



IQWiG-Berichte – Nr. 1398

Tebentafusp (uveales Melanom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-15
Version: 1.0
Stand: 28.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tebentafusp (uveales Melanom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.04.2022

Interne Auftragsnummer

G22-15

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt
- Kathrin Wohlhöfner

Schlagwörter

Tebentafusp, Uveatumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Tebentafusp, Uveal Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFND	Allele Frequency Net Database
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Tebentafusp ist ein Arzneimittel zur Behandlung des uvealen Melanoms. Tebentafusp ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das uveale Melanom nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß Fachinformation [2] wird Tebentafusp als Monotherapie bei der Behandlung von humanes Leukozyten-Antigen(HLA)-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C69.- (Bösartigen Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde)		595–597
2	davon mit uvealem Melanom	85	506–507
3	davon mit metastasiertem uvealem Melanom	50	253
4	davon mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01	50	127
5	davon in der GKV	88,1	112

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde)

Nach eigenen Angaben entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [3] die berichteten Fallzahlen an Neuerkrankungen des Jahres 2017 von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus der Gruppe C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Er weist hierauf bezogen eine Spanne von 595 Patientinnen und Patienten im Alter von mehr als 20 Jahren bis 597 Betroffene im Alter von mehr als 15 Jahren aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom

Der Übersichtsarbeit von Carvajal et al. (2017) zu Behandlungsoptionen für das uveale Melanom [4] entnimmt der pU, dass das uveale Melanom einen Anteil von 85 % der okularen Melanome ausmacht. Der pU wendet diesen Anteil auf die in Schritt 1 ermittelte Spanne an und weist somit eine Anzahl von 506 bis 507 Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom zu ermitteln, zieht der pU eine Übersichtsarbeit von Bedikian (2006) [5] zu Therapieoptionen des metastasierten uvealen Melanoms sowie Angaben von der Webseite des Charité Comprehensive Cancer Center [6] heran. Aus diesen beiden Quellen entnimmt er, dass bei einem Anteil von 50 % an Patientinnen und Patienten das uveale Melanom metastasiert und wendet ihn auf die Patientenzahl aus Schritt 2 an. Er weist entsprechend eine Anzahl von 253 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom aus.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die einen HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen

Der pU entnimmt der Allele Frequency Net Database (AFND) [7] – einer öffentlichen Datenbank, die die Allelfrequenzen von Immungenen in weltweiten Populationen enthält –, dass etwa 50 % der deutschen Bevölkerung den HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen. Er nimmt an, dass die Verteilung dieses HLA-Subtyps bei Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom vergleichbar mit der Verteilung in der Gesamtbevölkerung in Deutschland ist. Der pU wendet den Anteil von 50 % auf die in Schritt 3 ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Anzahl von 127 Patientinnen und Patienten mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU wendet abschließend einen berechneten GKV-Anteil von 88,1 % [8,9] auf das Ergebnis aus Schritt 4 an und schätzt eine Anzahl von 112 HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. 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. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10 C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde

Die vom pU im Dossier angegebenen Inzidenzen, die er nach eigenen Angaben der Datenbank des ZfKD entnimmt, sind nicht nachvollziehbar. Der Datenbank des ZfKD (Datenstand: 21.12.2021) [10] sind stattdessen für die Diagnosegruppe ICD-10 C69.- für beide vom pU gewählten Altersgruppen sowohl für das Jahr 2017 als auch das Jahr 2018 niedrigere Fallzahlen der Inzidenz zu entnehmen, was auf eine Überschätzung der ermittelten Patientenzahl schließen lässt.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom

Der Publikation von Bedikian et al. (2006) [5] ist eine Spanne von 40 % bis 50 % für Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom, deren Erkrankung metastasiert, zu entnehmen. Es ist unklar, warum der pU nur die obere Grenze dieser ausgewiesenen Spanne berücksichtigt. Darüber hinaus lässt sich auch aus der zitierten Primärquelle von Kujala et al. (2003) ein solcher Anteil nicht entnehmen. Da zudem die Anteilsangabe von der Webseite des Charité Comprehensive Cancer Center [6] nicht mit einer Primärquelle belegt ist, ist der vom pU verwendete Anteil und somit die von ihm ermittelte Patientenzahl in diesem Schritt mit Unsicherheit behaftet.

Es ist zudem zu berücksichtigen, dass durch das Vorgehen in den Schritten 1 bis 3 des pU ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die im Betrachtungsjahr mit metastasiertem uvealem Melanom erstdiagnostiziert werden. Dadurch lässt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten außer Betracht, deren Erkrankung in vorherigen Jahren neu diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr metastasiert sind. Dies kann wiederum zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen. Da die Gesamtauswirkung dieser gegenläufigen Effekte unklar ist, ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesem Schritt mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die einen HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aufweisen

Es ist unklar, wie der pU den Anteil in Höhe von 50 % für den HLA-Subtyp HLA-A*02:01 aus der AFND [7] ermittelt hat. Der AFND ist für diesen HLA-Subtyp stattdessen beispielsweise für die Population der deutschen Spender aus der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS), die Daten von 3 456 066 Personen umfasst, eine niedrigere Häufigkeit in Höhe von 28,39 % zu entnehmen [11]. Unter Berücksichtigung eines niedrigeren Anteils ist die vom pU ausgewiesene Patientenzahl in diesem Schritt überschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer jährlichen Minderung der Inzidenz von 5 % aus und prognostiziert auf Basis des Durchschnittswertes der Inzidenzen der Jahre 2015 bis 2017 – entnommen aus der Datenbank des ZfKD [3] – jährliche Fallzahlen von Neuerkrankungen bis zum Jahr 2027. Zu den zukünftigen Änderungen der Prävalenz macht der pU keine Angaben, da laut pU der

Datenbank des ZfKD zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Prävalenzdaten zu entnehmen waren.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben des pU zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Tebentafusp dargestellt und bewertet.

Gemäß der Fachinformation [2] darf Tebentafusp nur unter Anweisung und Aufsicht einer Ärztin bzw. eines Arztes verabreicht werden, die bzw. der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten 3 Infusionen mit Tebentafusp in einem stationären Umfeld zu verabreichen.

3.2.1 Behandlungsdauer

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.

Der pU weicht wie folgt ab: Er legt die mediane Behandlungsdauer von 163 Tagen aus der Studie IMCgp100-202 zugrunde und geht demnach von einer Behandlungszeit von 23 Zyklen à 7 Tagen aus, wovon gemäß der in Abschnitt 3.2 genannten Empfehlung der Fachinformation die ersten 3 Zyklen stationär und die weiteren 20 Zyklen ambulant erfolgen.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation [2] beträgt die empfohlene Dosis von Tebentafusp 20 µg an Tag 1, 30 µg an Tag 8, 68 µg an Tag 15 und danach 68 µg einmal wöchentlich. Der pU berechnet dabei korrekt einen Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 100 µg pro Behandlungstag.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tebentafusp geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Arzneimittelkosten von Tebentafusp im Rahmen der stationären Verabreichungen nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegen und über die

jeweiligen Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Erlöse (siehe Abschnitt 3.2.4) abgegolten werden.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für den Krankenhausaufenthalt zur Überwachung der Patientinnen und Patienten bei den ersten 3 Verabreichungen setzt der pU insgesamt 3-mal den Erlös für die DRG C65Z (Bösartige Neubildungen des Auges), ausgelöst durch die Diagnose „Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde: Chorioidea“ (ICD-10 C69.3), mit einer Verweildauer von jeweils 1 Tag (= 24 Stunden) an. Dies ist im Abgleich mit der Fachinformation [12], welche unter anderem die Überwachung auf Anzeichen und Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms einen stationären Aufenthalt über Nacht für mindestens 16 Stunden empfiehlt, plausibel. Der pU berücksichtigt zudem korrekt den Abschlag, da der von ihm angesetzte stationäre Aufenthalt (jeweils 1 Tag) unterhalb der unteren Grenzverweildauer liegt.

Im Falle der ambulanten Verabreichung setzt der pU gemäß Gebührenordnungsposition (GOP) 02100 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für die Leistung einer Infusion über eine Dauer von mindestens 10 Minuten und für die empfohlene Nachbeobachtung die GOP 05340 (Überwachung der Vitalfunktionen) an. Dies entspricht den Angaben in der Fachinformation von Tebentafusp [2] und ist nachvollziehbar.

Gemäß Fachinformation ist zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus der Patientin bzw. des Patienten vor Beginn der Infusion mit Tebentafusp als Prämedikation dieser bzw. diesem Flüssigkeit intravenös zu verabreichen. Für die ambulant stattfindenden Behandlungszyklen können diese Infusionen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Abweichend vom Vorgehen des pU sind keine Kosten für das HLA-Genotypisierungssassay zu veranschlagen, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem Mutationsstatus anfallen. Sie fallen somit auch für Patientinnen und Patienten an, die nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Somit bestehen in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und ggf. anderen Therapien in dieser Indikation.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tebentafusp Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 361 398,68 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

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.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Arzneimittelkosten der stationären Verabreichungen der ersten 3 Zyklen im Rahmen der DRG-Erlöse abgegolten werden.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Prämedikation zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie).

Es sind keine Kosten für das HLA-Genotypisierungssassay zu veranschlagen, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem Mutationsstatus anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Nach Angaben des pU liegen keine Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation vor.

Der pU führt die in Abschnitt 4.3 in Verbindung mit der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation [2] genannten Kontraindikationen auf.

Der pU weist darauf hin, dass gemäß Fachinformation [2] nach der 3. Infusion und sobald die Patientin bzw. der Patient die letzte Infusion ohne Hypotonie, die einen medizinischen Eingriff erfordert, toleriert, die nachfolgenden Dosen in einer geeigneten ambulanten Umgebung verabreicht werden können.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tebentafusp	HLA-A*02:01-positiv erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	112	Der pU vernachlässigt 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 der dominierenden Unsicherheiten in den Herleitungsschritten 1 und 3 mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tebentafusp	HLA-A*02:01-positive erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom	353 856,15	6300,53	1242,00	361 398,68	<p>Unter Berücksichtigung der rechnerischen Zugrundelegung der Behandlung über das gesamte Jahr entstehen höhere Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie weitere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass die Arzneimittelkosten der stationären Verabreichungen der ersten 3 Zyklen im Rahmen der DRG-Erlöse abgegolten werden.</p> <p>Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Prämedikation zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie).</p> <p>Es sind keine Kosten für das HLA-Genotypisierungssassay zu veranschlagen.</p>

a. Angaben des pU

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Immunocore Ireland. KIMMTRAK 100 Mikrogramm/0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol 2017; 101(1): 38-44. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>.
5. Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. Int Ophthalmol Clin 2006; 46(1): 151-166. <https://dx.doi.org/10.1097/01.iio.0000195852.08453.de>.
6. Charité – Universitätsmedizin Berlin. Charité Comprehensive Cancer Center; Uveale Melanome [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://cccc.charite.de/forschung/translazionale_forschung/ag_uveale_melanome.
7. Allele Frequency Net Database. HLA data sets [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: <http://www.allelefrequencies.net/hla.asp>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Februar 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 28. Februar 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2022_bf.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Stichtag 31.12.2020 (Code: 12411-0001) [online]. 2021 [Zugriff: 17.04.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1638348926994&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=starten#abreadcrumb>.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

11. Allele Frequency Net Database (AFND). Allele Frequencies in Worldwide Populations: Classical Allele Frequency Search; Population: Germany, Allele: A*02:01 [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp?hla_locus_type=Classical&hla_locus=&hla_allele1=A*02%3A01&hla_allele2=A*02%3A01&hla_selection=&hla_pop_selection=&hla_population=&hla_country=Germany&hla_dataset=&hla_region=&hla_ethnic=&hla_study=&hla_order=order_1&hla_sample_size_pattern=equal&hla_sample_size=&hla_sample_year_pattern=equal&hla_sample_year=&hla_level_pattern=equal&hla_level=&standard=a&hla_show=.
12. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2021 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10834/78107/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?