stelle data on data on data er me from in de f	höhere as von 0 is vo	m Teber on mit ein ersonen dauer se in nicht a geringere ren Verla erung bis metasta	ntafusp- nem ECO mit fehl it Metas abschlie es Basisi aufs der s Rando tic_dx_o isierung	Arm und OG-PS voor enden Vertasenbing Bend berisiko eir Erkrank misierurdur).	d ein on 1 Verten Idung urteilt ner ung in	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
		Obs	N	Mean	Dev	an	Min.	Max.		
	IMCgp 100	252	249	19.63 10958	31.16 0464 3	10.28 5714 3	1.142 8571	243.7 1428 57		

Seite, Zeile	Stellungna Falls Litera und im Anl	aturste	ellen ziti	iert werd	en, müs	sen dies	Ŭ		_	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Investi 126 125 23.65 46.32 9.714 0.714 376.2 gator's Choice 82857 0 2857 2857 43									
	Die Unters Studie 202 Einfluss au Status wur vorgestellt Tebentafus	werd of die A rde im t (Abbi	en als g Analyse ergänz ildung 2	geringfüg des OS. enden A 2). Das H	ig anges Eine Sub opendix azard Ra	ehen ur gruppe von Nat tio für c	nd haber nanalyse than et a las OS b	n keinen e nach E al. (2021 egünstig	COG-	

Tebentatus	Figure S2 – Ov	erall Su	ırvival	in Su	bgroups		
North America 86 28 (33) 52 24 (46)	Subserver	No. of	No. (%)	Ch No. of	noice No. (%)		J Pasia (AFS) CIV
North America 86 28 133 52 24 (46)		Patients	of Death	Patients	of Death	Hazar	d Ratio (95% CI)
Non-North America 166 59 (36) 74 39 (53)	-	0.0	20 (22)	-	24.446		0.53 (0.30 0.00)
Investigator's Choice							
Pembrolizumab 199 65 (33) 103 49 (48) → I 0.51 (0.35-0.75) Iplilimumab 40 16 (40) 16 7 (44) → I 0.89 (0.38-231) Dacarbazine 13 6 (46) 7 7 (100) → I 0.29 (0.09-0.86) Gender Image: Control of the control		166	22 (30)	/4	39 (53)		0.49 (0.33-0.74)
Ipilimumab 40 16 (40) 16 7 (44)	-	199	65 (33)	103	49 (48)	⊢	0.51 (0.35-0.75)
Dacarbazine 13 6 (46) 7 7 (100)							
Gender Male 128 48 (38) 62 35 (57) → → 0.48 (0.31-0.75) Female 124 39 (32) 64 28 (44) → → 0.57 (0.35-0.94) Age <65 yr							
Female 124 39 (32) 64 28 (44)			,				, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
Age	Male	128	48 (38)	62	35 (57)	H-1	0.48 (0.31-0.75)
	Female	124	39 (32)	64	28 (44)	├	0.57 (0.35-0.94)
ECOG status 0 192 59 (31) 85 42 (49) 1 0.48 (0.33-0.72) 1 49 24 (49) 31 18 (58)						i	
ECOG status 0							
0 192 59 (31) 85 42 (49)		122	46 (38)	65	34 (52)	<u>'</u>	0.58 (0.38-0.92)
1 49 24 (49) 31 18 (58)		403	E0 (24)	0.5	42 (40)	L	0.40 (0.22.0.70)
Baseline alkaline phosphatase s ULN 198 49 (25) 102 43 (42) → 0.44 (0.29-0.66) > ULN 53 37 (70) 24 20 (83) → 0.60 (0.35-1.05) Lactate dehydrogenase s ULN 162 28 (17) 80 29 (36) → ULN 90 59 (66) 46 34 (74) → 0.70 (0.46-1.09) Largest metastatic lesion M1a (s 3.0 cm) 139 29 (21) 70 28 (40) → 103 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 45 26 (57) → 107 (0.44-1.17) M1c (≥ 8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90) → 0.51 (0.37-0.71) 10 11 10	1						
≤ ULN 198 49 (25) 102 43 (42) → I 0.44 (0.29 0.66) > ULN 53 37 (70) 24 20 (83) → I 0.60 (0.35-1.05) Lactate dehydrogenase s ULN 162 28 (17) 80 29 (36) → I 0.35 (0.21-0.60) > ULN 90 59 (66) 46 34 (74) → I 0.70 (0.46-1.09) Largest metastatic lesion I 0.36 (0.21-0.61) 0.36 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 139 29 (21) 70 28 (40) → I 0.36 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 45 26 (57) → I 0.71 (0.44-1.17) M1c (≥8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90) → I 0.76 (0.34-1.82) ITT population 252 87 (35) 126 63 (50) → I 0.51 (0.37-0.71)	Baseline alkaline nhosphata		24 (49)	31	10 (30)		0.72 (0.59-1.50)
> ULN 53 37 (70) 24 20 (83) 10.60 (0.35-1.05) Lactate dehydrogenase 1 0.60 (0.35-1.05) ≤ ULN 162 28 (17) 80 29 (26) 10.35 (0.21-0.60) > ULN 90 59 (66) 46 34 (74) 10.70 (0.46-1.09) Largest metastatic lesion 1 0.36 (0.21-0.61) 0.36 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 46 26 (57) 10.71 (0.44-1.17) M1c (≥8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90) 10.76 (0.34-1.82) ITT population 252 87 (35) 126 63 (50) 10.51 (0.37-0.71)			49 (25)	102	43 (42)	⊢	0.44 (0.29-0.66)
Lactate dehydrogenase ≤ ULN 162 28 (17) 80 29 (36) → UN 90 59 (66) 46 34 (74) → 1 0.70 (0.46-1.09) Largest metastatic lesion M1a (≤3.0 cm) 139 29 (21) 70 28 (40) → 1 0.36 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 46 26 (57) → 1 0.71 (0.44-1.17) M1c (≥8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90) → 1 0.51 (0.37-0.71) 10 11 10						H	
> ULN 90 59 (66) 46 34 (74) → 1 0.70 (0.46-1.09) Largest metastatic lesion 1 0.36 (0.21-0.61) M1a (s3.0 cm) 139 29 (21) 70 28 (40) → 1 0.36 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 46 26 (57) → 1 0.71 (0.44-1.17) M1c (≥8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90) → 1 0.76 (0.34-1.82) ITT population 252 87 (35) 126 63 (50) → 1 0.51 (0.37-0.71)							
Largest metastatic lesion 139 29 (21) 70 28 (40) → □ 0.36 (0.21-0.61) M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 46 26 (57) → □ 0.71 (0.44-1.17) M1c (2.8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90) → □ 0.76 (0.34-1.82) ITT population 252 87 (35) 126 63 (50) → □ 0.51 (0.37-0.71)		162	28 (17)	80	29 (36)	⊢ ⊢	0.35 (0.21-0.60)
M1a (≤3.0 cm) 139 29 (21) 70 28 (40)	> ULN	90	59 (66)	46	34 (74)	<u> </u>	0.70 (0.46-1.09)
M1b (3.1-8.0 cm) 92 43 (47) 46 26 (57)	Largest metastatic lesion					i	
M1c (≥8.1 cm) 21 15 (71) 10 9 (90)						⊢	
ITT population 252 87 (35) 126 63 (50)						H-1	
01 10	M1c (≥8.1 cm)	21	15 (71)	10	9 (90)	· · · ·	H 0.76 (0.34-1.82)
•	ITT population	252	87 (35)	126	63 (50)	H-1	0.51 (0.37-0.71)
Tebentafusp Investigator's					0	1 1	10
						Tebentafusp I	nvestigator's

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Obwohl in der Studie 202 die verstrichene Zeit von der Erstdiagnose des metastasierten Stadiums bis zum Beginn der Behandlung nicht dokumentiert ist, wurden die prognostischen Faktoren, die von klinischen Experten (Khoja et al., 2019) als entscheidend für das metastasierte Aderhautmelanom angesehen werden, analysiert und in Nathan et al. (2021) sowie in der Subgruppenanalyse des OS (Abbildung 2) dargestellt.	
	In Studie 202 wurden die eingeschlossenen Patienten mit mUM randomisiert. Die Patientenmerkmale aus der Studie zeigen, dass die wichtigsten prognostischen Faktoren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren, sodass insgesamt nicht von einem geringeren Basisrisiko einer schlechteren Prognose / eines schlechteren Verlaufs der Erkrankung in der Tebentafusp-Gruppe ausgegangen werden kann.	
Seiten 64 f. (G-BA)	Auf S. 64 merkt der G-BA an, dass Angaben zu den für die Randomisierung benötigten LDH-Baselinewerten für 18 Personen im Tebentafusp-Arm und 9 Personen im Vergleichs-Arm fehlen und die Zuordnung zu den Randomisierungsstrata unklar ist.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	
	Bei allen Patienten in Studie 202 musste vor der Randomisierung der LDH-Wert bestimmt werden (entweder lokal oder zentral), und sie wurden nach dem LDH-Basiswert (< ULN vs. > ULN) stratifiziert. Obwohl beabsichtigt war, dass alle Strata auf einem zentralen LDH-Ergebnis basieren sollten, lag zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für alle Patienten ein zentrales Ergebnis vor; in einigen Fällen	

Seite,	Stellungnahme n	nit Begri	indung	sowie v	orgesch	lagene	Änderur	g	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturste und im Anhang i			•		se einde	rutig ben	annt	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	basierte die rand Ergebnis. Bei 18 in der Vergleichs Grundwerte. Die lokalen, nicht au	Persone gruppe f LDH-We	n in der fehlten erte für	Tebent die zent diese P	afusp-G ral erfa atienter	Gruppe (ssten L[n lagen (und 9 Pe DH-	rsonen	
	Die Übereinstimi gemessenen LDH Regulierungsbeh Behandlungsgruf dargestellt. Tabelle 4: Baseli zu den Randomi	I-Ausgar örde (FC ope und ne-LDH	ngswert DA, EMA random in lokal	wurde () vorge hisierter en und	der zust legt und n LDH-Si zentrale				
		<u> </u>		mised Str					
		Teben	tafusp		gator's pice	To	otal		
	Result	≤ULN (N=162) n (%)	n (%)	≤ULN (N=80) n (%)	>ULN (N=46) n (%)				
			Local		I		T		
	≤ULN	121 (74.7)	8 (8.9)	62 (77.5)	2 (4.3)	183 (75.6)	10 (7.4)		
	>ULN	41 (25.3)	81 (90.0)	18 (22.5)	43 (93.5)	59 (24.4)	124 (91.2)		
	Missing	0	1 (1.1)	0	1 (2.2)	0	2 (1.5)		
	Overall concordance (%)	80	.2	83	3.3	8	1.2		

Seite,	Stellungnahme r	nit Begr	ündung	sowie v	orgesch	Ergebnis nach Prüfung			
Zeile	Falls Literaturste und im Anhang i			•		(wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Central LDH								
	≤ULN	147 (90.7)	5 (5.6)	73 (91.3)	2 (4.3)	220 (90.9)	7 (5.1)		
	>ULN	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,							
	Missing	14 (8.6)	4 (4.4)	6 (7.5)	3 (6.5)	20 (8.3)	7 (5.1)		
	Overall concordance (%)	90	0.5	90).5	9			
	die Konkordanzr randomisierten Behandlungsarm lokalen LDH-Erge (81 %).	Strata re nen kons	elativ ho sistent. [ch (90 % Die Konl	6) und z kordanz	wischer rate zw	n den be ischen d	iden em	
	Unabhängig dav verwendet wurd LDH-Wert > ULN kein größeres Ur Ergebnisse wies LDH-Werte > UL und 42/126 Patie Verwendung lok beiden Gruppen Patienten [48,45%]).	len, war I in den I ngleichg etwa eir N auf (8: enten m aler Erge LDH-We	der Propender Pr	zentsatz Sehandl ninweist der Pat atienter eichsthe wies fas LN auf (z der Pa ungsgru Bei Ve ienten i n mit Te erapie [3 st die Hä 122/252	tienten ppen äl rwendu n beide bentafu (3,3 %]) ilfte alle 2 Teben	mit eine nnlich, wang zentr n Grupp sp [32,5 . Bei er Patien tafusp-	m ras auf raler en %] ten in	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 65 (G-BA)	Auf S. 65 merkt der G-BA an, dass das mediane Überleben in der Gruppe mit einem LDH > ULN in beiden Behandlungsgruppen deutlich verkürzt ist und der Effektschätzer auf einen gleichgerichteten Effekt hindeutet (0,70 [0,46; 1,09]). Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Der primäre Endpunkt war das OS, stratifiziert nach randomisierten LDH-Strata. Der OS-Vorteil fiel sowohl in der LDH > ULN-Gruppe (HR = 0,7) als auch in der LDH < ULN-Gruppe (HR = 0,3) zugunsten von Tebentafusp aus. Für den Fall, dass der randomisierte LDH-Status bei mehr als 10 % der Patienten vom zentralen LDH-Status abwich, sah das SAP eine Sensitivitätsanalyse des OS stratifiziert nach zentralem LDH-Status vor. Aufgrund der hohen LDH-Übereinstimmungsrate (90,5 %) und der hohen statistischen Signifikanz der primären OS-Analyse (p < 0,0001) wurde diese Analyse nicht gemäß dem SAP durchgeführt. Es wird als unwahrscheinlich angesehen, dass dies die Gesamtergebnisse der Studie beeinflusst hat. Im Hinblick auf die statistisch nicht signifikante Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit einem LDH-Ausgangswert > ULN zeigt sich für diese Patientengruppe ein klinisch bedeutsamer positiver Trend (HR = 0,7; 95 %-KI 0,46; 1,09).	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 (≤ ULN vs. > ULN; p = 0,04). Für die Subgruppe LDH ≤ 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.

Seite 65 (G-BA) Auf Seite 65 merkt der G-BA an: "In der Studie 102 war die Dauer der Exposition im Median 169 Tage. Unterbrechungen waren bei 34 % und Reduktionen bei 11 % angegeben. Die in dieser Studie angegebene Dosisintensität im Median von 62, 2 (20; 67,3) zeigt, dass die Maximaldosis von 68 µg nicht erreicht wurde. Die klinische Relevanz dessen kann nicht abschließend beurteilt werden." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Die Angaben zur Exposition mit Tebentafusp in Studie 102 sind, wie in Modul 4 des Dossiers dargestellt, vom G-BA korrekt wiedergegeben (siehe Tabelle 5). Die Höchstdosis von 68 mcg wurde erreicht. Die Dosisintensität wurde jedoch anhand der verwendeten Berechnungsmethode (Dosisintensität (Dosis pro Woche) = [tatsächlich erhaltene Gesamtdosis / (Behandlungsdauer (Tage) + 6)] x 7) gemessen, insbesondere durch Addition von 6 Tagen zur Behandlungsdauer. Die Halbwertszeit von Tebentafusp ist kurz (circa 8 Stunden), was die Dosismessungen beeinflusst haben könnte. Der Nachweis der Dosierung aus Studie 102 bis 68 mcg war jedoch ausreichend, um die RCT-Studie 202 mit dieser Dosierung zu starten.	Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie		"In der Studie 102 war die Dauer der Exposition im Median 169 Tage. Unterbrechungen waren bei 34 % und Reduktionen bei 11 % angegeben. Die in dieser Studie angegebene Dosisintensität im Median von 62,2 (20; 67,3) zeigt, dass die Maximaldosis von 68 μg nicht erreicht wurde. Die klinische Relevanz dessen kann nicht abschließend beurteilt werden." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Die Angaben zur Exposition mit Tebentafusp in Studie 102 sind, wie in Modul 4 des Dossiers dargestellt, vom G-BA korrekt wiedergegeben (siehe Tabelle 5). Die Höchstdosis von 68 mcg wurde erreicht. Die Dosisintensität wurde jedoch anhand der verwendeten Berechnungsmethode (Dosisintensität (Dosis pro Woche) = [tatsächlich erhaltene Gesamtdosis / (Behandlungsdauer (Tage) + 6)] x 7) gemessen, insbesondere durch Addition von 6 Tagen zur Behandlungsdauer. Die Halbwertszeit von Tebentafusp ist kurz (circa 8 Stunden), was die Dosismessungen beeinflusst haben könnte. Der Nachweis der Dosierung aus Studie 102 bis 68 mcg war jedoch ausreichend, um die RCT-Studie 202 mit dieser Dosierung zu starten. Tabelle 5: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Charakteristikum	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Anzahl der begonnenen Zyklen ^a		
Mittelwert (SD)	9,3 (7,71)	10,2 (9,06)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 37)	7,0 (1; 51)
Anzahl der abgeschlossenen Zyklen ^b		
Mittelwert (SD)	7,9 (7,28)	8,7 (8,27)
Median (Min; Max)	5,0 (0; 35)	6,0 (0; 45)
Dauer der Behandlung (Tage) ^c		
Mittelwert (SD)	247,0 (218,46)	274,4 (256,50)
Median (Min; Max)	169,0 (1; 1065)	176,0 (1; 1405)
Tatsächlich erhaltene Gesamtdosis ^d		
Mittelwert (SD)	2270,1 (2053,07)	2489,3 (2334,60)
Median (Min; Max)	1546,0 (20; 9842)	1602,5 (20; 12607)
Dosisintensität ^e		
Mittelwert (SD)	58,949 (9,3298)	59,033 (9,1371)
Median (Min; Max)	62,220 (20,00; 67,28)	62,210 (20,00; 73,23
Relative Dosisintensität (%) ^f		
Mittelwert (SD)	96,728 (6,7238)	96,437 (6,7167)
Median (Min; Max)	100,000 (62,57; 100,00)	100,000 (62,57; 100,00)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benan und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	nt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I- Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte. Ein numerischer Fehler in der Verdünnungsberechnung führte zu einer Erhöhung der Dosis um 3 mcg über die vorgesehene Dosis in den Kohorten 2 und 3 bis 10. April 2017. a: Anzahl der begonnenen Zyklen = Gesamtzahl der erhaltenen Zyklen des Studienmedikaments (einschließlich Teilzyklen und reduzierter Dosen), wobei ein Zyklus 4 Wochen umfasst. b: Anzahl der abgeschlossenen Zyklen = Gesamtzahl der vollständigen Zyklen des Studienmedikaments, die ohne Unterbrechung erhalten wurden (aber einschließlich reduzierter Dosen). c: Dauer der Behandlung (Tage) = Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1. d: Tatsächlich erhaltene Gesamtdosis = Summe der Gesamtdosen, die ein Patient während der Studie erhalten hat. e: Dosisintensität (Dosis pro Woche) = [tatsächlich erhaltene Gesamtdosis / (Dauer der Behandlung (Tage) + 6)] x 7. f: Relative Dosisintensität (%) = Prozentsatz der tatsächlich erhaltenen Gesamtdosis im Verhältnis zur geplanten/beabsichtigten Gesamtdosis bis zum Abbruch der Behandlung.		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65 (G-BA)	Auf Seite 65 merkt der G-BA an: "Aussagen zu Effekten in dieser Subgruppe (LDH) bei anderen patientenrelevanten Endpunkten können nicht getroffen werden, da keine Subgruppenanalysen der Sicherheit in den vorgelegten Unterlagen identifiziert werden konnten und für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte keine verwertbaren Daten vorlagen." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Wie der G-BA auf Seite 65 richtig anmerkt, wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen durchgeführt: "Eine Subgruppenanalyse des Endpunktes Gesamtüberleben zeigten eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Stratifizierungsmerkmal LDH (p = 0,04). Die Effekte waren jedoch gleichgerichtet, wobei die Gruppe mit LDH ≤ ULN stärker von der Therapie mit Tebentafusp profitierte und in beiden Armen ein deutlich längeres Gesamtüberleben zeigte (HR = 0,35 (95%-KI: [0,21; 0,60]); p = <0,001)) vs. (HR = 0,70 (95%-KI: [0,46; 1,09]); p = 0,105). Für die Subgruppe mit LDH > ULN demgegenüber zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Es ist anzumerken, dass das mediane Überleben in der Gruppe mit einem LDH > ULN in beiden Behandlungsgruppen deutlich verkürzt ist und der Effektschätzer auf einen gleichgerichteten Effekt hindeutet (0,70 [0,46; 1,09])." Der Behandlungseffekt für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Allgemeinen in allen vorspezifizierten Untergruppen beobachtet (Nathan et al., 2021).	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 (≤ ULN vs. > ULN; p = 0,04). Für die Subgruppe LDH ≤ 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. Nebenwirkungen

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wurden durch den pU weitere Subgruppenanalysen nach demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Perfomance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit (AESIs CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) durchgeführt (Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021, Seiten 925 bis 978). Es ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3. Für die vorgenannten Subgruppen wurden ebenfalls Time-to-event-	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
	Analysen für die AESIs durchgeführt (Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021, Seiten 979 bis 1058). Aus diesen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen.	pharmazeutische Unternehmer Subgruppenanalysen und Timeto-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 Timeto-Event-Analysen und entsprechende Effektschätzer vor. Die vorgelegten Auswertungen erlauben daher keine hinreichend

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
		sichere Bewertung und sind somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tebentafusp zu quantifizieren.
Seite 66 (G-BA)	Auf Seite 66 merkt der G-BA an: "Die Sicherheitsnachbeobachtungszeit der UE in der Studie 102 wurden mit Amendment 7 vom 26.11.2018 von 30 auf 90 Tage erhöht. Es ist unklar, wie viele Patienten kürzer nachbeobachtet wurden." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	Die Auswertung der Patienten, die am 30. und 90. Tag zur Sicherheitsbeobachtung kamen, ist mit Einschränkungen verbunden. Bei einer Reihe von Patienten fehlten die Sicherheitskontrollen insgesamt, und nur für wenige von ihnen wurden Gründe angegeben, warum diese Kontrollen ausgefallen sind. In einigen Fällen war der Grund ein Todesfall oder ein Krankenhausaufenthalt des Patienten, aber für die meisten Patienten wurden keine Gründe angegeben.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 66 f. (G-BA)	Auf Seite 66 merkt der G-BA an: "Der pU legt keine adäquaten Effektschätzer für die Bewertung der Sicherheit vor. Aufgrund der unterschiedlichen Expositions- bzw. Beobachtungsdauer sind die Inzidenzraten voraussichtlich hochverzerrt. Die vom pU vorgelegte Expositionszeit adjustierte Inzidenzraten (EAIR) pro 100 Personenjahre werden aufgrund ihrer Limitationen (Vgl. Kap 3.5 Unerwünschte Ereignisse) nicht zusätzlich dargestellt. Wünschenswert wären für eine adäquate Bewertung der Sicherheit in diesem Fall Ereigniszeitanalysen, die jedoch nicht vorgelegt wurden." Im weiteren Verlauf (S. 67) merkt der G-BA abschließend an: "Eine Bewertung der Sicherheit von Tebentafusp ist aufgrund der fehlenden adäquaten Effektschätzung innerhalb der Studie 202 und der fehlenden Kontrollgruppe innerhalb der Studie 102 nicht möglich." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Der pU teilt die Auffassung, dass für die Studie 102 aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe keine adäquate Effektschätzung auf Ebene des Endpunktes Sicherheit möglich ist. In Studie 202 unterscheidet sich die Beobachtungsdauer, wie in Tabelle 4-22 des Moduls 4 A im Dossier dargestellt, nicht signifikant zwischen den Studienarmen (14,1 vs. 14,3 Monate, p = 0,5846), weshalb eine unterschiedliche Darstellung nach der Beobachtungsdauer nicht zielführend ist.	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 Timeto-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-

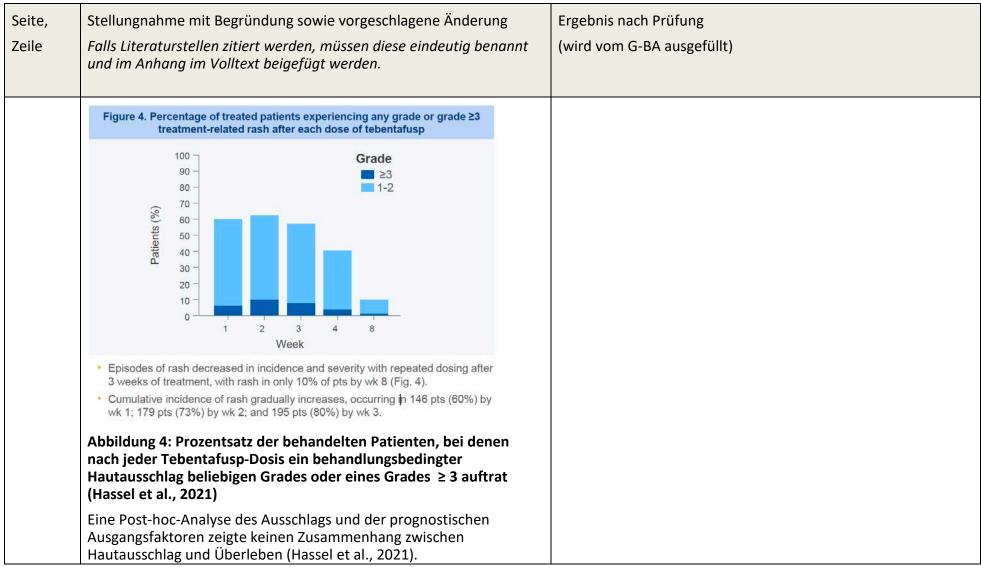
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Nebenwirkungen von Tebentafusp treten typischerweise in den ersten Wochen der Therapie auf und nehmen dann ab. Diesem zeitlichen Verlauf des Auftretens von Nebenwirkungen wird in der Fachinformation mit der empfohlenen stationären Überwachung während der ersten drei Verabreichungen angemessen Rechnung getragen.	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.
	Bei der Mehrheit der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe (57 %) traten die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in den ersten vier Behandlungswochen während der Dosissteigerung auf; die Häufigkeit und der Schweregrad solcher Ereignisse nahmen bei wiederholter Verabreichung ab (Abbildung 3).	
	70- 10- 10- 10- 10- 10- 10- 10- 10- 10- 1	
	Figure 3. Incidence and Severity of Treatment-Related Adverse Events after Initial Doses of Tebentafusp. Shown are the percentages of patients in the tebentafusp group who had treatment-related adverse events of grade 1 or 2 or of grade 3 or higher after the initial doses of tebentafusp. CRS denotes cytokine release syndrome.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Inzidenz und Schweregrad der UEs nach den ersten Verabreichungen von Tebentafusp (Nathan et al., 2021)	
	Dies trifft sowohl auf die unerwünschten Ereignisse insgesamt als auch auf die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESIs) CRS und Hautausschlag zu.	
	Es wurden durch den pU weitere Subgruppenanalysen nach demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Perfomance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit (AESIs CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) durchgeführt (Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021, Seiten 925 bis 978).	
	Es ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3.	
	Für die vorgenannten Subgruppen, wurden ebenfalls Time-to-event-Analysen für die AESIs durchgeführt (Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021, Seiten 979 bis 1058). Aus diesen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen.	
	Der G-BA bestätigt die Sicherheit von Tebentafusp auf Seite 67:	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	"Trotz der ausgeprägteren Toxizität von Tebentafusp führte dies nicht zu einer hohen Rate von Dosisreduzierungen oder zu Abbruch der Behandlung (3,3 %) und insgesamt kann die Toxizität von Tebentafusp akzeptiert werden, da sie beherrschbar ist."	
	Der pU weist hierzu darauf hin, dass es sich bei der Abbruch-Rate von 3,3 % um eine der niedrigsten Abbruchraten im Bereich der Onkologika handelt.	
S. 67 (G-	Auf Seite 67 merkt der G-BA an:	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
BA)	"In den vorgelegten Analysen wurden keine spezifischen Subgruppen oder intrinsische/extrinsische Faktoren als besonders interessant im Hinblick auf die Entwicklung von CRS, akuter Hauttoxizität oder Hepatotoxizität benannt."	
	Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	
	Es wurden durch den pU weitere Subgruppenanalysen nach demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Perfomance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit (AESIs CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) durchgeführt (Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021, Seiten 925 bis 978).	
	Es ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die vorgenannten Subgruppen wurden ebenfalls Time-to-event-Analysen für die AESIs durchgeführt (Immunocore ISS Final Analysis Tables & Figures 14JUN2021, Seiten 979 bis 1058). Aus diesen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen.	
	Das Sicherheitsprofil von Tebentafusp lässt sich in zwei Haupttypen von unerwünschten Ereignissen unterteilen: Zytokinvermittelte Ereignisse und hautbezogene Ereignisse. Zytokinvermittelte unerwünschte Ereignisse aufgrund der T-Zellaktivierung wurden bei den meisten Patienten gemeldet, aber die Mehrzahl der Ereignisse waren leicht bis moderat und wurden symptomatisch mit Standardmaßnahmen behandelt.	
	Diese Ereignisse traten in den Stunden nach den ersten Dosen auf; daher war eine nächtliche Überwachung aller Patienten nach den ersten drei Infusionen erforderlich. Nach dieser Induktionsphase nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Zytokin-vermittelten unerwünschten Ereignisse ab, und eine über das Protokoll hinausgehende nächtliche Überwachung war nur selten erforderlich. (Nathan et al., 2021)	
	Hautbezogene unerwünschte Ereignisse traten bei mit Tebentafusp behandelten Patienten häufiger auf als im Vergleichsarm, was wahrscheinlich auf die Umlenkung von T-Zellen auf gp100+ Hautmelanozyten durch Tebentafusp zurückzuführen ist.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hautausschlag, der bei den meisten Patienten mit hautbezogenen Nebenwirkungen auftrat, trat in der Regel zu Beginn der Behandlung auf, während hypo-/hyperpigmentierte Veränderungen im Allgemeinen später auftraten.	
	Die Häufigkeit und der Schweregrad des Hautausschlags nahmen nach den ersten drei bis vier Dosen ab (Abbildung 4), waren im Allgemeinen mit einfachen Maßnahmen wie oralen Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden beherrschbar, führten selten zu einer Unterbrechung der Behandlung und kein Patient brach Tebentafusp wegen des Hautausschlags ab.	



Stellungne	ungnehmer: Immunocore Ireland Ltd.						
Seite,	Stellu	ngnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung				
Zeile		Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt m Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)				
Bewertun	g gemä	iß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (IQWIG)					
Seite 5 (IQ	ùWIG)	Auf Seite 5 merkt das IQWIG an: "Der pU vernachlässigt allerdings diejenigen Betroffenen, bei denen das uveale Melanom inoperabel ist und die gemäß Fachinformation von Tebentafusp [2] ebenfalls zur Zielpopulation gehören. Gleichzeitig liegt eine mögliche Überschätzung des Anteils des HLA-A*02:01 Subtyps in Schritt 4 vor. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund von dominierenden Unsicherheiten in den Herleitungsschritten 1 und 3 mit Unsicherheit behaftet."	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 uvealen Melanom, mit Unsicherheiten behaftet sind. Ferner liegt eine mögliche Überschätzung des Anteils des HLA-A*02:01 Subtyps vor.				
		Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Im Bereich der seltenen Erkrankungen liegen generell wenige standardisiert erfasste Daten vor. Je nach Datenbank können sich die Datengrundlagen für eine Berechnung der Patientenpopulation unterscheiden. Eine Nutzung von Daten aus der Versorgungsrealität von behandelnden Ärzten ist daher notwendig. In der Versorgungsrealität wird jedoch nur ein Bruchteil der Patienten in der vorliegenden Indikation gesehen und zentralisiert erfasst. Eine Datensammlung über					

diese Patienten ist ohne einen erheblichen Aufwand nicht

umsetzbar. Auch anonymisierte Krankenhaus- oder Krankenkassendaten helfen nur bedingt weiter.

Seite,	Stellun	gnahn	ne mit Begründ	ung sowie vorg	eschlagene Änd	lerung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						(wird vom G-BA ausgefüllt)
		den p Verso Thera Thera angen realist eine n (siehe Die m bis 11	U um einen kor rgungsrealität. pieoption für Ppiemöglichkeit ommen, um de isch einzuschät nögliche Spanne Tabelle 6). ögliche Spanne 2.	nservativen Ans Es wird eine ne atienten ohne a geschaffen. Es en finanziellen E zen. Der pU ha e der Patienten	der Patientenza atz der Einschärue und derzeit ektuelle effektiv wurde eine Mazeinfluss für das Generalen eine untere Generalen Patienten Annahme IQWIG Anzahl der Patienten (Aktuelle Datenbasis 2018)	tzung der die einzige e kimalzahl GKV-System renze für echnet	

Seite,	Stell	lung	nahn	ne mit Begründ	ung sowie vorg	eschlagene Änd	derung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						(wird vom G-BA ausgefüllt)
			2	Ausgehend von Schritt 1: Gerundet 506 bis 507 (von 595 bis 597 Fällen) (85 % von ICD- Code C69)	Ausgehend von Schritt 1: Abgerundet 473 bis abgerundet 475 (von 557 bis 559 Fällen) (85 % von ICD- Code C69)	Ausgehend von Schritt 1: Abgerundet 385 (von 453 Fällen) (85 % von ICD- Code C69)	ICD-Code C69.3 Aderhautmel anom mit Fokus auf erwachsene Patienten	
			3a	Ausgehend von Schritt 2: Circa 253 (von 506 bis 507 Fällen) (50 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom metastasierte)	Ausgehend von Schritt 2: Abgerundet 189 bis aufgerundet 238 (von 473 bis 475 Fällen) (40 % bis 50 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom metastasierte)	Ausgehend von Schritt 2: 154 bis aufgerundet 193 (von 385 Fällen) (40 % bis 50 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom metastasierte)	Metastasierte s Aderhautmel anom	
			3b (Ne u)	-	Keine Daten verfügbar	Keine Daten verfügbar	Patienten deren Erkrankung in vorherigen Jahren neu diagnostizier t wurde und im Betrachtungs jahr metastasiert sind	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		3c (Ne u)	-	Ausgehend von Schritt 2: Aufgerundet 237 bis 285 (von 473 bis 475 Fällen) (50 % bis 60 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom nicht metastasierte) Abgerundet 9 bis abgerundet 11 (von 237 bis 285 Fällen) (4 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom nicht metastasierte und die inoperabel sind)	Ausgehend von Schritt 2: Aufgerundet 193 bis 231 (von 385 Fällen) (50 % bis 60 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom nicht metastasierte) Aufgerundet 8 bis abgerundet 9 (von 193 bis 231 Fällen) (4 % der Patienten, bei denen das Aderhautmelanom nicht metastasierte und die inoperabel sind)	Patienten die inoperabel sind, aber nicht metastasiert Patienten erhalten Tebentafusp nicht als "First-Line", werden zuerst bestrahlt	
		4	Ausgehend von Schritt 3a: Aufgerundet 127 (von 253 Fällen) (50 % der Patienten, die HLA-Subtyp HLA- A*02:01 aufweisen)	Ausgehend von Schritt 3a: Aufgerundet 54 bis aufgerundet 68 (von 189 bis 238 Fällen) (28,4 % der Patienten, die HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen) Ausgehend von Schritt 3c: Aufgerundet 3 bis abgerundet 3 (von 9 bis 11 Fällen)	Ausgehend von Schritt 3a: Aufgerundet 44 bis aufgerundet 55 (von 154 bis 193 Fällen) (28,4 % der Patienten, die HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen) Ausgehend von Schritt 3c: Abgerundet 2 bis aufgerundet 3 (von 8 bis 9 Fällen)	Patienten mit HLA-Subtyp HLA- A*02:01	

Seite, Zeile	Falls	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				diese eindeutig	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					(28,4 % der Patienten, die HLA-Subtyp HLA- A*02:01 aufweisen) Summe: 57 bis 71 Fälle	(28,4 % der Patienten, die HLA-Subtyp HLA- A*02:01 aufweisen) Summe:46 bis 58 Fälle		
			GK V	Ausgehend von Schritt 4: Aufgerundet 112 (von 127 Fällen) (88,1 % der Patienten)	Ausgehend von Schritt 4: Abgerundet 50 bis aufgerundet 63 (von 57 bis 71 Fällen) (88,1 % der Patienten)	Ausgehend von Schritt 4: Aufgerundet 41 bis abgerundet 51 (von 46 bis 58 Fällen) (88,1 % der Patienten)	Patienten, die in der GKV versichert sind	
		P h n	Gesur letzte u der atier	ndheitsprobleme, 10. R Aktualisierung: 21.12. In nach IQWIG f Inten verweist d Elt es sich um ca Ebentafusp, sor	statistische Klassifikati evision, German Modif 2021, Abrufdatum: 10. ehlendem Einsc er pU auf den k a. 1-2 % der Pat idern durch Bes	ication; RKI: Robert K 08.2022 chluss von inope linischen Alltag ienten, die zude	erablen : Hierbei em nicht	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7 f. (IQWIG)	Auf Seite 7 merkt das IQWIG an: "Da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht einer Dauer von 52,1 Zyklen à 7 Tagen pro Jahr. Davon erfolgen die ersten 3 Zyklen stationär und weitere 49,1 Zyklen ambulant." Im weiteren Verlauf (S. 8) merkt das IQWIG abschließend an: "Unter Berücksichtigung der rechnerischen Zugrundelegung der Behandlung über das gesamte Jahr (52,1 statt 23,1 Behandlungszyklen) (siehe Abschnitt 3.2.1) entstehen deutlich höhere Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie weitere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung: Der Patient soll so lange die Behandlung erhalten, wie dieser von der Gabe von Tebentafusp profitiert oder nicht akzeptable Toxizitäten auftreten (Immunocore Ireland Limited, 2022). Die Annahme des IQWIG entspricht demnach nicht der Versorgungsrealität und auch nicht der Versorgung, wie sie in der klinischen Studie 202 erfolgte. Insofern ist eine Annahme	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.

Seite,	Stellun	gnahme mit Begründung sow	ie vorgeschlagen	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile		teraturstellen zitiert werden, i Anhang im Volltext beigefüg		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
		von 52,1 Wochen sachlich fal mediane Behandlungsdauer v	•	erweist auf die	
		In der Regel werden die erste angeschlossener stationärer I Innerhalb der Zulassungsstud die mediane Behandlungsdau Wochen und 23 Applikatione	Nachüberwachun ie 202 (Nathan et ier bei 163 Tagen	g durchgeführt. : al., 2021) lag , was 23	
		Tabelle 7: Zusammenfassung gegenüber der Behandlung (IMCgp100-202		-	
			Tebentafusp	Vergleichsthera pie nach Wahl des Arztes	
		Parameter	(n = 245)	(n = 111)	
		Anzahl der begonnen Zyklen ^a			
		Mittelwert (SD)	10,8 (8,7)	6,3 (6,0)	
		Median (Min; Max)	8,0 (1; 44)	4,0 (1; 32)	
		Anzahl der abgeschlossenen Zyklen ^b			
		Mittelwert (SD)	9,3 (7,7)	6,3 (6,0)	
		Median (Min; Max)	7,0 (0; 38)	4,0 (1; 32)	
		Dauer der Behandlung, Tage ^c			
		Mittelwert (SD)	219,5 (191,6)	118,9 (130,3)	

Median (Min; Max)	163,0 (1; 1016)	65,0 (1; 658)
Relative Dosisintensität, % ^d		
Mittelwert (SD)	99,9 (0,4)	100,0 (0,0)
Median (Min; Max)	100,0 (95; 100)	100,0 (100; 100)

Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung

a: Anzahl der begonnenen Zyklen = Gesamtzahl der erhaltenen Zyklen des Studienmedikaments (einschließlich Teilzyklen und reduzierter Dosen), wobei ein Zyklus 3 Wochen betrug.

b: Anzahl der abgeschlossenen Zyklen = Gesamtzahl der vollständigen Zyklen des Studienmedikaments, die ohne Unterbrechung erhalten wurden (aber einschließlich reduzierter Dosen).

c: Dauer der Behandlung (Tage) = (Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1).

d: Relative Dosisintensität (%) = (Gesamtintensität der tatsächlich erhaltenen Dosis/Gesamtintensität der geplanten Dosis) x 100.

Die angegebene Behandlungsdauer deckt sich zudem mit der Erfahrung von deutschen Behandlern auch außerhalb der klinischen Studien.

Die längere Behandlungsdauer im Tebentafusp-Arm ist unter anderem darin begründet, dass im Tebentafusp-Arm deutlich häufiger Patienten über den Progress der Erkrankung (RECIST 1.1) hinaus weiterbehandelt wurden (im Schnitt 8 Wochen).

Bei Patienten im Tebentafusp-Arm und im Vergleichsarm, die Pembrolizumab oder Ipilimumab erhielten, konnte die Behandlung bei anfänglichem Auftreten von PD gemäß RECIST v1.1 nach dem im Protokoll festgelegten Schema fortgesetzt werden, sofern ALLE der folgenden Kriterien weiterhin erfüllt waren (Supplementary Appendix Nathan et al. (2021)):

• Fehlen von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine klinisch signifikante PD hinwiesen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Keine Verschlechterung des ECOG-Performance-Status Keine drohende Gefahr für lebenswichtige Organe/kritische anatomische Stellen (z. B. Kompression des Rückenmarks, Verschlechterung der Leberfunktion), die einen dringenden alternativen medizinischen Eingriff erfordert oder bei der die Fortsetzung der Studientherapie einen solchen Eingriff verhindert hätte 	
	 Fehlen eines der Kriterien für das Absetzen des Prüfpräparats. Insgesamt wurden 109 Patienten (43,3 %) im Tebentafusp-Arm und 18 Patienten (14,3 %) im Vergleichstherapie-Arm über die RECIST-Progression hinaus behandelt. 	
	Patienten, die Tebentafusp, Ipilimumab oder Pembrolizumab zugewiesen bekamen und über die anfängliche RECIST v1.1-PD hinaus behandelt wurden, mussten die Studienbehandlung endgültig abbrechen, wenn bei ihnen eine weitere Progression auftrat, die einen Abbruch der Behandlung rechtfertigte.	
	Eine weitere Progression, die einen Behandlungsabbruch rechtfertigte, war definiert als JEDE der folgenden Beobachtungen, die mindestens 4 Wochen nach der ersten PD-Bewertung nach RECIST v1.1 auftraten: 1) eine zusätzliche Zunahme der Tumorlast (Summe der Durchmesser von Zielläsionen und neuen messbaren Läsionen) um ≥ 20 %, begleitet von einer absoluten Zunahme von ≥ 5 mm; 2) eine	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	eindeutige PD von Nicht-Zielläsionen; oder 3) neue nicht messbare Läsionen. Die Behandlung und die Beurteilungen nach einer ersten Beurteilung der PD wurden gemäß festgelegtem Behandlungsschema fortgesetzt. Bildgebende Daten wurden so lange erhoben, bis eine weitere Progression ein Absetzen der Behandlung rechtfertigte (wie oben definiert) oder die Kriterien für ein Absetzen der Studienbehandlung nach RECIST v1.1 PD erfüllt waren. (Supplementary Appendix Nathan et al. (2021))	
	Die mediane Behandlungsdauer mit Tebentafusp über die Progression hinaus betrug in Studie 202 8 Wochen. 21,5 % aller während der Studie verabreichten Tebentafusp-Infusionen wurden nach der Progression verabreicht (Immunocore Ireland Limited, 2022).	
	Insgesamt liegt die tatsächliche in Studie 202 angegebene und von Behandlern im deutschen Versorgungskontext bestätigte Behandlungsdauer damit deutlich unter der vom IQWIG angenommenen Behandlungsdauer von einem Jahr.	
Seite 9 (IQ	WIG) Auf Seite 9 merkt das IQWIG an: "Es ist darauf hinzuweisen, dass die Arzneimittelkosten der stationären Verabreichungen der ersten 3 Zyklen im Rahmen der DRG-Erlöse abgegolten werden." Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	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

raturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt nhang im Volltext beigefügt werden. er DRG-Erlös für die ICD C69.3 "Bösartige Neubildung: norioidea" (ausgelöste DRG C65Z: "Bösartige Neubildungen es Auges") mit einer Verweildauer von einem Tag liegt bei rca 1.290 € (DRG-Research Group, 2022). Anbetracht des Preises einer Durchstechflasche Tebentafusp eht der pU davon aus, dass die Arzneimittelkosten der ationären Verabreichungen der ersten 3 Zyklen nicht durch	(wird vom G-BA ausgefüllt) Arzneimittel der Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Die tatsächlich anfallenden Kosten können krankenhausindividuell variieren.
norioidea" (ausgelöste DRG C65Z: "Bösartige Neubildungen es Auges") mit einer Verweildauer von einem Tag liegt bei rca 1.290 € (DRG-Research Group, 2022). Anbetracht des Preises einer Durchstechflasche Tebentafusp eht der pU davon aus, dass die Arzneimittelkosten der	Mehrwertsteuer herangezogen. Die tatsächlich anfallenden Kosten können krankenhausindividuell variieren.
eht der pU davon aus, dass die Arzneimittelkosten der	
e DRG-Erlöse abgegolten werden können. Die Finanzierung er Arzneimittelkosten im stationären Versorgungskontext ist egelhaft daher durch ein NUB/ZE-Entgelt sicherzustellen. Eine egelhafte Erstattung war durch die erst kürzlich erfolgte ulassung von Tebentafusp (01.04.2022) bisher nicht möglich.	
ür das Jahr 2023 sind NUB-Anträge für die Kostenerstattung on Tebentafusp im stationären Setting bereits durch die ehandelnden Zentren in Vorbereitung (Einreichungsfrist 1.10.2022).	
uf Seite 9 merkt das IQWIG an:	<u>Prämedikation</u>
Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich otwendige GKV-Leistungen (Prämedikation zur Minimierung es Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie)." er pU nimmt dazu wie folgt Stellung:	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
Dei otv es er	r pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich vendige GKV-Leistungen (Prämedikation zur Minimierung Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie)."

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen (CRS) ist patientenspezifisch sehr unterschiedlich und kann deshalb nur schwer bemessen werden.	Dosierungsangaben bezügliche der Prämedikation nicht genau beziffert werden.
	Die Fachinformation empfiehlt eine Prämedikation in folgenden Fällen (Immunocore Ireland Limited, 2022):	
	CRS Grad 2 wiederholt oder andauernd (nicht quantifizierbar, Anteil < 76 %) → Kortikosteroid (z. B. 4 mg Dexamethason).	
	CRS Grad 3 (nur 1 % der Patienten im Tebentafusp-Arm) -> Kortikosteroid (z. B. 4 mg Dexamethason).	
	Bei Bedarf kann Tocilizumab verabreicht werden (2 Patienten in Studie 202, 0,8 %): Höchstdosis 800 mg.	
	Hypotonie (43 %): Zur Minimierung des Risikos einer mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der Tebentafusp-Infusion diesem Flüssigkeit intravenös zu verabreichen Volumengabe mit kristalloiden Infusionslösungen wie NaCl 0,9 % oder Ringer.	
	Der Preis für 4 mg Dexamethason Injektionslösung (1 ml) liegt bei 0,40 bis 1,20 €, der Preis für eine Infusionslösung Ringer- Acetat (500 ml) bei 3,18 €. Tocilizumab liegt preislich bei circa 2.060 € (Lauer-Fischer GmbH, 2022).	
	Der pU geht davon aus, dass die genannten Mittel der Prämedikation Dexamethason und Ringer-Acetat regelhaft in	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem stationären Betrieb vorhanden sind und die Kosten durch die DRG des Aufenthaltes abgedeckt sind. Im Gegensatz zu anderen Produkten, die häufig mit CRS in Verbindung gebracht werden, z. B. CAR-T-Therapien, schreibt die Produktmonographie für Tebentafusp nicht vor, dass Tocilizumab während der Behandlung vorrätig sein muss. In Studie 202 wurde Tocilizumab bei < 1 % (2 Patienten) eingesetzt. Im Falle einer Verwendung ist Tocilizumab durch das Zusatzentgelt ZE157.06 (2.255,92 €, Reimbursement Institute (2022)) abgedeckt.	

Literaturverzeichnis

- 1. BRISTOL-MYERS **SQUIBB GMBH** CO. KGAA. 2022. FACHINFORMATION/ZUSAMMENFASSUNG DER **MERKMALE** DES ARZNEIMITTELS. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösuna Available: [Online]. https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx [Accessed 22.08.2022].
- CARVAJAL, R. D., PIPERNO-NEUMANN, S., KAPITEIJN, E., CHAPMAN, P. B., FRANK, S., JOSHUA, A. M., PIULATS, J. M., WOLTER, P., COCQUYT, V., CHMIELOWSKI, B., EVANS, T. R. J., GASTAUD, L., LINETTE, G., BERKING, C., SCHACHTER, J., RODRIGUES, M. J., SHOUSHTARI, A. N., CLEMETT, D., GHIORGHIU, D., MARIANI, G., SPRATT, S., LOVICK, S., BARKER, P., KILGOUR, E., LAI, Z., SCHWARTZ, G. K. & NATHAN, P. 2018. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). Journal of Clinical Oncology, 36, 1232-1239.
- 3. CHAPMAN, P. B., EINHORN, L. H., MEYERS, M. L., SAXMAN, S., DESTRO, A. N., PANAGEAS, K. S., BEGG, C. B., AGARWALA, S. S., SCHUCHTER, L. M., ERNSTOFF, M. S., HOUGHTON, A. N. & KIRKWOOD, J. M. 1999. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients With Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 2745-2745.
- DRG-RESEARCH GROUP. 2022. Webgrouper [Online]. Available: <a href="https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper<emid=112">https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper<emid=112
 [Accessed 22.08.2022].
- 5. ENGELHARDT, M., BERGER, D. P., MERTELSMANN, R. & DUYSTER, J. 2017. Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. 6. Auflage, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- 6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-102. Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms.
- 7. HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J.-F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., NATHAN, P. & PIPERNONEUMANN, S. 2021. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)-induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 9527-9527.
- 8. IMMUNOCORE IRELAND LIMITED. 2022. Fachinformation KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. Available:

 https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx
 [Accessed 22.08.2022].
- KAEHLER, K. C., PIEL, S., LIVINGSTONE, E., SCHILLING, B., HAUSCHILD, A. & SCHADENDORF, D. 2010. Update on Immunologic Therapy With Anti–CTLA-4 Antibodies in Melanoma: Identification of Clinical and Biological Response Patterns, Immune-Related Adverse Events, and Their Management. Seminars in Oncology, 37, 485-498.

- 10. KHOJA, L., ATENAFU, E. G., SUCIU, S., LEYVRAZ, S., SATO, T., MARSHALL, E., KEILHOLZ, U., ZIMMER, L., PATEL, S. P., PIPERNO-NEUMANN, S., PIULATS, J., KIVELA, T. T., PFOEHLER, C., BHATIA, S., HUPPERT, P., VAN IERSEL, L. B. J., DE VRIES, I. J. M., PENEL, N., VOGL, T., CHENG, T., FIORENTINI, G., MOURIAUX, F., TARHINI, A., PATEL, P. M., CARVAJAL, R. & JOSHUA, A. M. 2019. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*, 30, 1370-1380.
- 11. LAUER-FISCHER GMBH. 2022. *Lauertaxe, CGM Lauer* [Online]. Available: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx [Accessed 22.08.2022].
- 12. LIPOMED GMBH. 2021. FACHINFORMATION/ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Dacarbazin Lipomed 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. Available: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx [Accessed 22.08.2022].
- 13. MARTINS, F., SOFIYA, L., SYKIOTIS, G. P., LAMINE, F., MAILLARD, M., FRAGA, M., SHABAFROUZ, K., RIBI, C., CAIROLI, A., GUEX-CROSIER, Y., KUNTZER, T., MICHIELIN, O., PETERS, S., COUKOS, G., SPERTINI, F., THOMPSON, J. A. & OBEID, M. 2019. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*, 16, 563-580.
- 14. MSD SHARP & DOHME GMBH. 2022. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Online]. Available: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx [Accessed 22.08.2022].
- NATHAN, P., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., ORLOFF, M., PIULATS, J. M., MILHEM, M., SALAMA, A. K. S., CURTI, B., DEMIDOV, L., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., PIPERNO-NEUMANN, S. & INVESTIGATORS, I. M.-. 2021. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med, 385, 1196-1206.
- 16. RANTALA, E. S., HERNBERG, M. & KIVELA, T. T. 2019. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 29, 561-568.
- 17. REIMBURSEMENT INSTITUTE. 2022. ZE157.06 Gabe von Tocilizumab, intravenös 800 mg bis unter 960 mg [Online]. Available: https://app.reimbursement.info/add_on_fees/ZE157.06 [Accessed 22.08.2022].
- 18. SCHEFLER, A. C. & KIM, R. S. 2018. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *F1000Res*, 7.

5.2 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	02.08.2022
Stellungnahme zu	Tebentafusp / Kimmtrak
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der pU erläutert, dass die Interventionsmöglichkeiten beim metastasierten Aderhautmelanom stark eingeschränkt sind und ein aktiver Bedarf an effektiven Therapieoptionen besteht (1).	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
MSD stimmt zu, dass bei der seltenen Erkrankung des metastasierten Aderhautmelanoms durch aktuell fehlende Standardtherapien ein hoher medizinischer Bedarf besteht und effektive Behandlungsmethoden benötigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Immunocore Ireland Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A: Tebentafusp (Kimmtrak®) Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom [letzter Zugriff 02.08.2022] [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5693/2022_04_20_Modul3A_Tebentafusp.pdf].

5.3 Stellungnahme: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Datum	14.08.2022
Stellungnahme zu	Tebentafusp - 2022-07-28- G22-15
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)-Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Tebentafusp (Handelsname KIMMTRAK*, ATC-Code: L01XX75) stellt einen Wirkstoff dar, der bei Menschen mit dem HLA-Antigen HLA-A*02:01 über eine Bindung an das Tumorassoziierte Antigen Glykoprotein (gp)-100 die Aktivierung von T-Zellen gegenüber Zellen des metastasierten uvealen Melanoms verbessern soll. Im Rahmen einer nicht verblindeten Studie bei Patienten mit metastasiertem Melanom der Aderhaut konnte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit gegenüber der Vergleichstherapie mit Pembrolizumab, Ipilimumab, oder Dacarbazine gezeigt werden [1]. Das Aderhautmelanom ist zwar der bei Kaukasieren und speziell auch in Deutschland häufigste intraokulare Tumor, aber mit einer Inzidenz von 2-8 pro Million pro Jahr immer noch relativ selten [2]. Die Inzidenz kann in Deutschland mit ca. 600 Neuerkrankungen pro Jahr berechnet werden, da Aderhautmelanome auch in einem etwas früheren Stadium Ihrer Entstehung in der Regel therapeutisch angegangen werden. Die gemittelte Metastasierungsrate kann bei allen diesen Neuerkrankungen mit ca. 40% angenommen werden (ca. 240 Fälle). Von denen haben ca. 45% einen positiven HLA-A*02:01 Status (ca. 100-110 Fälle).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Stadieneinteilung des Aderhautmelanoms orientiert sich am TNM-System des American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8. Auflage) [3]. Ein relevanter Faktor für die Prognose neben der Tumorlokalisation ist die Größe des Primärtumors. Mit einer Gruppierung von 7621 Aderhautmelanomen in kleine (0-3mm dick, 29,8%), mittlere (3,1-8 mm dick, 49 %) oder große (>8 mm dick, 20,9 %) betrug die 10-Jahres-Rate der Entdeckung von Metastasen 11,5 %, 25,5 % bzw. 49,2 % [4]. Eine AJCC-stadienspezifische 5-Jahres-Überlebensrate wurde mit 96-97 % für Stadium I bis 25-26% für Stadium IIIC Tumore beobachtet [5]. Die molekularbiologische Diagnostik mit Tumorbiopsien oder Tumormaterial enukleierter Augen ermöglicht insbesondere auch eine Detektion der Monosomie 3, die eine erhöhte Metastasierung und Mortalität bedeutet [6]. Frühere Studien für systemische Metastasen des Aderhautmelanoms haben nicht nur ein enttäuschendes Ansprechen der Chemotherapeutika gezeigt [7], sondern diese haben entsprechende Charakteristika des Primärtumors bisher nur unzureichend berücksichtigt. Immuntherapeutika wie Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab haben niedrige Raten der Tumorkontrolle gezeigt. Lebermetastasen vom Aderhautmelanom sind in der Regel multifokal. Bei einigen Patienten mit wenigen Metastasen, kann eine chirurgische Entfernung mit einem verlängerten Überleben verbunden sein. Für die perkutane hepatische Perfusion mit Melphalan sind die publizierten Daten (randomisierten Studien ohne Crossover) überschaubar.	

	1
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine systematische Metaanalyse in 2019, die 78 früherer Studien berücksichtigte und die Daten von 2494 Patienten zusammenfasste, ergab keinen klinisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben nach Behandlungs-modalität (isolatierte hepatische Perfusion, Immunoembolisation, Chirurgie, Checkpoint-Inhibitoren, konventionelle Chemotherapie) oder Jahrzehnt [8]. 2. Zu erheblichen Missverständnissen dürfte beitragen, dass die Fachinformation von "Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom" spricht [9]. Nach Prüfung der Studiendaten dürfte es sich hier lediglich um inoperable Metastasen handeln. Die Formulierung der Fachinformation könnte eine unnötige Verunsicherung bewirken, wenn mit Patienten eine diagnostische Biopsie oder Enukleation großer Primärtumore besprochen wird. Kleine, flache, parapapilläre oder subfoveale Aderhautmelanome werden keinesfalls im herkömmlichen Sinne "operiert", sondern mit verschiedenen Modalitäten bestrahlt, und können somit ebenfalls als "inoperabel" gelten. Letztere Aderhautmelanome haben rein durch ihre klinischen Charakteristika und auf Grund ihrer TNM Einteilung die niedrigste Metastasierungswahrscheinlichkeit und dürften somit nicht in das Indikationsspektrum von Tebentafusp einbezogen werden, auch wenn diese als Primärtumore "inoperabel" sind. Bisher liegen unseres Wissens keine Daten vor, die einen Nutzen der Tebentafusp-Therapie bezüglich verschiedener Parameter	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.

	7
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
der lokalen Tumorkontrolle, also der Größe der Tumore innerhalb des Auges, wie z.B. Sehfunktion oder Erhalt des Auges erwarten lassen. Die Tabelle 2 des IQWIG-Berichts ("Der pU vernachlässigt diejenigen Betroffenen, bei denen das uveale Melanom inoperabel ist und die gemäß Fachinformation von Tebentafusp [] ebenfalls zur Zielpopulation gehören. Gleichzeitig liegt eine mögliche") zeigt, dass selbst Experten diese Unklarheit verunsichern kann.	
3. Mit Vorliegen einer Therapieoption des metastasierten Aderhautmelanoms muss die konsequente Überwachung zur frühzeitigen Detektion evtl. Lebermetastasen besprochen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das Metastasierungsrisiko eines Primärtumors eben nicht allein auf der Basis von Größe und Lokalisation abschließend bestimmt werden kann. Für die Gesamtkosten der Therapie muss die notwendige HLA-Typisierung berücksichtigt werden. Selbst wenn von einer Rate von ca. 45% des HLA-Antigens HLA-A*02:01 auszugehen ist, spielte die Charakterisierung bisher keine Rolle. Das sind also durch die Therapieoption des Tebentafusp neu entstehende Kosten für alle von einem metastasierenden Aderhautmelenom Betroffenen, unabhängig vom Ergebnis der HLA-Typisierung. A. Die Kostenkalkulation für die reinen Therapiekosten (unabhängig von der assoziierten HLA-Diagnostik und dem intensivierten Monitoring) würde in Deutschland für voraussichtlich ca. 110 neue Patienten/ Jahr mit einer	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 uvealen Melanom, mit Unsicherheiten behaftet sind. Ferner liegt eine mögliche Überschätzung des Anteils des HLA-A*02:01 Subtyps vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
mittleren Überlebensdauer (ca. 1,8 Jahre, kontinuierliche Therapie von ca. 1,5 Jahren) bedeuten, dass die Grenze von 50 Millionen Euro (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V) überschritten würde.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	

Literaturverzeichnis

- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ, Ochsenreither S, Dummer R, Kirkwood JM, Joshua AM, Sacco JJ, Shoushtari AN, Orloff M, Piulats JM, Milhem M, Salama AKS, Curti B, Demidov L, Gastaud L, Mauch C, Yushak M, Carvajal RD, Hamid O, Abdullah SE, Holland C, Goodall H, Piperno-Neumann S; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. PMID: 34551229.
- 2. Virgili G, Gatta G, Ciccalallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Lutz JM, et al. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. Arch Ophthalmol. 2008;126: 1413–8.
- 3. Kivela T, et al. Uveal melanoma. In: Amin MA, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. editors. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer; 2017. p. 805–17.
- 4. Shields C, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol. 2009;127:989–98. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.208
- 5. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. JAMA Ophthalmol. 2015 Apr;133(4):376-83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395. Erratum in: JAMA Ophthalmol. 2015 Apr;133(4):493. Erratum in: JAMA Ophthalmol. 2015 Sep;133(9):1096. PMID: 25555246.
- 6. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. Prog Retin Eye Res. 2011 Sep;30(5):285-95. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003. Epub 2011 May 30. PMID: 21658465.
- Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol. 2017 Jan;101(1):38-44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27574175; PMCID: PMC5256122.
- 8. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Melanoma Res. 2019 Dec;29(6):561-568. doi: 10.1097/CMR.000000000000575. PMID: 30664106; PMCID: PMC6887637.
- 9. Immunocore Ireland. KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.fachinfo.de.

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Tebentafusp (Kimmtrak)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Tebentafusp (Kimmtrak) von Immunocore Ireland Ltd. veröffentlicht.	
Das Orphan Drug Tebentafusp ist als Monotherapie zugelassen bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten Studie mit einem Vergleich gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes (Dacarbarzin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) und einer einarmigen Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle positive Effekte beim Gesamtüberleben. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen.	
Ergebnisse zum Allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), zur Krankheitssymptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	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
Die verfügbaren Ergebnisse zum Allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS), zur Krankheitssymptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) werden aus der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossen. Der G-BA begründet dies mit Rücklaufquoten unter 70% sowie dem Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Nach Auffassung des vfa sollte die Problematik der Rücklaufquoten hinsichtlich der	verwertbar. Aussagen zur Morbidität und insbesondere zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aussagekraft in der Nutzenbewertung zwar berücksichtigt werden, dennoch nicht zum vollständigen Ausschluss der Ergebnisse und der ausbleibenden Darstellung in der Nutzenbewertung führen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	20.08.2022
Stellungnahme zu	Tebentafusp zur Behandlung des uvealen Melanoms (2022-05-01-D-768)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeines Hintergrund: Das Uvea-Melanom betrifft ca. 5% aller Melanomfälle bei westlichen Populationen und ist der häufigste intraokuläre maligne Tumor beim Erwachsenen. Eine Metastasierung tritt langfristig in etwa 50 Prozent der Fälle und häufig zunächst in der Leber auf. Die Prognose metastasierter Fälle ist schlecht mit einer medianen Überlebensrate von ca. 10 Monaten und einer 3-Jahres-Überlebensrate um 10 Prozent.[1]	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Tebentafusp ist ein bispezifisches Protein bestehend aus einem löslichen T-Zell Rezeptor, der mit einem anti-CD3 Antikörper-Fragment gekoppelt ist. Der TCR erkennt ein gp100 Antigen, das auf Melanozyten und Melanomen über HLA-A*02:01 an der Zelloberfläche präsentiert wird. Über den CD3 Antikörper kommt es zur Bindung und Aktivierung von Effektorzellen unabhängig von ihrer eigenen Spezifität.	
In einer randomisierten Phase 3 Studie (IMCgp100-202), in welcher Patienten mit metastasiertem Uvea-Melanom in first-line mit Tebentafusp behandelt wurden, konnte ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben im Gegensatz zu anderen Systemtherapien ("Investigator's Choice", 82% Pembrolizumab, 12% Ipilimumab, 6% Dacarbazin) gezeigt werden (HR=0.51; 95% CI (0.37, 0.71); p<0.0001).[2]	
Das Gesamtüberleben nach einem Jahr betrug 73% gegenüber 59% im Kontrollarm. Auch das progressionsfreie Überleben war im Tebentafusp-Arm signifikant verbessert (31% vs. 19% nach 6 Monaten), wenn auch nicht vergleichbar mit dem Effekt auf das Gesamtüberleben. Grund hierfür ist die relativ geringe Ansprechrate unter Tebentafusp mit nur 9%; mehr als die Hälfte der Patienten zeigen einen Progress nach RECIST als bestes Ansprechen. In einer Landmark-Analyse wurde jedoch gezeigt, dass selbst progrediente Patienten im Gesamtüberleben vom Tebentafusp gegenüber denen profitieren, die in der Vergleichstherapie progredient waren.	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation Tebentafusp (Kimmtrak®) ist seit Mai 2022 zur Behandlung des metastasierten HLAA*02:01-positiven Uvea-Melanoms von der EMA zugelassen.	
Nutzenbewertung durch den GBA	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels
Für die vorliegende Indikation liegt ein "Orphan-drug"-Status vor, so dass der Zusatznutzen fiktiv als belegt gilt und hierzu keine formale Bewertung durch das IQWiG erfolgt.	Kimmtrak mit dem Wirkstoff Tebentafusp. Tebentafusp wurde als Orphan Drug zugelassen.
Eine nähere Bewertung dieses Zusatznutzens erfolgte durch den GBA mit Bericht vom 1. August 2022.	Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.
Der GBA stellt in seiner Nutzenbewertung einen signifikanten Vorteil für Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie im Gesamtüberleben mit einer Hazard-Ratio von 0,51 bei	
einem als niedrig eingestuften Verzerrungspotential dar.	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.
Übrige Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit der Therapie werden teils mangels bewertbarer Daten (EQ-5D, QLQ C30), teils wegen methodischer Bedenken (UE >3°, SUE, Abbruch wegen UE) nicht bewertet.	
Hierzu nimmt die Fachgesellschaft (ADO) wie folgt Stellung:	Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch
Als Fachgesellschaft begrüßen wir eine erste zugelassene Behandlungsoption mit nachgewiesener Überlebensverlängerung für Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom. Diese Patientengruppe hat bislang unter allen Formen und	signifikanter Unterschied vor. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.
Ausprägungen von kutanen und extrakutanen Melanomerkrankungen die schlechteste Prognose und konnte bislang nicht von den therapeutischen Fortschritten in der Onkologie der letzten Jahre profitieren.	In der Endpunktkategorie Morbidität und Lebensqualität waren die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS
Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist wichtig, das es für das metastasierte Uveamelanom bislang keine Therapie mit einem nachgewiesenen Gesamtüberlebensvorteil gibt. Deshalb werden in der klinischen Routine jenseits von Tebentafusp Therapien angewandt, die das	bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich. Die vorgelegten Ergebnisse sind deshalb nicht verwertbar.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung

progressionsfreie Überleben verlängern. Dazu gehören zum einen die lebergerichteten Verfahren wie Chemosaturation, SIRT, TACE u.a., aber auch Systemtherapien. Insbesondere bei Patienten mit niedriger Tumorlast erfolgt ein Therapieversuch mit Immuncheckpointblockern, dabei wenden Zentren unterschiedlich eine anti-PD-1 monooder Kombinationstherapie mit Ipilimumab an. Während die Ansprechraten in den vorliegenden Untersuchungen mit Kombinationstherapie höher sind, gibt es bislang keinen nachgewiesenen Vorteil für das Überleben aus Kohorten- und retrospektiven Studien.[3-7]

Hinsichtlich der Daten zur Lebensqualität stimmt die Fachgesellschaft damit überein, dass der Mangel an bewertbaren Daten in der vorliegenden Studie bedauerlich ist, wenngleich aus der Erfahrung hier kein wesentlicher Effekt zu erwarten war. Sowohl unter Tebentafusp wie auch unter den hier in der großen Mehrheit der Vergleichstherapien verabreichten anti-PD1-Antikörpern wird die Lebensqualität der Patienten weitaus mehr durch die Erkrankungssituation selbst als durch die Arzneimitteltherapie beeinflusst.

Der wesentliche Grund für die mangelhafte Datenqualität liegt - wie in vielen aktuellen klinischen Prüfungen auch – in zu geringen Rücklaufquoten der Lebensqualitätsbögen und dass dieser Mangel rückwirkend, z.B. durch Monitoringmaßnahmen, prinzipbedingt nicht zu beheben ist.

Hinsichtlich der Sicherheit der Therapie würde sich die Fachgesellschaft eine etwas nähere Betrachtung wünschen. Auch wenn formale Bedenken zur Ableitung der Effektschätzer zur Sicherheit der Therapie nicht unbegründet sind, möchten wir doch darauf hinweisen, dass es sich bei den schwereren unerwünschten Ereignissen durch Tebentafusp überwiegend um akut auftretende inflammatorische Infusionsreaktionen, meist in den ersten Wochen der Behandlung, handelt und dass diese grundsätzlich von erfahrenen Zentren problemlos beherrscht werden können.

Langfristig schwere Nebenwirkungen oder bleibende Schäden, wie sie zum Beispiel bei Immuncheckpoint-Therapien auftreten können, sind unter Tebentafusp dabei in der Regel nicht zu erwarten. Im Prinzip wird dies durch die Daten der Studie zu

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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 therapierelevanten 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.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schweren/schwerwiegenden UEs sowie zum Studienabbruch wegen UEs auch gut belegt, auch wenn der Effektschätzer aufgrund der genannten methodischen Aspekte zurückhaltend interpretiert werden muß.	
Besonders deutlich kommt dies bei der Betrachtung des Verhältnisses von SAEs (28,3%) zur Abbruchquote wegen AEs (3,3%) zum Ausdruck, während dieses Verhältnis in der Vergleichstherapie (23,4% zu 6,3%) eher der typischen klinischen Relevanz bzw. Persistenz der SAEs bei Immuntherapien entspricht.	
Zusammenfassend möchte die Fachgesellschaft der Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms mit Tebentafusp einen hohen und relevanten Patientennutzen bei einem vorteilhaften Sicherheitsprofil zusprechen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.65, Abs.8	Der GBA stellt zu den stratifizierten Analysen des Gesamtüberlebens fest: wobei die Gruppe mit LDH ≤ ULN stärker von der Therapie mit Tebentafusp profitierte und in beiden Armen ein deutlich längeres Gesamtüberleben zeigte (HR = 0,35 (95%-KI: [0,21; 0,60]); p = <0,001)) vs. (HR = 0,70 (95%-KI: [0,46; 1,09]); p = 0,105). Für die Subgruppe mit LDH > ULN demgegenüber zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Derartige Subgruppenanalysen dienen in erster Linie der Feststellung der Homogenität der Therapieeffekte. Es sollte vermieden werden, dass aus der fehlenden Signifikanz im Behandlungsunterschied eine Interpretation fehelnder Wirksamkeit entsteht. Wir empfehlen, hier auf den weniger starken, dennoch gleichgerichteten Effekt und weniger auf die fehlende statistische Signifikanz abzustellen.	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 (≤ ULN vs. > ULN; p = 0,04). Für die Subgruppe LDH ≤ 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.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.67 Abs.6	Zur Sicherheit der Therapie mit Tebentafusp stellt der GBA fest: Eine Bewertung der Sicherheit von Tebetafusp ist aufgrund der fehlenden adäquaten Effektschätzung innerhalb der Studie 202 und der fehlenden Kontrollgruppe innerhalb der Studie 102 nicht möglich.	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.
	Auch wenn es aus dem Kontext hervorgeht, könnte die Formulierung klarstellen, dass eine vergleichende Bewertung der Sicherheit nicht möglich ist, während – wie in den vorhergehenden Absätzen korrekt dargelegt, die Behandlung im Grundsatz als sicher angesehen werden kann.	

Literaturverzeichnis

- 1. Khoja, L., et al., Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. Ann Oncol, 2019. 30(8): p. 1370-1380.
- 2. Nathan, P., et al., Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med, 2021. 385(13): p. 1196-1206.
- 3. Rossi, E., et al., Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. Cancer Immunol Immunother, 2019. 68(7): p. 1179-1185.
- 4. Pelster, M.S., et al., Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. J Clin Oncol, 2021. 39(6): p. 599-607.
- 5. Piulats, J.M., et al., Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naive Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol, 2021. 39(6): p. 586-598.
- 6. Karydis, I., et al., Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pretreated patients with uveal melanoma. Oncoimmunology, 2016. 5(5): p. e1143997.
- 7. Algazi, A.P., et al., Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. Cancer, 2016. 122(21): p. 3344-3353.

5.6 Stellungnahme: DGHO

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Tebentafusp
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
1. Zusammenfassung Dies ist das erste Verfahren zu Tebentafusp (Kimmtrak®) und auch das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) beim Aderhautmelanom. Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA A*02:01-positiven Pat. mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG					Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
	G-BA	Pharmazeutis	cher Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	
 Unsere Anmerkungen sind: Das Aderhautmelanom ist eine seltene Erkrankung. Charakteristisch ist eine frühe, hepatische Metastasierung. Mangels Phase-III-Studien gibt es keinen evidenzbasierten Therapiestandard beim inoperablen oder metastasierten Aderhautmelanom. Empfohlen wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, Zytostatika und lokoregionalen Maßnahmen. Tebentafusp ist ein bispezifisches Protein für die gezielte Immuntherapie. 						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
 Basis der frühen Nutzenbewertung von Tebentafusp ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie IMCgp100-202 zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin). 	
 Tebentafusp führte gegenüber der Kontrolle zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 5,6 Monate; HR 0,51) und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 0,4 Monate; HR 0,73). 	
Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist gegenüber der Kontrolle erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren durch Symptome eines Cytokine-Release-Syndroms bedingt. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 2% niedrig.	
 In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tebentafusp auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) die Bewertung: 4 	
Tebentafusp ist eine hochwirksame Immuntherapie bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom und HLA A*02:01-Positivität.	
2. Einleitung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis
Das Aderhautmelanom ist eine seltene maligne Erkrankung. Es macht etwa 85% der Melanome im Auge aus. Die Häufigkeit in Deutschland wird auf 4-5 Erkrankungen / 1.000.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben [1-4].	genommen.
Biologisch unterscheidet sich das Aderhautmelanom von Melanomen der Haut oder der Schleimhäute. Bei über 80% der Pat. finden sich onkogene Mutationen in den G-Protein-α-Untereinheiten <i>GNAQ</i> oder <i>GNA11</i> . Diese führen zur kontinuierlichen Aktivierung des <i>RAS/RAF/MEK/ERK</i> Signalübertranswegs [5-7].	
Klinisch ist das Aderhautmelanom neben der lokalen Symptomatik durch eine frühe Metastasierung und präferenziellen Befall der Leber charakterisiert.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom bestehen mehrere Therapiemöglichkeiten. Dacarbazin galt über viele Jahre als Therapie der Wahl, allerdings mit sehr niedrigen Remissionsraten (<5%), kurzem progressionsfreiem Überleben (<3 Monate) und einer medianen Gesamtüberlebenszeit <10 Monate. Neue Arzneimittel wie Selumetinib, Sunitinib wurden in randomisierten Studien jeweils gegen Dacarbazin getestet, ohne dass sich ein OS-Benefit zeigen ließ [8, 9]. Besser untersucht und derzeitig häufig in der Chemotherapie eingesetzt wird die Kombination von Treosulfan und Gemcitabin [10, 11]. Auf Grund des starken Hepatotropismus und der geringen Wirksamkeit systemischer Therapieoptionen sind diverse Leber-direktive Therapien etabliert, darunter die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive interne Radiotherapie (SIRT), die Radiofrequenzablation (RFA) sowie die intraarterielle Chemotherapie [12]. Für die Leberperfusion mit Melphalan und mit Fotemustin liegen Daten randomisierter Studien vor, allerdings ohne Nachweis einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit [13]. Im oligometastasierten Stadium kann auch eine palliative intendierte Metastasenresektion der Leber klinisch sinnvoll sein. Ipilimumab gehört zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren, blockt CTLA-4 und ist für die Therapie des Melanoms zugelassen. Retrospektive Analysen und Phase-II-Studien zeigen geringe Wirksamkeit, Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Therapie des Melanoms zugelassen, sind in der Monotherapie beim uvealen Melanom aber nur wenig wirksam [12]. Zwei Studien mit der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab zeigte Ansprechraten von 18% (35 Pat.) und 11,5% (52 Pat.) bei einer Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr von >50% in beiden Studien [13, 14]. Allerdings waren in diese Studien bis zu 20% Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung eingeschlossen und damit eher untypische Uveamelanompatienten. Randomisierte Studien	(wird vom G-BA ausgefüllt) Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
existieren nicht, aber in einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass ein Vorteil für Ipilimumab und Nivolumab nur bei Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung bestand [15]. Eine Therapie mit anti-PD-1 Antikörper +/- Ipilimumab ist in vielen Zentren als Alternative zu lokalen Leberverfahren Standard.	

Tebentafusp (IMCgp100) gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (Iimmune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer). Tebentafusp besteht aus einem T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist. Der T-Zell-Rezeptor von Tebentafusp erkennt ein Glykoprotein (gp)-100-Epitop, welches auf einer Tumorzelle im Kontext mit HLA-Antigenen präsentiert wird. Gp100 wird bevorzugt in Melanomzellen exprimiert. Da es sich aber um ein Differenzierungsantigen handelt, ist es auch in gesunden Melanozyten vorhanden, was die Hauttoxizität von Tebentafusp im Sinne einer On Target/Off Tumor-Toxizität erklärt. Die Funktion von Tebentafusp ist von HLA-A*02:01 (engl. human leukocyte antigen-A*02:01) - Molekülen auf der Tumorzelle abhängig. Diese HLA-Variante ist bei etwa 50 % der deutschen Bevölkerung vorhanden. Tebentafusp wird intravenös und einmal wöchentlich appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Tebentafusp bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Tebentafusp beim inoperablem oder metastasiertem Aderhautmelanom

Autor / Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N¹	RR ²	PFܳ	ÜL⁵
					(HR)⁴	
IMCgp100-202 [16],	Pembrolizumab,	Tebentafusp	378	5 vs 9 ⁶	2,9 vs 3,3	16,0 vs 21,7
Dossier	Ipilimumab oder Dacarbazin				0,737	0,51
					p = 0,01	p < 0,0001

¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL –

Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle vs Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tebentafusp wurde von der FDA im Januar 2022, von der EMA im April 2022 zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Tebentafusp	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie	
	Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es keinen gültigen Standard und keine zugelassenen Arzneimittel nach einer systemischen Vortherapie gibt, wäre eine Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe sinnvoll. Diese soll folgende Therapieoptionen umfassen:	
	- Immuncheckpoint-Inhibitoren (Nivolumab/Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)	
	- Zytostatika (Dacarbazin, Fotemustin, Gemcitabin/Treosulfan)	
	- Lokoregionale Maßnahmen	
	- Best Supportive Care	
	 4. 2. Studien Grundlage der Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie IMCgp100-202. Die im Kontrollarm zugelassenen Therapien verteilen sich folgendermaßen: Pembrolizumab 32% 	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Ipilimumab Dacarbazin 6%. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 13. Oktober 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16]. 	Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie 202 wurde gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) verglichen.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Tebentafusp sowohl im Median als im Gesamtverlauf signifikant gegenüber dem Vergleichsarm und im Median um 5,1 Monate verlängert.	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.
	 4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde statistisch signifikant verlängert, im Median um 0,4 Monate. 	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.
	4. 3. 2. 2. Ansprechrate Die Gesamtansprechrate lag bei 9% gegenüber 5% im Vergleichsarm.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die häufigsten Nebenwirkungen waren durch Symptome eines Cytokine-Release-Syndroms bedingt: Fieber (76%), Schüttelfrost (47%) und Hypotonie (38%). Bei den meisten Pat. treten Hautreaktionen auf, die auch den Großteil der CTCAE Grad 3/4 Nebenwirkungen ausmachen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger unter Tebentafusp als im Kontrollarm auf, 44 vs 17%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 2% der Pat. auftraten, waren Exanthem (18%), Fieber (4%), Pruritus (4%), arterielle Hypertonie (4%), erhöhte Lipase (4%), Fatigue (3%), Hypotonie (3%) und erhöhte Transaminasen (3%). Dabei ist festzustellen, dass diese vorwiegend innerhalb der ersten 3 Applikationen auftreten und im Verlauf weniger häufig und milder sind. Dazu passt, dass nur 2% der Pat. im Tebentafusp-Arm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abbrach, im Kontrollarm waren es 5%. Dies zeigt, dass die Therapie trotz höhere Nebenwirkungsrate insgesamt gut toleriert wurde.	
	4. 3. 2. 4. Lebensqualität Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L erhoben. Dabei zeigten sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Studienarmen.	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.
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Als positiver Effekt von Tebentafusp wird die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bewertet. Die unerwünschten Ereignisse werden aufgrund methodischer Einwände nicht bewertet.	Die Ausführung werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tebentafusp anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17]. ESMO-MCBS v1.1 für Tebentafusp:	Die Ausführung werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Das Aderhautmelanom ist eine seltene Erkrankung. Umso höher ist das Vorliegen von Daten einer großen, multizentrischen Phase-III-Studie zu bewerten. Tebentafusp führte zu einer statistisch hochsignifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber einem Kontrollarm mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin. Im Kontext der Nutzenbewertung sind zu diskutieren: Kontrollarm Die ASCO Guidelines zum Melanom haben zusammengefasst: "No recommendation could be made for or against specific therapy for uveal melanoma." [ASCO]. Auf diesem Hintergrund ist die	In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass aufgrund des deutlichen Vorteils im Gesamtüberleben insgesamt eine Verbesserung des therapierelevanten 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Festlegung eines Kontrollarms mit Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin nachvollziehbar. Aktuell wäre auch eine Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab als Kontrolle geeignet.	Erwachsenen mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom fest.
	Endpunkte Tebentafusp gehört jetzt zu der kleinen Gruppe neuer Arzneimittel in der Onkologie, bei der sich keine oder nur eine relativ schwache Relation zwischen Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zeigt. Während der Einfluss von Tebentafusp auf die Gesamtüberlebenszeit fast überwältigend ist (HR 0,51), ist die Ansprechrate mit 9% niedrig und die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Median von 0,4 Monaten niedrig. Auf diesem Hintergrund ist es zwar nachvollziehbar, dass der pU auf die ausführliche Präsentation dieser Daten im Dossier verzichtet hat, aus wissenschaftlicher Sicht ist ein solches Vorgehen jedoch unakzeptabel. Insbesondere die Auswertung der Pat. mit Progress unter Therapie zeigt, dass auch diese von Tebentafusp im Vergleich zum Standardarm im Gesamtüberleben profitieren (HR 0,43).	
	Nebenwirkungen Wie bei vielen Formen der Immuntherapie stehen die unmittelbaren Reaktionen auf das neue Arzneimittel im Vordergrund der Nebenwirkungen. Die meisten Nebenwirkungen traten unmittelbar nach Erstinfusion oder innerhalb der ersten 4 Wochen auf. Die Nebenwirkungen	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	erfordern ein differenziertes Management, sind aber gut behandelbar. Das zeigt sich auch in der niedrigen Abbruchrate.	
	Tebentafusp ist eine hochwirksame Immuntherapie bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom und HLA A*02:01-Positivität.	

Literaturverzeichnis

- Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 83:1664-1678, 1998. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g
- 2. Singh AD, Turell ME, Topham AK: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology 118:1881–1885, 2011. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
- 3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al.: Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 64:9–29, 2014. DOI: 10.3322/caac.21208
- 4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al.: Incidence of uveal melanoma in Europe. Ophthalmology 2007;114:2309–2315, 2007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
- 5. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al.. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med 363:2191–2199, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000584
- 6. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al.. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 49:5230–5234, 2008. DOI: 10.1167/iovs.08-2145
- 7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al.. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature 457:599–602, 2009. DOI:10.1038/nature07586
- 8. Leyvraz S, Keilholz U: Ocular melanoma: what's new? Curr Opin Oncol 24:162-169, 2012. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834ff069
- Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al.: Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol 101:38-44, 2017. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034
- Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ et al.: Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. Br. J. Cancer 92: 1997-2003, 2005. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602586
- 11. Schmittel A, Schuster R, Bechrakis NE et al.: A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. Melanoma Res 15: 447-451, 2005. DOI: 10.1097/00008390-200510000-00014
- 12. Rantala ES, Hermberg MM, Piperno-Neumann S et al.: Metastatic uveal melanoma: The final frontier. Prog Ret Eye Res Jan 6;101041, 2022. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2022.101041
- Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al.: Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. Ann Oncol 2014;25:742–6. 10.1093/annonc/mdt585 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Pelster MS, Gruschkus SK, Gombos DS et al.: Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. J Clin Oncol 39: 599:607, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.00605
- Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al.: Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J. Clin. Oncol., 39 (2021), pp. 586-598, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.00550

- 16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 385:1196-1206, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485
- 17. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Tebentafusp

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tebentafusp

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. September 2022 von 14.00 Uhr bis 14.34 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmende der Firma Immunocore Ireland Ltd:

Herr Dr. Walzer

Herr Dr. Fuhr

Frau Dr. Wolf

Herr Krenberger

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Frau Prof. Dr. Hassel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)** - **Mitglied der AWMF, Berufsverband der Augenärzte (BVA)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Herr Prof. Dr. Dr. Bechrakis (nicht zugeschaltet)

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Braun

Frau Dr. Pfitzer

Angemeldeter Teilnehmender für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir machen weiter mit den Anhörungen, wie das montags üblicherweise der Fall ist.

Wir sind jetzt in der Anhörung zu KIMMTRAK. Es wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Wir haben es mit einer Orphan-Bewertung zu tun. Es geht um die Markteinführung des Wirkstoffes. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. August dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Immunocore Ireland Ltd., als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer MSD Sharp & Dohme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Immunocore Ireland, sind zugeschaltet Herr Dr. Walzer, Herr Dr. Fuhr, Frau Dr. Wolf und Herr Krenberger, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die ADO Herr Professor Dr. Weichenthal und Frau Professor Dr. Hassel, für die DOG Herr Professor Dr. Ziemssen – Herr Professor Dr. Dr. Bechrakis ist nicht eingeloggt –, für MSD Herr Dr. Braun und Frau Dr. Pfitzer sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung auszuführen. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Immunocore? – Bitte schön, Herr Walzer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Besten Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, den therapeutischen Zusatznutzen unseres Orphan-Arzneimittels KIMMTRAK mit dem Wirkstoff Tebentafusp heute mit Ihnen zu diskutieren. Mein Name ist Stefan Walzer, ich bin Gesundheitsökonom und vertrete als Berater den Antragsteller Immunocore. Mit mir im Team sind Dr. Martin Fuhr, zuständig für klinische Fragen, Frau Dr. Alexandra Wolf, ebenfalls für klinische Fragen zuständig, und Sebastian Krenberger, zuständig für Fragen zum Dossier, insbesondere der Epidemiologie, Kosten und Patientenzahlen.

Immunocore ist ein aufstrebendes, forschendes Unternehmen, welches aus einem Spin-off der Universität Oxford in Großbritannien entstanden ist. Der Fokus der Forschung liegt dabei auf innovativen T-Zell-Rezeptor-Therapien, wie wir sie mit Tebentafusp heute besprechen. Weshalb sind wir heute hier? Sie haben es einleitend schon gesagt. In der bisherigen ... [akustisch nicht zu verstehen] hatten wir es schon ganz kurz ausgeführt. Tebentafusp ist eine Therapie von seltenen Erkrankungen, welche ab 1. April 2022 die Marktzulassung von der europäischen Kommission für die Immunotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, auch bezeichnet als Aderhautmelanom, erhalten hat. Das Medikament wurde unter dem Handelsnamen KIMMTRAK zugelassen und steht deutschen Patienten seit dem 1. Mai 2022 zur Verfügung.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA hat das CHMP dem Antrag von Immunocore auf ein beschleunigtes Verfahren stattgegeben, weil das Produkt als von großem

Interesse für die öffentliche Gesundheit angesehen wurde. Dies wurde damit begründet, dass in der angegebenen Indikation ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht und die für Tebentafusp vorgelegten Daten belegen, dass das Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der öffentlichen Gesundheit von großem Interesse ist. Darauf möchte ich im Folgenden näher eingehen.

Das Aderhautmelanom gehört zur Gruppe der okulären Melanome. Es ist eine seltene Krebserkrankung. Primäre Tumore gehen von den Pigmentzellen der Aderhaut, des Ziliarkörpers oder der Iris des Auges aus. Das Aderhautmelanom ist eine Erkrankung, die bei erwachsenen Patienten zu den häufigsten malignen Tumoren mit Ursprung am Auge zählt, im europäischen Vergleich – das hatten wir schon ausgeführt – mit einer durchschnittlichen Inzidenz von etwa 5 Fällen pro 1 Million postuliert.

In etwa 50 Prozent aller Fälle entstehen trotz einer angemessenen, patientenindividuell durchgeführten Behandlung metastatische Absiedlungen. Beim Aderhautmelanom erfolgt die ausschließlich hämatogene Metastasierung zu 90 Prozent in der Leber und selten in anderen viszeralen Organen, beispielsweise der Lunge, der Knochen oder der Haut. Dies ist dadurch zu begründen, dass das Aderhautmelanom im Gegensatz zum kutanen Melanom keinen Zugang zum Lymphgefäßsystem hat. Die Prognose bei diesen Patientinnen und Patienten ist sehr schlecht. Das mediane Gesamtüberleben beträgt je nach Referenz um die 12 Monate. Die Einbzw. Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug nach der Entdeckung von Metastasen vor der Einführung von Tebentafusp gerade einmal 43 bzw. 8 Prozent. Zur Behandlung des metastasierenden Aderhautmelanoms existierte vor der Einführung von Tebentafusp keine Standardtherapie, und es liegen international keine zugelassene einheitlichen Behandlungsleitlinien vor. Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung werden weitgehend off Label vom kutanen Melanom übernommen. Sie sind mit einer sehr schwachen Evidenzbasis und damit zusammenhängend einer fehlenden Zulassung verbunden.

Wie Sie feststellen können, sind die Therapiemöglichkeiten somit stark eingeschränkt, und es besteht aktiver Bedarf an effektiven Therapieoptionen. Mit Tebentafusp steht erstmalig eine wirkungsvolle Therapie zur Verfügung, die einen nachgewiesenen beträchtlichen Effekt auf das Gesamtüberleben dieser Patienten und Patientinnen hat, erstmals mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp zwei Jahren, nachgewiesen trotz der geringen Fallzahlen in einer qualitativ hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studie. Sicherlich erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass wir trotz Orphan-Drug-Status ein vollständiges Dossier, basierend auf einer RCT und im Vergleich mit der vom G-BA definierten zVT, eingereicht haben. Zu Ihrer Bewertung der Studiendatenlage hatten wir bereits ausführlich schriftlich Stellung genommen.

Nichtsdestotrotz möchte ich kurz auf die Hauptergebnisse der RCT eingehen. Bezüglich der Sicherheit von Tebentafusp ist festzuhalten, dass die meisten unerwünschten Ereignisse, insbesondere Zytokinfreisetzungssyndrom und Hautausschlag, zu Beginn der Behandlung auftreten. Wir sprechen hier von den ersten drei bis vier Verabreichungen. Sie nehmen danach an Häufigkeit und Intensität ab. Insgesamt handelt es sich bei Tebentafusp um ein relativ sicheres Medikament. Die Abbruchquote lag bei der RCT bei 3,3 Prozent, womit wir eine der niedrigsten Abbruchquoten im Bereich der Onkologika vorweisen konnten.

Bei der Lebensqualität lässt sich zumindest eine Tendenz zugunsten von Tebentafusp erkennen. Wie im Modul 4 des Dossiers dargelegt, stellt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei einer Tebentafusp-Behandlung ein medianes Gesamtüberleben von 21,7 Monaten gegenüber der zVT mit einem eindrucksvollen Hazard Ratio von 0,51 dar. In einem neuen Datenschnitt vom April dieses Jahres, den wir zusammen mit unserer schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, konnten diese eindrücklichen Ergebnisse bestätigt werden. Für diesen Endpunkt haben wir daher einen erheblichen Zusatznutzen, für die Gesamtbetrachtung einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Wir freuen uns auf die weitere Diskussion und erwarten nun Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Walzer, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an den pU; vielleicht können uns auch die Kliniker helfen. Im Anwendungsgebiet des Wirkstoffs sind Patienten enthalten, die ein inoperables Aderhautmelanom haben. In den Studien sind jedoch keine inoperablen Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Können Sie hierzu vielleicht die Ratio erläutern? Vielleicht können die Kliniker auch etwas dazu sagen: Sind die noch seltener als die ohnehin seltene Population? Wer vom pU kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Fuhr, bitte schön.

Herr Dr. Fuhr (Immunocore): Unser Kenntnisstand ist, dass tatsächlich der Anteil dieser Patienten sehr gering ist. Es liegt eine seltene Erkrankung vor. Da wir davon eine kleine Subgruppe haben, wäre aus der Studie aus statistischen Gründen keine Aussage für diese Gruppe treffbar gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war auch meine Vermutung. – Frau Professor Hassel, dazu.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Ich kann ergänzen. Das ist wirklich eine verschwindend kleine Gruppe von Patienten. Ich denke, es ist übertragen, wie wir es üblicherweise beim kutanen Melanom machen: Wenn ein Melanom nicht resezierbar ist, sollte es einer Systemtherapie zugänglich sein. Das ist das Argument gewesen, das mit einzufassen. Aber es sind verschwindend wenige Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich habe noch eine formale Frage an den pU. Sie hatten von der EMA die Auflage, im August 2021 einen Datenschnitt vorzulegen. Den haben Sie jetzt im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Wieso ist er nicht schon mit dem Dossier vorgelegt worden?

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Das Problem war tatsächlich, dass wir noch keinen kompletten Studienreport vorliegen hatten und wir intern die Diskussion hatten, was wir am besten einreichen. Zu diesem Zeitpunkt war es so, dass wir den Studienbericht für den etwas früheren Datenschnitt hatten, den wir eingereicht hatten. Zur schriftlichen Stellungnahme hatten wir das komplette Paket verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ziemssen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ich wollte zu dem Punkt der Operabilität kurz Stellung nehmen. Das ist etwas, worüber wir als Fachgesellschaft nicht so glücklich sind, weil das nicht so klar definiert ist und im klinischen Alltag bei den Patienten Verunsicherung schaffen kann. Wir haben am Auge die besondere Situation, dass die Entscheidung, ob ein Tumor operabel ist, unter verschiedenen Gesichtspunkten gesehen werden kann. Heißt es operabel für den Erhalt der Sehkraft? Da gibt es durchaus Tumore, die so zentral liegen, dass jede Art von Behandlung zu einer Verschlechterung führt, und deshalb, wenn sie zum Beispiel einer Protonentherapie oder einer anderen Brachytherapie nicht zugänglich sind, nur beobachtet werden. Hingegen ist die Situation, dass das eine vitale Indikation ist, dass Schmerzen oder das Überleben davon abhängen, dass man das Auge nicht enukleieren könnte, also den Augapfel entfernen könnte, so extrem selten, dass ich mich frage: Wenn Sie selber sagen, in der Statistik kann man keine Aussage machen, wieso wird das überhaupt in die Indikation oder in das Label aufgenommen? Ich weiß, dass es auch bei der FDA sprachlich das semantische "inoperabel" oder "metastasiert" gibt, aber nüchtern muss man festhalten: Die Studien beschreiben allein das metastasierte Aderhautmelanom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nicht in diese inhaltliche Frage hineingehen. Mir ging es um den Punkt mit den nachgereichten Daten. Wir haben hier eine relativ lebhafte

Diskussion, wie Sie merken, weil verschiedene Fachgebiete beteiligt sind, die Ophthalmologen, die Dermatologen, die mit dem Melanom sehr viel Erfahrung haben, und wir. Es ist ziemlich nervig, wenn die Daten, die Sie einreichen, uns nicht verfügbar sind. Die nachgereichten Daten sehen wir nicht. Wir haben diskutiert. Wir haben unter uns intensiv diskutiert, was eine gute Vergleichstherapie ist. Wir haben uns die Daten angeschaut. Jetzt hören wir, dass es neue Daten gibt. Ich kann es nicht ändern, aber ärgerlich ist es trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Fragen, bitte, seitens der Bänke oder der PatV. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie Sie angemerkt haben, liegen jetzt mit der Stellungnahme neue bzw. aktualisierte Daten aus dem Datenschnitt August 2021 vor. Ich frage mich, warum Sie auf die Kritik der FB Med nicht eingegangen sind und keine Time-to-Event-Analysen für die Gesamtraten der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt haben, SUEs, schwere UEs, wie das letzten Endes in den AMNOG-Verfahren üblich ist, sondern sich anscheinend nur auf die AESIs konzentriert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Fuhr, bitte.

Herr Dr. Fuhr (Immunocore): Die von Ihnen angesprochenen Analysen liegen leider nicht vor. Das heißt, dazu können wir auch weiterhin keine Stellung beziehen. Sie liegen uns schlichtweg leider nicht vor. Sie haben recht, dass umfangreiche Analyse immer gewinnbringend ist und dass man so etwas in Zukunft sicherlich anstreben sollte. Aber wir können das zum jetzigen Zeitpunkt nicht liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Nachfrage? – Wir nehmen das zur Kenntnis.

Herr Dr. Jantschak: Ja, wir nehmen das zur Kenntnis. Ich verstehe nur nicht, warum Sie diese Analysen nicht selber durchführen. Es sind ja Ihre Daten. Sie sagen, sie liegen Ihnen nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie ergänzen, Herr Fuhr?

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Ich kann Ihre Frage komplett verstehen, nicht die Wertung davor. Es ist grundsätzlich schon beantwortet. Es ist ein bisschen das Problem von kleinen Unternehmen. Wir haben die Daten nicht auf unserem Rechner. Das heißt, es gibt verschiedene Zuständigkeiten, verschiedene Leute und Abteilungen, die dafür wiederum zuständig sind. Teilweise sind, so blöd es klingt, manche Analysen vorrangig, beispielsweise solche, die sich noch im Zulassungsprozess befinden, USA, Europa etc., und wir konnten diese Analysen teilweise nicht durchführen. Wir hatten in der Stellungnahme schon ausgeführt, warum – das war auch die interne Diskussion – die Analysen so nicht durchgeführt wurden. Die Idee dahinter war, dass die Follow-up-Zeit zwischen den beiden Behandlungsarmen ähnlich lang war. Das hatten wir in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt. Dementsprechend wurde intern zumindest teilweise die Meinung vertreten, dass kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker wegen der Effektmodifikation beim Gesamtüberleben, die wir anhand der Werte der Laktathydrogenase gesehen haben. Wie würden Sie das einschätzen, auch vor dem Hintergrund, dass man das beim metastasierten Melanom ebenfalls kennt und das einen prognostischer Faktor bei der Krankheit darstellen kann? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer von den Klinikern kann etwas dazu sagen? – Der Andrang ist begrenzt. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielen Dank. – Wie Sie richtig sagen, das kennen wir von anderen Situationen beim Melanom, auch bei anderen Tumoren. Beim Melanom ist es sehr ausgeprägt, dass die LDH ein deutlicher sowohl prädiktiver als auch prognostischer Marker ist

und dass sich Effekte differenziell zeigen. Der Punkt ist natürlich: Wenn wir nach solchen mit hoher LDH und niedriger LDH stratifizieren, dann zeigt uns das nur, dass eine gewisse Interaktion besteht. Dennoch ist der Eindruck, den ich von den Studienergebnissen mitgenommen habe, dass das tatsächlich nicht zeigt, dass es nur in einer der Subgruppen wirksam wäre, sondern dass wir tatsächlich sehen, dass es in der einen Gruppe pointierter wirksam ist als in der anderen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Frau Professor Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Ich kann das nur unterstützen. Letztlich zeigt das, dass Immuntherapien – dazu gehört Tebentafusp – umso besser wirken, je früher wir in der Fernmetastasierung sind und je besser die Prognose ist. Aber es heißt nicht, dass Patienten mit einer höheren Tumorlast nicht profitieren können. Es war nicht signifikant in der Subgruppenanalyse, aber es ist eine Subgruppenanalyse. Letztlich hat sich trotzdem ein Benefit zugunsten von Tebentafusp gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zur Ergänzung für die, die nicht so in der Medizin drin sind. LDH ist ein Enzym, das in sehr vielen Zellen vorhanden ist, in roten Blutkörperchen und fast allen Körperzellen. Es gibt eine Reihe von Isoenzymen, die wir in der Klinik differenzieren, wenn es wirklich nötig ist. Das heißt, das ist so ubiquitär vertreten und kann durch so viele Faktoren beeinflusst werden, dass es für uns nie prädiktiv ist, sondern nur prognostisch relevant sein kann. Wir können aufgrund eines solchen Markers schlecht eine Therapie steuern. Das kann auch bei Gesunden innerhalb weniger Tage um 100 rauf oder runter schwanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Marx, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank!)

Frau Hartwig, FB Med.

Frau Dr. Hartwig: Einen schönen guten Tag! Meine Frage hat sich weitestgehend geklärt. Dennoch möchte ich mich kurz anschließen. Sie sprachen davon, dass Sie in der Stellungnahme angegeben haben, dass die Beobachtungsdauer in der Studie 202 zwischen den Studienarmen nicht unterschiedlich ist. Es liegen keine Daten vor. Sie haben jetzt gesagt, dass es unter Umständen unerheblich sei. Ich wollte darauf eingehen, da sich für die Sicherheit die Beobachtungszeit direkt an die Behandlungszeit koppelt, da die Sicherheit nur im Bereich der Behandlungszeit plus 90 Tage erhoben wird. Hier in der Studie liegt ein relevanter Unterschied von 60 Prozent vor, also 163 vs. 65 Tage. Daher wäre es für die Bewertung unabdingbar, dass diese Daten mit Hazard Ratios vorliegen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie als pU darauf replizieren? Das war eine Anmerkung.

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Wir können nichts versprechen. Wir haben von uns aus schon vor der Kritik Ihrerseits intern versucht zu pushen. Wir können schauen, was wir tun können, welche Daten wir gegebenenfalls nachreichen können. Ich bin allerdings eher skeptisch. Das, was jetzt vorliegt, auch in der ISS-Analyse, was wir mit eingereicht haben, ist im Prinzip das, was uns insgesamt als deutsches Team vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Ich kann dazu aus klinischer Sicht eine Angabe machen. Letztlich ist es bei Tebentafusp so, dass wir unter der Therapie, also bevor die Therapie beendet ist, die meisten Nebenwirkungen tatsächlich zu Beginn der Therapie haben. Wenn die Patienten länger unter Therapie sind, haben sie praktisch keine Nebenwirkungen mehr unter den

wöchentlichen Gaben. Das heißt, die Angaben, die uns fehlen, wenn wir unterschiedliche Behandlungszeiten haben, sind vor allen Dingen die Spätnebenwirkungen, die wir prinzipiell nicht ausschließen könnten. Da kann ich aus klinischer Sicht nur sagen: Von den vielen Patienten, die ich schon behandelt habe, habe ich nicht eine Spätnebenwirkung auf das Medikament erlebt. Aber das wäre etwas, was man im Anwendungsbereich nacherheben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer, und zwar zur klinischen Relevanz der Hauttoxizität. Ich habe jetzt mitbekommen, dass die faktisch nur in den ersten Wochen eintritt und dann reversibel zu sein scheint. Ist das vom Ausmaß her vergleichbar, was man von TKIs bei der Behandlung des Melanoms kennt, und ist das wirklich nur ein akut auftretendes Problem? Denn es scheint mit dem Wirkmechanismus verbunden zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hassel, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Vielleicht kann ich dazu direkt etwas sagen, weil ich das wissenschaftlich untersucht habe und dazu ein Manuskript einreiche. Es ist tatsächlich so, dass man das mit keiner Nebenwirkung an der Haut von irgendeinem anderen Medikament vergleichen kann, weil es den spezifischen Mechanismus hat, dass die Melanozyten in der Haut von T-Zellen attackiert werden. Das führt dazu, dass die Melanozyten in der Haut über die Zeit abnimmt. Deswegen hat man dieses Exanthem oder Rash, wie es im Englischen heißt, mit jeder Gabe weniger. Klinisch imponiert es vor allen Dingen. Es sieht aus wie ein Sonnenbrand. Es kann nach der ersten Gabe für die Patienten heftig sein, brennen wie ein Sonnenbrand, sogar mit Blasen einhergehen. Ich würde es eher damit vergleichen. Es nimmt aber mit jeder Gabe im wöchentlichen Rhythmus ab. Die Patienten haben praktisch mit der vierten bis fünften Gabe gar keinen Hautausschlag mehr. Insofern ist das etwas, was man gut behandeln kann. Den Hautausschlag kühlt man, wenn die Patienten das haben. Man kann lokale Steroide anwenden. Aber es gibt sich von alleine. Es ist wirklich unproblematisch. Zur Information: Ich bin Dermatologin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hassel. – Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Frau Professor Hassel hat umfangreiche Erfahrung. Ich kann dem nichts hinzufügen. Ich ziehe zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Zusatzfrage. Werden die Patienten dadurch lichtempfindlich? Wenn die Melanozyten verschwinden oder, besser gesagt, abgetötet werden, müsste die UV-Strahlung durch das Sonnenlicht Auswirkungen haben.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Wir raten unseren Patienten natürlich, sich nicht der Sonne auszusetzen. Das machen wir sowieso. Ich habe noch nicht einen Patienten nach Tebentafusp gehabt, der einen Sonnenbrand entwickelt hat. Das ist anders als bei Vitiligo. Die Melanozyten verschwinden nicht komplett, sie rarifizieren sind. Das haben wir im Verlauf mit Biopsien untersucht. Aber natürlich: Der Sonnenschutz ist bei diesen Patienten auf jeden Fall eingeschränkt. Sie müssen sich vor der Sonne schützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Jantschak, okay?

(Herr Dr. Jantschak: Danke!)

Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Wir kennen Vitiligo auch sonst, das Verschwinden von Melanozyten, dass die Haut ganz hell wird und nicht mehr pigmentiert, von immunvermittelten Nebenwirkungen bei anderen Therapien. Man ist von der

fotobiologischen Seite her erstaunt, wie wenig das bei den im Schnitt ohnehin hellhäutigen Patienten an Unterschied macht. Das heißt, über die Maßnahmen, die wir Melanompatienten ohnehin empfehlen, was den Sonnenschutz angeht, sieht man so gut wie nie, dass es zu überschießender Empfindlichkeit kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Herr Jantschak, okay? – Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, anknüpfend an das, was am Anfang diskutiert wurde, nämlich, dass die ganze Eventauswertung, die wir üblicherweise ansehen, nur für die AESIs vorliegen und Sie sie intern für die Gesamtraten nicht bekommen können, die für uns die entscheidungsrelevanten Safety-Parameter sind. Die Programme, die dafür geschrieben werden müssen, sind die gleichen, ob man die über einzelne AESIs laufen lässt oder ob man sie über die Gesamtraten laufen lässt. Eigentlich müssten zumindest von den SUEs, die ja meldepflichtig sind, die Gesamtraten vorliegen und von den schweren UEs bei onkologischen Erkrankungen üblicherweise ebenfalls, auch im Studienbericht. Gäbe es nicht doch eine Möglichkeit, da nichts neu programmiert werden muss, ein vorhandenes Programm ohne den Filter von AESIs laufen zu lassen, sodass Sie das doch noch nachliefern können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU.

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Ich hatte es vorhin schon gesagt: Wir nehmen das sehr gerne auf und bringen es intern nach Großbritannien. Dort liegen die Daten. Uns wäre auch daran gelegen, wenn wir zumindest die von Ihnen gerade erwähnten Daten nachreichen können. Versprechen kann ich allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, wir nehmen zur Kenntnis: Auch in kleinen Unternehmen sind der Datenfluss und die Transparenz manchmal aus Gründen, die wir nicht nachvollziehen können, suboptimal. Da tröstet mich, bezogen auf den Gemeinsamen Bundeausschuss, aber macht es nicht besser. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer hinsichtlich des Stellenwertes von Dacarbazin. Es ist beim schwarzen Hautkrebs, wie wir das verstanden haben, mittlerweile eine Art Kunstfehler, das einzusetzen. Aber es scheint hier doch noch eine Bedeutung zu haben. Oder gibt es dort Unterschiede hinsichtlich der Relevanz der Immuntherapien, die ja auch eingesetzt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Professor Hassel.

Frau Prof. Dr. Hassel (ADO): Auch beim kutanen Melanom ist es kein Kunstfehler, DTIC einzusetzen. Es ist nach wie vor, wenn wir Chemotherapie machen, unsere Standardchemotherapie. Zum Glück haben wir so gute Therapien beim kutanen Melanom, dass wir es praktisch nicht mehr verwenden. Für das Uveamelanom ist das leider nicht so, weil man sagen muss, dass alle anderen Therapien, also auch PD-1-Mono oder auch Ipi-Nivo-Kombination nur eine geringe Wirksamkeit haben, sodass Chemotherapien durchaus zum Therapiestandard gehören. Da ist es tatsächlich so, dass es zumindest keine Studien gibt, die sagen, DTIC wäre schlechter als eine andere Chemotherapie. DTIC ist in Deutschland nicht der Standard, den wir normalerweise beim Uveamelanom machen. Wir bevorzugen eher Treosulfan/Gemcitabin. Das ist eine Studie gewesen, die nicht nur in Deutschland läuft. Insofern hat man mit dem DTIC einen guten Mittelweg gefunden, im Vergleichsarm eine Chemotherapie aufzunehmen. Letztlich muss man aber sagen, dass aufgrund der schlechten Wirksamkeit das DTIC von den Investigatern letztlich kaum gewählt wurde. Die Chemotherapie bekam eine verschwindend kleine Zahl von Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Hassel. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Da kann ich im Prinzip nur ergänzen. Wenn wir beim kutanen Melanom sagen, dass Dacarbazin, also DTIC, eine schlechte Option ist, weil nicht nur geringe Ansprechraten, sondern auch sehr schnelles Therapieversagen da sind, muss man schon sagen: Nach dem, was man an retrospektiven Analysen hat, ist es beim Uveamelanom noch schlechter. Man sieht definitiv so gut wie nie ein Ansprechen. Das schlägt sich darin nieder, dass das in der Studie kaum gewählt wurde. Wenn, dann macht man das aus kompletter Not.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet? – Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern gewünscht, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder sie, Herr Walzer?

Herr Dr. Walzer (Immunocore): Ja, das übernehme ich gerne. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank an das Gremium für die angeregte Diskussion, vielen Dank an die klinischen Experten für die Ausführungen hierzu! Ganz grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass sich diese Patientinnen und Patienten in einer besonders kritischen klinischen Situation befinden. Es gab bisher keine wirkungsvollen Therapien für das metastasierte Aderhautmelanom. Mit dem Orphan-Arzneimittel Tebentafusp liegt diese Not erstmals nicht vor, mit einem nachgewiesenen beträchtlichen Effekt auf das Gesamtüberleben, basierend auf einer RCT gegenüber der deutschen zVT.

Was wir auch mitgenommen haben, war die nochmalige Anregung bezüglich der Time-to-Event-Analyse. Das werden wir in das Immunocore-Haus mitnehmen. Wir würden uns freuen, wenn wir gegebenenfalls die eine oder andere Analyse nachreichen können. Versprechen können wir zum jetzigen Zeitpunkt leider nichts.

Ansonsten möchte ich mich für die konstruktive Diskussion bedanken und wünsche Ihnen einen schönen Restmontag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Vertreter des pU, an die klinischen Experten! Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns verlassen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:34 Uhr