

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (Kimmtrak[®])

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i> (Proto-Onkogen B-Raf)
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	<i>Hazard Ratio</i>
(HR)QoL	<i>(Health-related) quality of life</i> (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PD-1	<i>Programmed death-1</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RECIST-PD	<i>Progressive disease according to RECIST v1.1</i> (Progressive Erkrankung gemäß RECIST v1.1)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	(Unter Behandlung auftretendes UE)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Immunocore Ireland Ltd.
Anschrift:	Unit 1 Sky Business Centres Unit 21 Block Port Tunnel Business Park, Clonshaugh Dublin 17 D17 FY82, Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Immunocore Ireland Ltd.
Anschrift:	Unit 1 Sky Business Centres Unit 21 Block Port Tunnel Business Park, Clonshaugh Dublin 17 D17 FY82, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tebentafusp
Handelsname:	Kimmtrak®
ATC-Code:	L01XX75
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Liegt noch nicht vor
Pharmazentralnummer (PZN)	17928781
ICD-10-GM-Code	<p>C69.3 - Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde – Chorioidea</p> <p>D48.7 Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen - Sonstige näher bezeichnete Lokalisationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auge • (Herz) • Periphere Nerven der Orbita <p>H31.9 Affektion der Aderhaut, nicht näher bezeichnet</p>

Alpha-ID	<p><u>ICD C69.3</u> I30284 Bösartige Neubildung der Chorioidea I30285 Malignes Chorioideamelanom I30286 Malignes Aderhautmelanom I30287 Maligner Chorioideatumor I30288 Chorioideakrebs I30289 Maligner Aderhauttumor I30290 Chorioideakarzinom I109995 Aderhautmelanom I110776 Chorioideamelanom</p> <p><u>ICD D48.7</u> I1800 Aderhauttumor I11638 Tumor des Auges I110222 Augenneoplasma</p> <p><u>ICD H31.9</u> I4291 Chorioideaerkrankung I4292 Aderhauterkrankung I4293 Affektion der Chorioidea I4294 Aderhautkrankheit I75460 Chorioideakrankheit</p>
<p>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	01.04.2022	A
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fand am 11. Juli 2019 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2019-B-102 dokumentiert. Das Beratungsgespräch bezog sich auf die ZVT für den Wirkstoff Tebentafusp im damals geplanten Anwendungsgebiet der Behandlung des metastasierten, Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-A*02:01 positiven Aderhautmelanoms. Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA die ZVT wie folgt bestimmt; dieser Definition folgt Immunocore Limited:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib“.

Da nur limitierte Evidenz zu den einzelnen Therapieoptionen verfügbar ist, werden alle vom G-BA aufgeführten Therapien als gleichwertig bezüglich ihrer Wirksamkeit in der vorliegenden geplanten Indikation angesehen. Der pU hat daher für den Kontrollarm der randomisierten kontrollierten Studie (engl. *randomized controlled trial*, RCT) IMCgp100-202 drei Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen festgelegt, aus denen der behandelnde Arzt auswählen konnte: PD1 (engl. *programmed death-1*) -Inhibitor (Pembrolizumab), Ipilimumab oder Chemotherapie (Dacarbazin).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Es wurde die RCT IMCgp100-202 (im Folgenden Studie 202 genannt) für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse der Einarmstudie IMCgp100-102 werden ergänzend in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Mortalität (Gesamtüberleben)

In Studie 202 zeigte der Endpunkt Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS) einen Vorteil für Tebentafusp mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,71; $p < 0,0001$). Das mediane OS war im Tebentafusp-Arm (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) länger als bei der Vergleichstherapie (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4) ($p < 0,001$). Die OS-Raten nach 12 und 24 Monaten betragen 73,2 % bzw. 44,8 % für Tebentafusp und 58,5 % bzw. 20,3 % für die Vergleichstherapie ($p < 0,05$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

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.

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; $p = 0,025$).

Sicherheit und Verträglichkeit

In Studie 202 wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. UEs vom Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % bzw. 36,0 % der Patienten auf, bei 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm standen diese mit dem Studienmedikament in Zusammenhang.

Schwerwiegende UEs (SUEs) traten bei 28,2 % der Patienten im Tebentafusp-Arm und 23,4 % der Patienten im Vergleichstherapie-Arm auf. Im Tebentafusp-Arm wurde ein UE (Lungenembolie), im Vergleichstherapie-Arm 2 UEs (linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenembolie), die zum Tod führten, berichtet, von denen keines als behandlungsbedingt angesehen wurde.

Bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm führten UEs zum Absetzen des Studienmedikaments, bei jeweils 5 Patienten bestand ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament.

Tabelle 1-7 gibt einen Überblick über die in Modul 4 dargestellten Ergebnisse aus der RCT 202.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach Wahl des Arztes)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Mortalität				Erheblich
Todesfälle, n/N (%)	87/252 (34,5)	63/126 (50,0)	HR 0,51 (0,37; 0,71) < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)				Gering
EORTC-QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand, MW (SD)				
Baseline	76,108 (20,233)	74,872 (20,439)	Hedges' g: 0,051 (-0,096; 0,197) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	76,496 (16,814)	76,923 (18,369)		
Zyklus 21 Tag 1	73,529 (15,091)	95,833 (5,893)		
Ende der Behandlung	68,219 (21,197)	67,576 (24,568)		
EQ-5D-5L – VAS, MW (SD)				
Baseline	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	Hedges' g: 0,153 (0,024; 0,282) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)		
Zyklus 21 Tag 1	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)		
Ende der Behandlung	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach Wahl des Arztes)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)				
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	OR: 1,057 (1,011; 1,105) 0,0143 RR: 28,057 (1,566; 502,589) 0,024	Gering
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	OR: 1,506 (1,146; 1,980) 0,0033 RR: 2,108 (1,328; 3,345) 0,0016	
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	OR: 1,202 (0,813; 1,778) 0,3560 RR: 1,282 (0,762; 2,156) 0,3496	
Jeglicher Abbruch durch UE	8 (3,3)	7 (6,3)	OR: 0,518 (0,193; 1,393) 0,1922 RR: 0,502 (0,177; 1,419) 0,1935	
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	OR: 0,227 (0,021; 2,472) 0,2233 RR: 0,223 (0,020; 2,490) 0,2230	
Gesamt				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; HR: Hazard Ratio; HRQoL: health-related quality of life; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	ja
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte Tebentafusp (Kimmtrak®) eine bisher unerreichte Erhöhung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom. Hierbei konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten das relative Sterberisiko um 49 % reduziert werden (HR 0,51; 95 %-KI: 0,37; 0,71). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3) ($p = 0,041$). Nach 30 Monaten waren noch 33,6 % der Patienten unter einer Tebentafusp Behandlung am Leben (95 %-KI: 20,2; 47,6) und damit 3-mal so viele wie im Vergleichsarm (10,2 %; 95 %-KI: 1,1; 31,1) ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil war ebenfalls bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren in allen vordefinierten Subgruppen konsistent.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in der RCT bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Aderhautmelanom beobachteten Ergebnisse liefern einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“.

Auf Ebene des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich für die Items „Müdigkeit am Ende der Behandlung“ (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$) und „Schlaflosigkeit“ an Tag 1 des Behandlungszyklus 5 (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$) ein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Tebentafusp und somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Das Sicherheitsprofil von Tebentafusp steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. Die häufigsten während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (TEAEs) waren Fieber, Pruritus, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag (mit systemischer Intervention - Steroide und Tocilizumab) sowie erhöhte Lipase waren. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Tebentafusp in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens vorhersehbar, wobei die Mehrzahl der behandlungsbedingten schweren unerwünschten Ereignisse (SUEs) in den ersten Wochen der Behandlung auftrat.

Behandlungsbedingte SUEs traten in der Tebentafusp-Gruppe aufgrund seines Wirkmechanismus mit einer größeren Häufigkeit auf als in der Gruppe der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (22,0 % gegenüber 7,2 %), und umfassten am häufigsten Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulösen Hautausschlag. Trotz einer höheren Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UEs), einschließlich behandlungsbedingter UEs und SUEs des Grades 3 bis 4, war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar, was zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UEs bei Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes führte (2,0 % vs. 4,5 %). Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen. In keiner der beiden Behandlungsgruppen kam es zu Todesfällen aufgrund von behandlungsbedingten Nebenwirkungen; fast alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Im Allgemeinen nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies steht in Einklang mit den Beobachtungen aus der langjährigen Anwendung von Erlotinib. Auf Ebene des Endpunktes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Insgesamt ergibt sich für die Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Dacarbarzin, Ipilimumab oder Pembrolizumab), insbesondere durch den dramatischen Überlebensvorteil, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Aus den Krebsregisterdaten (Zentrum für Krebsregisterdaten, ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde die Patientenpopulation hergeleitet. Die vom RKI über das ZfKD bereitgestellten Informationen zur Inzidenz beziehen sich auf alle im Auge und den Augenanghangsbildern aufgetretenen bösartigen Neubildungen (ICD-Code C69.-). Vor dem Hintergrund, dass Tebentafusp ausschließlich für die Zielgruppe der erwachsenen Patienten zugelassen ist, wurden die nicht relevanten Altersgruppen der Säuglinge, Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahren ausgeschlossen und die Altersgruppen der Erwachsenen ab 18 Jahren eingeschlossen. Es wurden die Erkrankungsfälle für die Indikation Aderhautmelanom (ICD-Code C69.3) auf Basis der vorhandenen Daten bestimmt und mit den Angaben in der Literatur verglichen und belegt und auf die Zielgruppe der Erwachsenen, die Träger des HLA-Subtyp HLA-A*02:01 sind eingegrenzt, was auf etwa 50 % der deutschen Bevölkerung zutrifft. Die Zielgruppe ist damit definiert als HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Interventionsmöglichkeiten beim metastasierten Aderhautmelanom sind stark eingeschränkt und es besteht aktiver Bedarf an effektiven Therapieoptionen. Es existiert keine Standardtherapie und es liegen international keine einheitlichen Behandlungsleitlinien vor. Obwohl sich das Aderhautmelanom sowohl klinisch als auch biologisch vom kutanen Melanom unterscheidet, wurden die Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung weitgehend vom kutanen Melanom übernommen, jedoch mit deutlich geringeren Erfolgsquoten und auf Kosten einer hohen behandlungsbedingten Toxizität. Es liegt keine qualitativ hochwertige Evidenz vor, welche die Wirksamkeit der Behandlungsoptionen für das kutane Melanom im Rahmen einer Anwendung beim metastasierten Aderhautmelanom belegt. Im Gegensatz zum kutanen Melanom wurden für das Aderhautmelanom nur wenige Studien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

veröffentlicht und große randomisierte kontrollierte Studien fehlen weitgehend. Die Versorgung von Aderhautmelanom-Patienten erfolgt interdisziplinär unter der Einbeziehung von Augenärzten, medizinischen Onkologen, interventionellen Radiologen und Dermato-Onkologen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) - A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	112
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	HLA-A*02:01- positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	<p>Endpunkt Gesamtüberleben: Erheblicher Zusatznutzen</p> <p>Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Geringer Zusatznutzen</p> <p>Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit: Geringer Zusatznutzen</p> <p>Insgesamt: Beträchtlicher Zusatznutzen</p>	112
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	361.398,68 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
-	-	Binimetinib in Kombination mit Encorafenib	Mektovi in Kombination mit Braftovi ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	118.711,86 €
		Cobimetinib in Kombination mit Vemuranfenib	Cotellic wird in Kombination mit Zelboraf angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	146.342,44 €
		Dabrafenib (mono)	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	75.813,92 €
		Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Tafinlar ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.	132.679,15 €
		Dacarbazin (mono)	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.	Dosierung 1: 85 Anwendungen von 11.876,70 € bis 13.296,20 € Dosierung 2: 17 Anwendungen 5.463,11 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
-	-	Ipilimumab (mono)	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen indiziert.	65.582,64 €
		Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehand- lung) Nivolumab (Folge- behandlung)	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.	129.861,53 € (20 Anwendungen Nivolumab) 129.151,53 € (10 Anwendungen Nivolumab)
		Nivolumab (mono)	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.	78.200,07 € (26 Anwendungen) 77.277,07 € (13 Anwendungen)
		Pembrolizumab (mono)	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.	Dosierung 1: 17 Anwendungen 98.780,69 € Dosierung 2: 8 Anwendungen 92.410,97 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
-	-	Trametinib (mono)	Mekinist ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	56.865,23 €
		Vemurafenib (mono)	Zelboraf ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	74.688,27 €
BRAF: Proto-Onkogen B-Raf a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiete

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis KIMMTRAK beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung mit KIMMTRAK sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt.

Art der Anwendung

KIMMTRAK ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.

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, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Wenn während einer der ersten drei KIMMTRAK-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden drei Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert, auftritt), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Bei Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit KIMMTRAK behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosisgaben nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei den meisten Patienten trat nach Tebentafusp-Infusionen das CRS auf. Die Diagnose des CRS wurde meistens aufgrund von Fieber gestellt, gefolgt von Hypotonie und selten Hypoxie. Andere häufig beobachtete Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen einzuleiten, darunter Antipyretika, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Tocilizumab oder Kortikosteroide, um eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen.

Akute Hautreaktionen

Unter Tebentafusp-Infusionen wurden akute Hautreaktionen berichtet, die möglicherweise auf den Wirkmechanismus und die gp100-Expression in normalen Melanozyten der Haut zurückzuführen sind. Akute Hautreaktionen umfassten hauptsächlich Ausschlag, Pruritus, Erythem und Hautödem.

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten drei Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab.

Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen. Die Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Hautreaktionen kann zum vorübergehenden Aufschieben nachfolgender Tebentafusp-Behandlungen führen.

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden. Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Treten bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome von kardialen Ereignissen auf, sind diese zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese oder einer entsprechenden Veranlagung sowie bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein EKG aufgezeichnet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Das Schulungsprogramm hat zum Ziel, den Überwachungsvorgang hervorzuheben und die sofortige Diagnose und Behandlung des CRS zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem KIMMTRAK auf den Markt kommt, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten, die voraussichtlich KIMMTRAK verschreiben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte.
- Informationsmappe für Patienten.

Weiterführende Informationen finden sich in der Fachinformation sowie im EPAR für Kimmtrak® (Tebentafusp).