

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (KIMMTRAK)

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 3 A

*Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der
Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -
A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit
inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	109
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	111
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	113
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	116
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	116
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	129
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	130
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	133
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	136
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	137
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	137
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	138
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	141

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Krankheitsstadien des uvealen Melanoms	20
Tabelle 3-2: Zu bewertendes Arzneimittel und vom G-BA spezifizierte Therapieoptionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet	24
Tabelle 3-3: Zentrum für Krebsregisterdaten – Anzahl der Patienten (Inzidenz), Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-)	31
Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz des primären uvealen Melanoms im Alter von 15 bis 85+ Jahren, der metastasierten Erkrankung und der HLA-A*02:01-positiven Fälle.....	33
Tabelle 3-5: Bestimmung der Zielpopulation für das Jahr 2019, eigene Darstellung.....	34
Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz der Zielbevölkerung für Tebentafusp für 2019 bis 2029....	35
Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz der Zielbevölkerung.....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2023, eigene Darstellung	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten im Jahr 2023, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	75
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	86
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	89
Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung.....	93
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	97
Tabelle 3-19: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie.....	117
Tabelle 3-20: Behandlungsempfehlung und Dosisanpassung bei akuten Hautreaktionen	119
Tabelle 3-21: Mögliche Nebenwirkungen durch Tebentafusp als Monotherapie.....	126
Tabelle 3-22: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungstätigkeiten nach Sicherheitsaspekten.....	133

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 139

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: AJCC-Klassifikation des hinteren uvealen Melanoms (Aderhaut und Ziliarkörper, T-Kategorie (Baron et al., 2018).....	21
Abbildung 3-2: Bestimmung der Patientenpopulation, eigene Darstellung.....	29
Abbildung 3-3: Anzahl der Patienten (Altersgruppe 15 bis 85+ Jahre), bei denen ein primäres uveales Melanom diagnostiziert wurde (Robert Koch-Institut (RKI), 2023)	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-drug antibodies</i> (Antikörper gegen Arzneimittel)
AFND	<i>Allele Frequency Net Database</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Apothekenrabatt
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAP1	<i>BRCA1-associated protein-1</i> (BRCA1-assoziiertes Protein-1)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i> (Proto-Onkogen B-Raf)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4</i>
CY	Cytochrom
CYSLTR-2	Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-2
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EURD-Liste	<i>List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission</i> (Liste der Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die in der EU die PSUR-Vorlagefristen harmonisiert festgelegt sind)
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GNA11	<i>Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11</i> (Guaninnukleotid-bindendes-Protein-Untereinheit Alpha-11)
GNAQ	<i>Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha</i> (Guanin-Nukleotid-bindendes-Protein-G(q)-Untereinheit Alpha)
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HA	Herstellerabschlag
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LFT	Leberfunktionstest
M	Metastasierung auf entfernte Stellen
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MwSt.	Mehrwertsteuer
MEK	Mitogen-aktivierte extrazelluläre signal-regulierte Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
µg	Mikrogramm
N	Lymphknoten
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

NRAS	<i>Proto-oncogene GTPase</i> (Proto-Onkogen GTPase)
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PLCB-4	Phospholipase C beta 4
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PSURs	<i>Periodic safety update reports</i> (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
QTcF	<i>Corrected QT interval by Fridericia's formula</i> (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia-Formel)
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Transarterielle Radioembolisation
T	Primärtumor
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	<i>Tumor node metastasis</i> (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach Überschreiten der Umsatzschwelle von Orphan Drugs fand am 11. Oktober 2023 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2023-B-207) statt. In diesem Beratungsgespräch wurde die zVT für den Wirkstoff Tebentafusp im Anwendungsgebiet der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom erneut festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Die vor der Einreichung des Erstdossiers im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 11. Juli 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-102) festgelegte zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019) blieb dabei weitestgehend unverändert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

In der Niederschrift zur zVT heißt es: „*Vom G-BA wird daher für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diesbezüglich werden als Behandlungsoptionen die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Lomustin und Dacarbazin im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt*“. Der G-BA erkannte an, dass "die vorliegenden internationalen Leitlinien empfehlen, Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren, wenn möglich im Rahmen einer klinischen Studie zu behandeln". Dies spiegelt wider, dass die Leitlinien und die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften feststellen, dass „*Chemotherapien nur eine (sehr) geringe Wirksamkeit aufweisen*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). In Bezug auf die Wirksamkeit werden die Wirkstoffe Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichwertig mit geringer Wirksamkeit und ohne signifikanten Unterschied in der medianen Überlebenszeit angesehen, welche in der Regel weniger als 12 Monate beträgt (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019). Für keine der Therapien in dieser Indikation wurde seitens des G-BA ein patientenrelevanter Nutzen festgestellt.

In Bezug auf die Studie IMCgp100-202 (NCT03070392) zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom heißt es dabei in der Niederschrift zur zVT: "Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Von den Behandlungen, die als geeignete Vergleichstherapien in Frage kommen, gelten die PD-1 (engl. *programmed cell death*

protein 1) -Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab aufgrund deren gleicher Wirkstoffklasse als austauschbar. Daher wird davon ausgegangen, dass der behandelnde Arzt in der Studie IMCgp100-202 nur eine dieser Therapien in die Auswahl der Behandlungsoptionen einbeziehen musste. Lomustin (laut Fachinformation nur in Kombinationstherapie angewendet) und Dacarbazin gehören zur Wirkstoffklasse der Alkylanzien und gelten somit ebenfalls als austauschbar, so dass auch hier aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers (pU) nur eine dieser Therapien als Vergleichspräparat in der Studie aufzunehmen war. Der CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) -Inhibitor Ipilimumab wurde als weitere Therapieoption in der Studie genutzt. Die Auswahl an Therapieoptionen in der Studie IMCgp100-202 mit den Wirkstoffen Pembrolizumab, Ipilimumab und Dacarbazin wird als zweckmäßig und akzeptabel im Vergleich zu Tebentafusp angesehen, und die Studie IMCgp100-202 ist somit für die Herleitung eines Zusatznutzens von Tebentafusp geeignet.

Im Hinblick auf die vom G-BA im Weiteren erwähnten Behandlungen in der Niederschrift zur Beratung vom 11. Oktober 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-207) ist festzuhalten:

- Die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib und Vemurafenib sind auf Patienten mit einem Proto-Onkogen B-Raf (engl. *proto-oncogene B-Raf*, BRAF) -V600-Mutations-positiven Melanom beschränkt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Beim uvealen Melanom liegt keine BRAF-Mutation vor (Shoushtari und Carvajal, 2014), daher können diese Inhibitoren nicht als zVT in Betracht gezogen werden.
- Das onkolytische Virus Talimogen laherparepvec kommt aufgrund seiner in der Fachinformation beschriebenen ausschließlich kutanen oder subkutanen Applikation für das hier vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).
- Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine nicht-medikamentöse Behandlung bei Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (SIRT), nicht (mehr) in Frage kommen. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist daher nicht als zVT geeignet. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b)
- Tebentafusp kommt nicht als zVT in Betracht, da es sich hier um den Bewertungsgegenständlichen Wirkstoff handelt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Tebentafusp erhielt am 21. Januar 2021 vom *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) die „*positive opinion*“ als Arzneimittel für seltene Leiden (European Medicines Agency (EMA), 2021a) und wurde am 19. Februar 2021 in der Europäischen Union als Arzneimittel für seltene Leiden zur Behandlung des uvealen Melanoms ausgewiesen

(EU/3/21/2397) (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Das Arzneimittel wurde am 01. April 2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (engl. *European Medicines Agency*, EMA) als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen (Europäische Kommission, 2022). Die Markteinführung in Deutschland, in Verbindung mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe, ist auf den 01. Mai 2022 datiert (Lauer-Fischer GmbH, 2023). Der pU erhielt vom G-BA die Aufforderung zur Einreichung eines vollständigen Nutzendossiers nach Überschreiten der Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Orphan Drugs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet, die Benennung der zVT und die Begründung für die Wahl der zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Oktober 2023 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2023-B-207) entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Die Information bezüglich des Orphan Drug-Status (EU/3/21/2397) entstammt der Einstufung seitens der EMA (European Medicines Agency (EMA), 2021a, European Medicines Agency (EMA), 2021b).

Für die Indikation sowie die Bewertung von Tebentafusp durch die EMA wurde die Fachinformation herangezogen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Die Information zur Markteinführung in Deutschland wurde der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2023).

Die Richtlinien zur Nutzenbewertung bei Orphan Drugs entstammen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Orphan Drugs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 1.4.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KIMMTRAK - Tebentafusp" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/dec_155304_de.pdf [Accessed 27.11.2023].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021a. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation January 2021 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-january-2021_en.pdf [Accessed 27.11.2023].
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021b. EU/3/21/2397: Orphan designation for the treatment of uveal melanoma [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2397> [Accessed 27.11.2023].
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 05.10.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.11.2023].
5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-102. Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms.
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2023a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1, in Kraft getreten am 8. November 2023 [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf [Accessed 27.11.2023].
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-207 Tebentafusp als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes LeukozytenAntigen}-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten.
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023c. Ankündigung der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für den Wirkstoff Tebentafusp (Kimmtrak®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro.
9. 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.
10. LAUER-FISCHER GMBH. 2023. *Lauertaxe, CGM Lauer* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
11. 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.
12. SHOUSHARI, A. N. & CARVAJAL, R. D. 2014. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Research*, 24, 525-534.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Krankheit

Das uveale Melanom ist eine seltene und lebensbedrohliche Krebsart, die sich aus pigmentierten Melanozyten-Zellen in der Chorioidea (Aderhaut) des Auges, der Regenbogenhaut (Iris) oder dem Corpus ciliare (Ziliarkörper) entwickelt. Primäre uveale Melanome entstehen überwiegend in der Aderhaut (85 bis 90 % der Fälle) und werden auch als Aderhautmelanom bezeichnet. Selten entstehen uveale Melanome aus Zellen im Ziliarkörper (5 bis 8 %) oder in der Iris (3 bis 5 %) (Krantz et al., 2017, Nathan et al., 2015). Die Ätiologie des uvealen Melanoms ist unklar.

Das uveale Melanom ist die häufigste bösartige Neubildung des Auges bei der Zielgruppe der Erwachsenen und betrifft jährlich zwischen 1,3 und 10,6 Fälle pro 1.000.000 in Europa, wobei für Deutschland eine durchschnittliche Inzidenz von etwa 4 bis 5 Fällen pro 1.000.000 Erwachsene verzeichnet ist (Virgili et al., 2007). Das uveale Melanom macht schätzungsweise 3 bis 5 % aller Melanom-Fälle aus (Kaliki und Shields, 2017). Das Erkrankungsrisiko nimmt mit steigendem Alter zu und weist seinen Höhepunkt bei Personen mit etwa 70 Lebensjahren auf (Amaro et al., 2017). Bis zu 50 % der Patienten, die an einem uvealen Melanom leiden, entwickeln zwischen 2 und 10 Jahren nach der Diagnose eine metastasierende Form der Erkrankung (Jager et al., 2020).

Das uveale Melanom unterscheidet sich von anderen Melanomen, insbesondere dem kutanen Melanom (Barker und Salama, 2018, Pandiani et al., 2017, Rodrigues et al., 2019, Yang et al., 2018b), und ist mit einer Reihe von deutlichen Risikofaktoren in den Bereichen der Pathophysiologie, der Molekularpathologie und den klinischen Merkmalen verbunden. Obwohl das uveale Melanom und das kutane Melanom von Melanozyten-Zellen abstammen, handelt es sich um pathologisch unterschiedliche Krebsarten mit unterschiedlichen klinischen und molekularen Merkmalen sowie unterschiedlichen Risikofaktoren, genetischen Faktoren und Arten der Metastasierung (van der Kooij et al., 2019). Die Unterschiede zwischen dem uvealen Melanom und dem kutanen Melanom spiegeln sich in ihrem sehr unterschiedlichen Ansprechen auf die für Melanome zugelassenen Behandlungen wider (Nathan et al., 2015). Das uveale Melanom ist in der Europäischen Union eine anerkannte seltene Krankheit mit Orphan-Status;

die Spezifität des uvealen Melanoms im Vergleich zu anderen Melanomen wurde auch von der EMA anerkannt (European Medicines Agency (EMA), 2021c).

Das uveale Melanom ist ein eigenständiger Tumortypus, der sich in molekularer, biologischer und klinischer Hinsicht vom kutanen Melanom unterscheidet

Trotz ihres gemeinsamen Zellursprungs (Melanozyten) weisen sowohl das uveale Melanom als auch das kutane Melanom extreme Unterschiede in ihren genetischen Veränderungen und ihrem biologischen Verhalten auf. Das uveale Melanom unterscheidet sich auf molekularer Ebene vom kutanen Melanom durch eine geringere somatische Tumormutationsdichte, keine Mutationssignatur durch ultraviolette Strahlung und eine separate Gruppe von signifikant mutierten Genen (van der Kooij et al., 2019). Im Gegensatz dazu ist das kutane Melanom einer der Tumore mit der höchsten Prävalenz somatischer Mutationen und einer ausgeprägten genetischen Signatur für Ultraviolette (UV) -Strahlung, die den Zusammenhang mit UV-Schäden der Haut widerspiegelt.

Eine hohe Mutationslast ist bei verschiedenen Krebsarten prädiktiv für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren und ist vermutlich der Grund für eine unzureichende Immunstimulation mit Checkpoint-Inhibitoren beim uvealen Melanom, während sie beim kutanen Melanom ausreichend sein kann (van der Kooij et al., 2019). Während also Immun-Checkpoint-Inhibitoren die Prognose des kutanen Melanoms verbessert haben, kann dieser Erfolg nicht auf das uveale Melanom übertragen werden (Gerard et al., 2023).

Während BRAF- und Proto-Onkogen-GTPase-Mutationen (engl. *proto-oncogene GTPase*, NRAS) vor allem beim kutanen Melanom auftreten, sind uveale Melanome meist mit Mutationen in G-Proteinen verbunden; BRAF-Mutationen sind bei uvealen Melanomen nicht vorhanden (Shoushtari und Carvajal, 2014). Etwa 80 % der uvealen Melanome entstehen durch Treibermutationen im G-Alpha-Signalweg (in den Genen Guanin-Nukleotid-bindendes-Protein-G(q)-Untereinheit Alpha, (engl. *guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha*, GNAQ), Guaninnukleotid-bindendes-Protein-Untereinheit Alpha-11 (engl. *guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11*, GNA11), Phospholipase C beta 4 (PLCB-4) oder Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-2 (CYSLTR-2)) (Chua et al., 2017); Mutationen in BRCA1-assoziiertes Protein-1 (engl. *BRCA1-associated protein-1*, BAP1), einem Tumorsuppressorgen, finden sich in circa 40 % der Fälle (Koopmans et al., 2014, Pandiani et al., 2017). Bei BAP1-inaktivierten uvealen Melanomen besteht ein hohes Risiko der Metastasierung (Silva-Rodríguez et al., 2022).

Kutane und uveale Melanome haben deutlich unterschiedliche klinische Verläufe (van der Kooij et al., 2019). Sowohl beim kutanen Melanom als auch beim uvealen Melanom ist die Entwicklung von Metastasen eine wichtige Determinante für den klinischen Verlauf und die Überlebensrate. Das kutane Melanom breitet sich in der Regel über das Lymphsystem aus, vor allem in die Lunge, das Gehirn, die Lymphknoten und die Weichteile, wobei 14 bis 20 % der Patienten Lebermetastasen entwickeln. Da es in der Aderhaut und im Aderhauttrakt keine Lymphgefäße gibt, breitet sich das uveale Melanom fast ausschließlich über das Blut aus, was zu dem charakteristischen klinischen Verlauf der metastasierenden Erkrankung führt.

Metastasierung

Obwohl die Behandlung des primären uvealen Melanoms in der Regel eine wirksame lokale Kontrolle der Krankheit ermöglicht, entstehen in etwa 40 bis 50 % aller Erkrankungsfälle im weiteren Verlauf Metastasen (Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2023, Kolandjian et al., 2013). Beim uvealen Melanom erfolgt die Metastasierung zu 90 % in der Leber (Baily et al., 2019, Bedikian, 2006, Rantala et al., 2019) und seltener in anderen viszerale Organen, wie der Lunge (24 %), den Knochen (16 %) und der Haut (11 %), während uveale Melanome nur selten in die Lymphknoten oder das Gehirn metastasieren (Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS), 2001). Das Ausmaß der Metastasenbildung in der Leber ist ein wichtiger Faktor für den klinischen Verlauf und das Überleben (Nathan et al., 2015). Leberversagen stellt die häufigste Todesursache beim uvealen Melanom dar (Carvajal et al., 2017, Kujala et al., 2003, Singh et al., 2018, Yang et al., 2018a).

Charakteristika der Zielpopulation

Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom (European Medicines Agency (EMA), 2023). Jahrzehntlang blieb die Gesamtüberlebensrate beim metastasierten uvealen Melanom unverändert, nur 8 % der Patienten überlebten 2 Jahre nach der Diagnose (Gerard et al., 2023).

Der Wirkmechanismus von Tebentafusp ist davon abhängig, das HLA-A*02:01-Moleküle auf der Tumorzelle erkannt werden und daher ausschließlich für erwachsene Patienten mit HLA-A*02:01-positivem uvealem Melanom zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2023). Diese HLA-Variante ist bei 48,7 % der deutschen Bevölkerung vorhanden (Allele Frequency Net Database (AFND), 2023). Zur weiteren Charakterisierung der Patientenpopulation siehe Abschnitt 3.2.3.

Mit Ausnahme der Beschränkung auf HLA-A*02:01-Positive Patienten, existieren keine berichteten Merkmale (z. B. geschlechts- oder altersspezifische Untergruppen) oder Komorbiditäten, die die Eignung für Tebentafusp einschränken.

In der randomisierten kontrollierten Studie (engl. *randomized controlled trial*, RCT) IMCgp100-202 (NCT03070392) führte die Behandlung mit Tebentafusp bei Patienten, welche für eine Behandlung in Frage kamen, zu einem erheblich längeren Gesamtüberleben als die vom Prüfarzt gewählte Behandlung mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin. (Nathan et al., 2021). Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschiedes hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen Patienten die mit Tebentafusp behandelt wurden, und Patienten die mit einer vom Prüfarzt ausgewählten Vergleichstherapie behandelt wurden, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022, in seiner ersten Nutzenbewertung, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das im Rahmen des vorliegenden Dossiers zu bewertende Arzneimittel fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Die Zielpopulation wurde als mit der klinischen Studie vergleichbar betrachtet. Dieser positive Einfluss auf das

Gesamtüberleben wird in einer Übersichtsarbeit von Rantala et al. (2022) und einer vergleichenden und bevölkerungsadjustierten Wirksamkeitsanalyse von Petzold et al. (2023) bestätigt. Seit der Zulassung und Markteinführung von Tebentafusp in Deutschland, wurden keine relevanten Subgruppen für die Wirksamkeit oder Sicherheit identifiziert.

Diagnose und Identifizierung der metastasierenden Erkrankung

Die Diagnose des primären uvealen Melanoms ist gut charakterisiert und wird von spezialisierten Ophthalmologen bestätigt. Das häufigste Symptom bei Patienten mit primärem uvealem Melanom ist verschwommenes Sehen (37,8 %); viele Patienten sind jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch (30,2 %). Weitere Symptome bei der sind Photopsie (8,6 %), Glaskörpertrübungen (7 %), Gesichtsfeldausfälle (6,1 %), Sichtbarkeit des Tumors (3,1 %), Schmerzen (2,4 %) und Metamorphopsie (2,2 %) (Krantz et al., 2017).

Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko können anhand der genetischen und klinischen Merkmale des Primärtumors identifiziert, und das metastasierende uveale Melanom im Rahmen der regelmäßigen Überwachung durch eine Leberuntersuchung diagnostiziert werden. Patienten können sich eines Genexpressionsprofilmonitoring des Primärtumors unterziehen, mit denen sich nachweislich exakt feststellen lässt, ob ein geringes oder hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen besteht. (Aaberg et al., 2020, Plasseraud et al., 2016)

Spezifische genetische Veränderungen können ebenfalls bewertet werden; so wird z. B. bei etwa 50 % der metastasierenden uvealen Melanome ein Verlust der BAP1-Expression festgestellt, was mit einer schlechteren Überlebensrate in Verbindung gebracht wird (Harbour et al., 2010, Szalai et al., 2018). Andere Methoden, die von Klinikern zur Risikostratifizierung verwendet werden, umfassen klinische Faktoren wie das Tumor-Lymphknoten-Metastasen (engl. *tumor node metastasis*, TNM) -Staging (Shields et al., 2009), die Verwendung von prädiktiven Biomarkern, wie den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (Economou et al., 2005) und die Zytogenetik (Status der Chromosomen 3, 5 und 8) (Damato et al., 2007).

Die genetischen Merkmale von uvealen Melanomen stehen in engem Zusammenhang mit der klinischen Prognose; für eine genaue Überwachung ist jedoch eine Kombination aus klinischen Tests und bildgebenden Untersuchungen erforderlich (Damato et al., 2011). Bei Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko werden einmal jährlich Leberfunktionstests und/oder bildgebende Untersuchungen wie Ultraschall, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie durchgeführt. Bei Patienten mit hohem Risiko sind ähnliche Untersuchungen mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr erforderlich; etwa 65 % der Hochrisikopatienten erleiden innerhalb von 5 Jahren nach der Behandlung ihrer Grunderkrankung einen Rückfall (Carvajal et al., 2017, Damato et al., 2011, Plasseraud et al., 2016).

In Deutschland werden in verschiedenen Zentren unterschiedliche Verfahren zur Diagnose und Überwachung der Entwicklung einer metastasierenden Erkrankung eingesetzt. Es gibt keinen Konsens darüber, welches diagnostische Verfahren zu welchem Zeitpunkt indiziert ist. In der Versorgungsrealität fällt der behandelnde Arzt patientenindividuell die Entscheidung über

deren Einsatz. In einer von Steeb et al. (2021) durchgeführten Versorgungsstudie wird berichtet, dass 19 von 37 Zentren nach der Erstdiagnose eines primären uvealen Melanoms das Fortschreiten der Krankheit bis hin zur Metastasierung regelmäßig überwachen. Als diagnostische Verfahren kommen Leberultraschall (76,3 %), Ganzkörperuntersuchungen (63,2 %), Magnetresonanztomographie (MRT) (52,6 %), Computertomographie (CT) (47,4 %) und Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) (21,1 %) zum Einsatz.

In der Regel treten erste Krankheitssymptome dann auf, wenn es bereits zu einer Absiedlung von Metastasen kam und die mediane Überlebensrate auf weniger als 12 Monate gesunken ist (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019).

Krankheitsstadien

Die Einteilung der Krankheitsstadien für das uveale Melanom folgt dem TNM-Staging-System für Augenzinome des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (American Cancer Society, 2018, Jain et al., 2019, Nathan et al., 2015). Das aktuelle Staging-System der AJCC stammt aus dem Jahr 2018. Zur Klassifizierung der Krankheitsstadien werden 3 wesentliche Kategorien berücksichtigt (American Cancer Society, 2018):

- Größe und Umfang des Primärtumors (T):
 - Wie groß ist der Augentumor?
 - Ist er in benachbarte Gewebe eingedrungen?
- Ausbreitung auf nahegelegene Lymphknoten (N):
 - Hat sich das Karzinom auf andere Teile des Auges ausgebreitet?
- Die Ausbreitung (Metastasierung) auf entfernte Stellen (M):
 - Hat sich das Karzinom auf entfernte Teile des Körpers, wie z. B. die Leber, ausgebreitet?

Basierend auf dem TNM-Staging-System ergeben sich die in Tabelle 3-1 (American Cancer Society, 2018) und Abbildung 3-1 (Baron et al., 2018) dargestellten Krankheitsstadien. Da sich das uveale Melanom hämatogen ausbreitet, sind die Lymphknoten nicht befallen, und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle werden bei der Diagnose des primären uvealen Melanoms keine Metastasen entdeckt.

Tabelle 3-1: Krankheitsstadien des uvealen Melanoms

Klassifikation der Krankheitsstadien		Beschreibung
TX		Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden; Informationen nicht bekannt.
T0		Kein Hinweis auf einen Primärtumor.
T1		Der Tumor befindet sich nur in der Iris.
	T1a	Der Tumor befindet sich nur in der Iris und bedeckt $\leq 1/4$ der Iris.
	T1b	Der Tumor befindet sich nur in der Iris und bedeckt $> 1/4$ der Iris.
	T1c	Der Tumor befindet sich nur in der Iris und verursacht einen Anstieg des Augendrucks (Glaukom).
T2		Der Tumor ist in Ziliarkörper oder Aderhaut (oder beides) eingewachsen.
	T2a	Der Tumor ist in den Ziliarkörper eingewachsen.
	T2b	Der Tumor ist in den Ziliarkörper und die Aderhaut eingewachsen.
	T2c	Der Tumor ist in Ziliarkörper, Aderhaut oder beides eingewachsen und verursacht ein Glaukom.
T3		Der Tumor ist in Ziliarkörper und/oder Aderhaut und Sklera eingewachsen.
T4		Der Tumor breitet sich außerhalb des Augapfels aus.
	T4a	Der Teil des Tumors, der sich außerhalb des Augapfels befindet, ist ≤ 5 Millimeter (mm) groß.
	T4b	Der Teil des Tumors, der sich außerhalb des Augapfels befindet, ist > 5 mm groß.
NX		Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0		Das Karzinom hat sich nicht auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet.
N1		Das Karzinom hat sich auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet oder hat sich als kleine Tumorablagerung in anderen Teilen des Auges ausgebreitet.
	N1a	Das Karzinom hat sich auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet.
	N1b	Das Karzinom hat sich nicht auf nahe gelegene Lymphknoten ausgebreitet, aber hat sich als kleine Tumorablagerung in anderen Teilen des Auges ausgebreitet.
M0		Das Karzinom hat sich nicht auf entfernte Teile des Körpers ausgebreitet.
M1		Das Karzinom hat sich auf entfernte Teile des Körpers ausgebreitet.
	M1a	Die größte Fläche der Ausbreitung des Karzinoms ist nicht > 3 cm breit.
	M1b	Die größte Fläche der Ausbreitung des Karzinoms liegt zwischen 3,1 und 8 cm Durchmesser.
	M1c	Die größte Fläche der Ausbreitung des Karzinoms ist $\geq 8,1$ cm groß.
M: Metastasierung auf entfernte Stellen; N: Lymphknoten; T: Primärtumor.		

Dicke (mm)							
>15.0	4	4	4	4	4	4	4
12.1 to 15.0	3	3	3	3	3	4	4
9.1 to 12.0	3	3	3	3	3	3	4
6.1 to 9.0	2	2	2	2	3	3	4
3.1 to 6.0	1	1	1	2	2	3	4
≤ 3.0	1	1	1	1	2	2	4
	≤ 3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0	>18.0
	Größter Basal-Durchmesser (mm)						

Abbildung 3-1: AJCC-Klassifikation des hinteren uvealen Melanoms (Aderhaut und Ziliarkörper, T-Kategorie (Baron et al., 2018)

Prognose des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms

Ungefähr die Hälfte der Patienten, bei denen ein primäres uveales Melanom diagnostiziert wird, entwickeln ein metastasierendes uveales Melanom. Am häufigsten metastasieren uveale Melanome in die Leber (95 %), die Lunge (24 %), die Knochen (16 %) und die Haut (11 %), während uveale Melanome nur selten in die Lymphknoten oder das Gehirn metastasieren (Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS), 2001). In Fällen einer reinen Lebererkrankung kommt es bei etwa 50 % der Patienten trotz einer angemessenen, patientenspezifischen Behandlung zu einer Ausbreitung der Erkrankung über die Leber hinaus (Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2023).

Vor der Einführung von Tebentafusp als Therapie für Erwachsene mit der HLA-A*02:01-Variante, gab es keine Behandlungsmöglichkeiten mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil beim inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a, Heppt et al., 2017b, Steeb et al., 2020). Die Ein-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Metastasen ist mit 52 bis 58 % angegeben (Nathan et al., 2021, Rantala et al., 2019). Nach der Bildung von Metastasen ist der Krankheitsverlauf oft rasch fortschreitend und die mediane Überlebenszeit beträgt weniger als 12 Monate (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019). Was Tebentafusp und das Erfordernis des Phänotyps HLA-A*02:01 betrifft, so gibt es keine veröffentlichten Belege für einen Zusammenhang zwischen dem HLA-A*02:01-Status und der Prognose nach der Diagnose einer Primärerkrankung oder einer metastasierten Erkrankung.

Tebentafusp hat die Prognose von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom verbessert (European Medicines Agency (EMA), 2023). Diese HLA-Variante ist bei 48,7 % der deutschen Bevölkerung vorhanden (Allele Frequency Net Database (AFND), 2023). Für eine weitere Charakterisierung der Patientenpopulation siehe Abschnitt 3.2.3. Die Zulassung von Tebentafusp wurde durch die RCT IMCgp100-202 (NCT03070392) unterstützt. Die Behandlung mit Tebentafusp führte bei Patienten, welche für eine Behandlung in Frage kamen, zu einem erheblich längeren Gesamtüberleben als die vom Prüfarzt gewählte Behandlung mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin. (Nathan et al., 2021). Nach der Zulassung und der Feststellung eines

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a), ist Tebentafusp nach wie vor die einzige Behandlung in Deutschland mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil beim metastasierten uvealen Melanom. Dieser positive Einfluss auf das Gesamtüberleben wird in einer Übersichtsarbeit von Rantala et al. (2022) und einer vergleichenden und bevölkerungsadjustierten Wirksamkeitsanalyse von Petzold et al. (2023) bestätigt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Obwohl wirksame Therapien (Radioplaque, Protonenstrahl und Enukleation) zur Eradikation und Verhinderung des lokalen Wiederauftretens von primären uvealen Melanomen innerhalb des Auges existieren, gab es vor der Einführung von Tebentafusp als Therapie für HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten, keine Behandlungsmöglichkeiten mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil beim inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a, Heppt et al., 2017b, Steeb et al., 2020). Vor der Verfügbarkeit von Tebentafusp betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit in der Regel weniger als 12 Monate (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019).

Zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers lag keine deutsche Leitlinie zur Behandlung des uvealen Melanoms vor. In der aktuellen „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Publikationsdatum Juli 2020) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) wurde das uveale Melanom explizit ausgeschlossen (AWMF, 2020). In den „Practical guidelines for the management of adverse events of the T cell engager bispecific tebentafusp“ kommen (Hassel et al., 2023a) zu dem Resultat, dass die Nebenwirkungen des zu bewertenden Arzneimittels gut zu beherrschen sind. Die aufgrund der Markteinführung von Tebentafusp aktualisierte „Systemic Therapy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology (ASCO) -Guideline“ (Publikationsdatum 3. Juni 2022) spricht die eindeutige Empfehlung aus, dass zuvor unbehandelten HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom Tebentafusp zur Behandlung angeboten werden sollte (Seth et al., 2023).

Therapieüberblick

Obwohl sich das uveale Melanom klinisch und biologisch vom kutanen Melanom unterscheidet (siehe Abschnitt 3.2.1), 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 (Heppt et al., 2019,

Heppt et al., 2017a, Najjar et al., 2020, Salaun et al., 2022). Es liegt keine qualitativ hochwertige Evidenz vor, welche die Wirksamkeit der Behandlungsoptionen für das kutane Melanom im Rahmen einer Anwendung beim metastasierten uvealen Melanom belegt; im Gegensatz zum kutanen Melanom wurden für das metastasierende uveale Melanom nur wenige Studien veröffentlicht und große RCTs fehlen weitgehend (Salaun et al., 2022, Steeb et al., 2020). Die Studie IMCgp100-202 ist die bisher größte Studie, die zur Behandlung des metastasierten uvealen Melanoms durchgeführt wurde und die einzige Studie, welche ihren primären Endpunkt erreicht hat (Nathan et al., 2021).

Die Versorgung von uvealen Melanom-Patienten erfolgt interdisziplinär unter der Einbeziehung von Augenärzten, medizinischen Onkologen, interventionellen Radiologen und Dermato-Onkologen (Steeb et al., 2020). Die Behandlung von uvealen Melanomen ist komplex und sollte augenschonend, unter der Verantwortung von Augenärzten mit Fachkenntnissen auf dem Gebiet des uvealen Melanoms, in spezialisierten Institutionen durchgeführt werden (Conway et al., 2019, Weis et al., 2016). Die Behandlung des metastasierten uvealen Melanoms wird entweder von Dermato-Onkologen in zertifizierten Hautkrebszentren durchgeführt (Steeb et al., 2021), oder von medizinischen Onkologen. Die Behandlung in Hautkrebszentren ermöglicht den Einsatz von Experten für Immuntherapie, insbesondere bezüglich der Anwendung der PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab und des CTLA-4-Inhibitors.

Zur näheren Identifizierung der Versorgungssituation von Patienten mit uvealem Melanom (siehe auch: „Therapieoptionen vor der Einführung von Tebentafusp“), wurden von Steeb et al. (2021) für eine professionelle Behandlung qualifizierte Institutionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz befragt, um Therapieoptionen zu erfassen, die von diesen Zentren angewendet wurden. Die Behandlungsoptionen in den Hautkrebszentren umfassten systemische Behandlungen und lokale (lebergerichtete) Ansätze für das Management von metastasierten uvealen bzw. kutanen Melanomen. Die zielgerichteten Methoden der lokalen Behandlung dienen als Alternative zur chirurgischen Entfernung der Metastasen (Steeb et al., 2021), aber keine dieser Behandlungen hat nachweislich die Überlebensrate verbessert.

Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien

In Tabelle 3-2 ist die in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Oktober 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-207) seitens des G-BAs angepasste zVT dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Die Therapieoptionen werden in der Regel bei der Behandlung des kutanen Melanoms eingesetzt. Es liegt für keines der genannten Arzneimittel eine Nutzenbewertung für eine spezifische Anwendung beim metastasierten uvealen Melanom vor. Darüber hinaus wurde in keinem Dossier zur Nutzenbewertung der angegebenen Arzneimittel in anderen Indikationen, wie beispielsweise dem kutanen Melanom, oder in den Zulassungsstudien das metastasierte uveale Melanom als Subgruppe berichtet. Tatsächlich wurden Patienten, bei denen zuvor ein uveales Melanom diagnostiziert worden war, von der überwiegenden Mehrheit dieser Zulassungsstudien ausgeschlossen (Jindal, 2018, Najjar et al., 2020, Salaun et al., 2022). Mit Ausnahme von Tebentafusp ist nur limitierte Evidenz zu den einzelnen Therapieoptionen verfügbar.

Da vor der Einführung von Tebentafusp als medikamentöse Therapieoption für HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom keine etablierten Behandlungsmethoden mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil existierten (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a, Heppt et al., 2017b, Steeb et al., 2020), wurde das uveale Melanom patientenindividuell mit medikamentösen Therapieoptionen für Melanome und lokalen (lebergerichteten) Ansätzen behandelt, was zu Unterschieden bei den eingesetzten Methoden in den verschiedenen Behandlungszentren führte (Steeb et al., 2021).

Tabelle 3-2: Zu bewertendes Arzneimittel und vom G-BA spezifizierte Therapieoptionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Tebentafusp (KIMMTRAK) ATC: L01XX75	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.
Vom G-BA spezifizierte Therapieoptionen für die zVT	Anwendungsgebiet aus Fachinformationen (Für keine der vorliegenden Therapien wurde eine Nutzenbewertung für die Anwendung beim uvealen Melanom durchgeführt)
Pembrolizumab (Keytruda) ATC: L01XC18	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
Nivolumab (Opdivo) ATC: L01XC17	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.
Ipilimumab (Yervoy) ATC: L01XC11	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.
Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed) ATC: L01AX04	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.
Lomustin (Cecenu) ATC: L01AD02	Kombinationstherapie bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome).
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Die Angaben zum Anwendungsgebiet für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-2 basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (European Medicines Agency (EMA), 2023). Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Medikamentöse Therapieoptionen

Trotz fehlender Evidenz hinsichtlich deren Wirksamkeit (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a, Heppt et al., 2017b, Najjar et al., 2020, Salaun et al., 2022) wurden vor der Einführung von Tebentafusp weitestgehend systemische Behandlungen angewendet, welche vom kutanen Melanom übernommenen wurden.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Oktober 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-207) ist folgendes verzeichnet. Je nach Zulassungsstatus sind *„die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab; die BRAF-Inhibitoren Dabrafenib, Encorafenib und Vemurafenib; die MEK-Inhibitoren Binimetinib, Cobimetinib und Trametinib; die Alkylantien Dacarbazin und Lomustin; das onkolytische Virus Talimogen laherparepvec sowie das Fusionsprotein Tebentafusp zugelassen“*.

Im Gegensatz zum kutanen Melanom, bei dessen Behandlung die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Pembrolizumab und Nivolumab bereits erfolgreich eingesetzt wurden, konnte bei der Behandlung des uvealen Melanoms bezüglich dieser Therapeutika keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017a, Heppt et al., 2017b, Najjar et al., 2020, Salaun et al., 2022).

Da die BRAF-Inhibitoren in Kombination mit Mitogen-aktivierte extrazelluläre signal-regulierte Kinase (MEK) -Inhibitoren eine bestätigte BRAF-Mutation des Tumors voraussetzen, kommen sie nicht als Therapieoption für das uveale Melanom in Frage, da beim uvealen Melanom keine BRAF-Mutation vorliegt (Shoushtari und Carvajal, 2014). Die Abwesenheit dieser Mutationen im uvealen Melanom ist ursächlich für die mangelnde Wirksamkeit dieser Wirkstoffklasse (Swaika et al., 2014, Trinh et al., 2014). Das onkolytische Virus Talimogene Laherparepvec wird in Deutschland generell nicht beim metastasiertem uvealen Melanom eingesetzt (Steeb et al., 2021).

Im Hinblick auf nicht-medikamentöse Behandlungen gilt die Operation/Resektion nicht als kurativ. Laut Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Oktober 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-207) ist definiert, dass eine *„nicht-medikamentöse Behandlung bei Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle (Chemo-) Embolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (SIRT), nicht (mehr) in Frage kommt“*. Dies gilt insbesondere nach der Zulassung von Tebentafusp und dessen Einführung in Deutschland.

Die Behandlung mit Chemotherapeutika, wie z. B. Cisplatin, Dacarbazin, Fotemustin, Temozolomid oder Treosulfan, weist hinsichtlich der Überlebenszeit keinen Nutzen auf. Durch Kombinationstherapien konnte ebenfalls keine Überlebensverlängerung erreicht werden (Carvajal et al., 2017, Najjar et al., 2020, Salaun et al., 2022).

Die Tatsache, dass mit Ausnahme von Tebentafusp nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten, mit zudem fehlenden Nachweisen eines Überlebensvorteils für das metastasierte uveale Melanom, existieren wurde vom G-BA anerkannt. Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 11. Oktober 2023 für die Neubewertung von Tebentafusp (Vorgangsnummer 2023-B-207) hat

der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab als zVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Tebentafusp – Einzig relevante medikamentöse Therapieoption im Anwendungsgebiet

Der als Monotherapie angezeigte Wirkstoff Tebentafusp ist seit dem 01. April 2022 zur Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom in Europa zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2023). Der Überlebensvorteil von Tebentafusp, in Verbindung mit einem gut zu bewältigenden Sicherheitsprofil (Hassel et al., 2023a), deckt für diese Patientengruppe den therapeutischen Bedarf auf bisher nicht dagewesene Art und Weise (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022c). Die Markteinführung in Deutschland, in Verbindung mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe, ist auf den 01. Mai 2022 datiert (Lauer-Fischer GmbH, 2023). Für die initiale Nutzenbewertung wurden dem G-BA die Ergebnisse der RCT IMCgp100-202 vorgelegt, in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) verglichen wurde (Immunocore Ireland Ltd., 2021). Aufgrund eines statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Diese, im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes, statistisch signifikante Verbesserung und der damit verbundene positive Effekt einer Behandlung mit Tebentafusp von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom, steht in Verbindung mit einer hohen Qualität der Daten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022c).

Es bleibt nochmals zu betonen, dass es sich beim uvealen Melanom um eine sehr seltene Erkrankung handelt (durchschnittliche Inzidenz von etwa 4 bis 5 Fällen pro 1.000.000 Einwohner in Deutschland (Virgili et al., 2007)) und der pU trotzdem eine große und qualitativ hochwertige RCT als Evidenzgrundlage zur Nutzenbewertung vorlegt (Nathan et al., 2021).

Lokale Therapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 11. Oktober 2023 für die Neubewertung von Tebentafusp (Vorgangsnummer 2023-B-207) hat der G-BA erklärt, dass eine nicht-medikamentöse Behandlung in der vorliegenden Indikation nicht als zVT in Betracht kommt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Da nicht-medikamentöse therapeutische Ansätze nicht als zVT in Frage kommen, wird im Rahmen des Dossiers auf eine nähere Erläuterung verzichtet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das uveale Melanom ist eine seltene Erkrankung (zur weiteren Charakterisierung der Krankheitsbeschreibung siehe Abschnitt 3.2.1), deren epidemiologische Datengrundlage für den deutschen Versorgungskontext im Grundsatz als limitiert bezeichnet werden kann und für die dementsprechend nur geringe Fallzahlen zu erwarten sind. Das uveale Melanom wird in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter dem ICD-Code C69.- (Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde) mit dem spezifischen ICD-Code C69.3 (Chorioidea) subsummiert (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI), 2023). Darüber hinaus ist der ICD-Code für das vom Ziliarkörper ausgehende uveale Melanom (ICD-Code C69.4, Ziliarkörperneoplasma) vorhanden. Da jedoch 90 % der uvealen Melanome ihren Ursprung in der Aderhaut haben, wurden für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des uvealen Melanoms die ICD-Codes C69.3 oder C69.- genutzt (siehe unten). Es existieren keine spezifischen ICD- und Alpha-ID-Codes für das fortgeschrittene (inoperable oder metastasierte) uveale Melanom oder die spezifische Indikation für Tebentafusp.

Im vorliegenden Modul 3 wurde hinsichtlich der Berechnung der Patientenpopulation insbesondere die Bewertung des Erstdossiers durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juli 2022 berücksichtigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Beschreibung der Methodik

In Abbildung 3-2 ist eine Übersicht über die Identifikation der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Patientenpopulation dargestellt. Die Patientenpopulation wurde in 4 Schritten analysiert.

Schritt 1: Identifizierung des uvealen Melanoms anhand des ICD-Codes

Eine differenzierte Darstellung zur Inzidenz der Indikation uveales Melanom (ICD-Code C69.3) ist im deutschen Versorgungskontext nicht verfügbar, daher wurde für die Bestimmung der Zielgruppe die übergeordnete Indikation bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) herangezogen. Diese Methodik wird auch in anderen Publikationen, wie z. B. Steeb et al. (2021) zur Bestimmung der Inzidenz des uvealen Melanoms verwendet. Hierfür wurden die Krebsregisterdaten (Zentrum für Krebsregisterdaten, ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) herangezogen (siehe Abbildung 3-2). Die vom RKI über das ZfKD bereitgestellten Informationen zur Inzidenz beziehen sich auf alle im Auge und den Augenanhangsgebilden aufgetretenen bösartigen Neubildungen (ICD-Code C69.-). Ebenso

wie bei der Verfassung des Erstdossiers, wurde im vorliegenden Dossier hinsichtlich Schritt 1 die zum jeweiligen Zeitpunkt der Erstellung aktuelle Datenbasis des ZfKD (letzter Datenstand für das vorliegende Dossier: 13. September 2022, letztes in der Datenbank des ZfKD verfügbares Jahr: 2019) verwendet (Robert Koch-Institut (RKI), 2023).

Schritt 2: Ausschluss nicht relevanter Altersgruppen, nicht uveale Melanome, okuläre Neoplasien und Schätzung des zukünftigen Trends der Inzidenz des uvealen Melanoms

Vor dem Hintergrund, dass Tebentafusp ausschließlich für die Zielgruppe der erwachsenen Patienten zugelassen ist (European Medicines Agency (EMA), 2023), wurden die nicht relevanten Altersgruppen der Säuglinge, Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahren ausgeschlossen. Jedoch liegen nur Daten für die Altersgruppen 15 bis 85+ oder 20 bis 85+ vor (siehe Abbildung 3-2). Die Daten für die Altersgruppe 15 bis 85+ wurden verwendet und stellen einen konservativen Ansatz dar. Für die Schätzung des langfristigen Trends der Inzidenz wurden Daten aus den Jahren 2009 bis 2019 verwendet. Ein "robuster" Anpassungsansatz wurde für die lineare Anpassung verwendet, wenn die Daten eine sehr niedrige oder sehr hohe Zahl von Fällen enthielten. Die lineare Schätzung wurde für die Berechnung der Anzahl der Fälle im Jahr 2019 und der jährlichen prozentualen Veränderung der Anzahl der Fälle für die Jahre 2020 bis 2029 verwendet. Das uveale Melanom macht 85 % der bösartigen Neubildungen des Auges und der Augenanhangsgebilde aus (ICD-Code C69.-) (Amaro et al., 2017, Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017), daher wurden 85 % der in der Datenbank des ZfKD als C69.-kodierte Fälle berücksichtigt.

Schritt 3: Schätzung der Anzahl der Patienten mit metastasierender Erkrankung

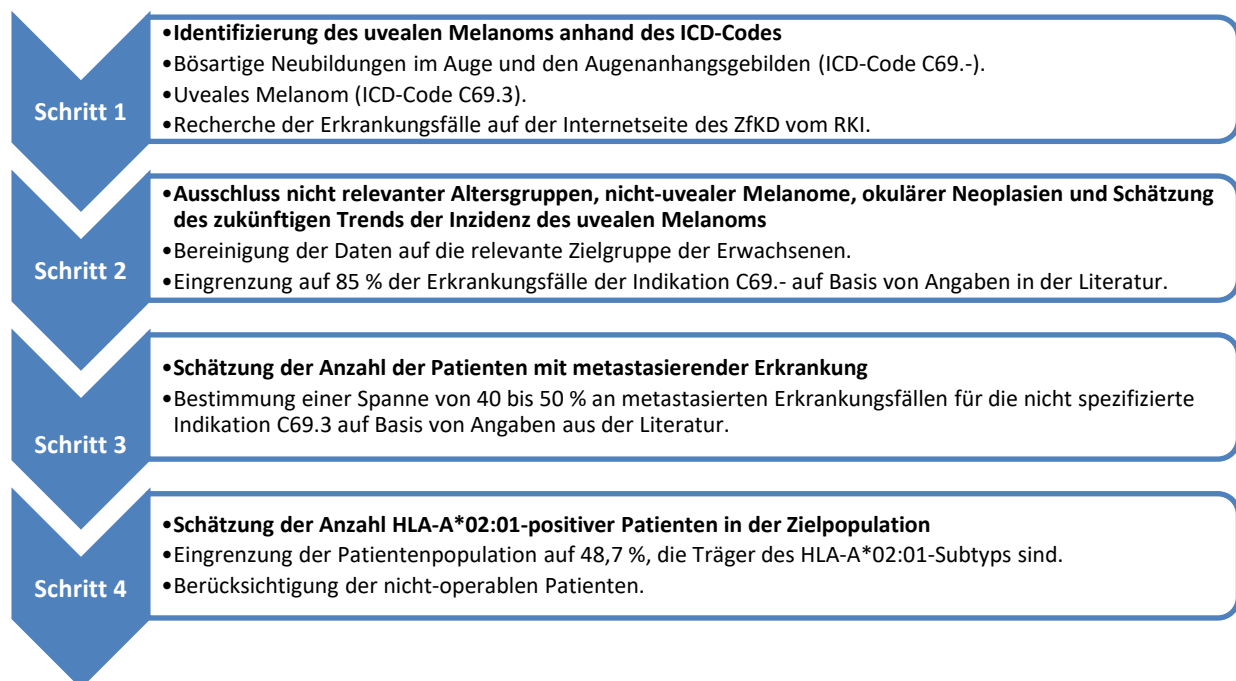
In 40 bis 50 % der Fälle eines primären uvealen Melanoms entwickeln die Patienten eine metastasierte Erkrankung (siehe Abbildung 3-2) (Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2023). Daraus ergibt sich eine Minderung der Zahl der Fälle des primären uvealen Melanoms bei Erwachsenen (Altersgruppe 15 bis 85+) um 40 bis 50 %.

Schritt 4: Schätzung der Anzahl HLA-A*02:01-positiver Patienten in der Zielpopulation

Die Zielgruppe der Erwachsenen wurde auf Träger des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 eingegrenzt und die kalkulierten Werte wurden abschließend mit den Angaben in der Literatur abgeglichen. Die seitens des IQWiG hinsichtlich Schritt 4 angegebene Unsicherheit für die Berechnung der Werte im Erstdossier konnte nicht berücksichtigt werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Zwar ist auf der Website der *Allele Frequency Net Database* (AFND) für deutsche Spender, die Träger des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 sind, ein Wert von 0,2839 angegeben, welcher seitens des IQWiG als Wert von 28,39 % interpretiert wurde, jedoch handelt es sich hierbei nicht um einen Prozentwert, sondern um die Angabe der Allel-Häufigkeit in der deutschen Bevölkerung, welche im Anschluss noch mittels des Hardy-Weinberg-Gesetzes auf einen Prozentwert umzurechnen ist (Allele Frequency Net Database (AFND), 2023). Diese Umrechnung führt zu einer Allel-Häufigkeit von 48,7 %. Somit konnte die Annahme dieser Unsicherheit widerlegt werden. Um die

tatsächliche Patientenpopulation im vorliegenden Dossier, im Vergleich zum Erstdossier noch genauer darzustellen, wurde hinsichtlich der Allel-Häufigkeit in der deutschen Bevölkerung anstatt mit dem gerundeten Wert von 50 %, in der Neufassung mit dem tatsächlichen Wert von 48,7 % gerechnet.

Zusätzlich existiert eine Gruppe von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom bei Erstdiagnose. Diese Patientengruppe wurde in der mündlichen Anhörung zu Tebentafusp im Rahmen einer Expertenmeinung benannt und als „sehr klein“ beziffert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b), jedoch liegt keine wissenschaftliche Publikation vor, die diese Aussage bestätigt. Die Anzahl der erwachsenen HLA-A*02:01-positiven Patienten wurde daher seitens des pU um 4 % erhöht, um dieser sehr kleinen Patientengruppe Rechnung zu tragen und die endgültige Anzahl der für Tebentafusp in Frage kommenden Patienten zu ermitteln (siehe Abbildung 3-2).



HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.

Abbildung 3-2: Bestimmung der Patientenpopulation, eigene Darstellung

Analyse zur Ermittlung der Patientenzahl in der Zielpopulation

Schritt 1: Identifizierung des uvealen Melanoms anhand des ICD-Codes

In Deutschland im Jahr 2019 eine Inzidenz von 891 Fällen mit der übergreifenden Indikation bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) erfasst (siehe Tabelle 3-3). Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Daten zur Inzidenz liegen auch keine Informationen zur Prävalenz von bösartigen Neubildungen des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-) und des uvealen Melanoms (ICD-Code C69.3) vor (Datenstand des RKI: 13. September 2022; zuletzt geprüft am 27. November 2023) (Robert Koch-Institut (RKI), 2023).

Schritt 2: Ausschluss nicht relevanter Altersgruppen, nicht uveale Melanome, okuläre Neoplasien und Schätzung des zukünftigen Trends der Inzidenz des uvealen Melanoms

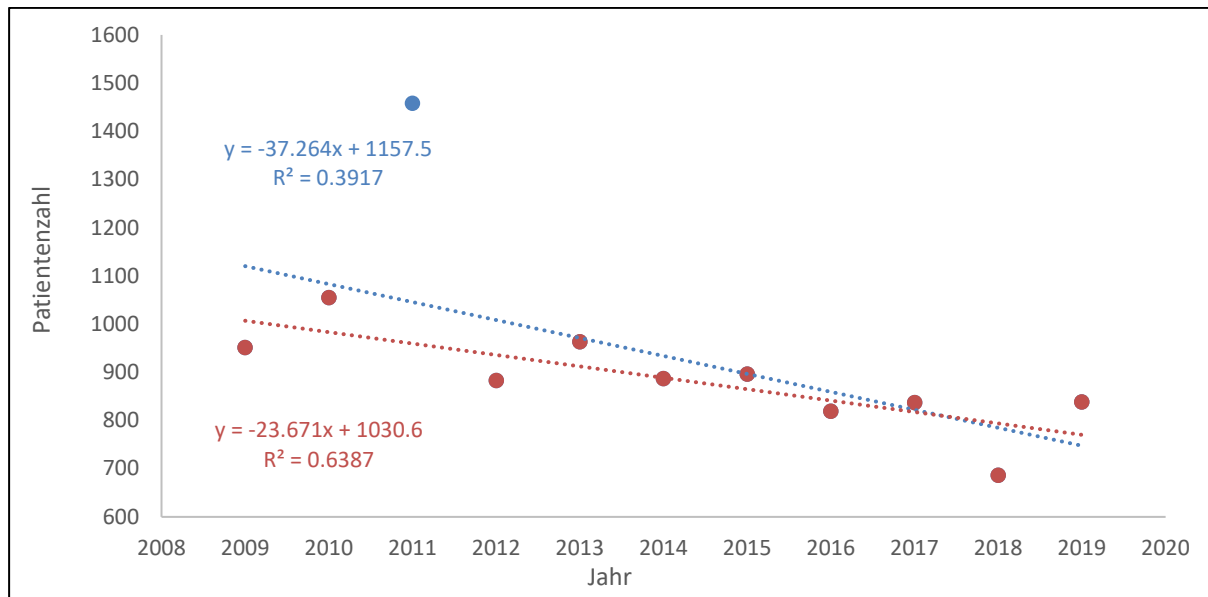
Auf die für die Anwendung von Tebentafusp relevante Altersgruppe der Erwachsenen entfallen unter Verwendung des konservativen Ansatzes 838 (Altersgruppe 15 bis 85+) Fälle. Eine genauere Definition der Fallzahlen für die Altersgruppe ab 18 Jahre und älter war nicht möglich, da die ZfKD-Datenbank keine jahresspezifische Auslesung vorsieht. Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene haben nur ein sehr geringes Risiko zu erkranken (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Zentrum für Krebsregisterdaten – Anzahl der Patienten (Inzidenz), Indikation Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-)

Geschlecht	Jahre										
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019 ¹
Weiblich (0 bis 85+ Jahre)	515	494	777	457	498	428	431	412	386	374	413
Männlich (0 bis 85+ Jahre)	482	601	717	470	507	501	528	466	531	378	478
Summe	997	1.095	1.494	927	1.005	929	959	878	917	752	891
Weiblich (15 bis 85+ Jahre)	493	472	764	435	476	407	399	384	355	338	391
Männlich (15 bis 85+ Jahre)	458	583	694	448	487	480	497	435	482	348	447
Summe	951	1.055	1.458	883	963	887	896	819	837	686	838
Weiblich (20 bis 85+ Jahre)	492	470	761	435	476	407	399	384	354	338	390
Männlich (20 bis 85+ Jahre)	456	582	691	447	486	479	496	433	481	348	446
Summe	948	1.052	1.452	882	962	886	895	817	835	686	836

1: Das Jahr 2019 ist das letzte in der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) verfügbare Jahr, Datenstand 13. September 2022.
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; RKI: Robert Koch-Institut.
Quelle (Berechnung): Robert Koch-Institut (RKI) (2023)

Ein Vergleich der letzten 10 Jahre zeigt, dass die Zahl der Fälle für alle Patienten rückläufig ist (siehe Tabelle 3-3 und Abbildung 3-3). Für das Jahr 2011 ist eine signifikant hohe Zahl von Fällen verzeichnet, die einen Extremwert aus dem 10-Jahres-Trend darstellt. Im Hinblick auf die Bevölkerungsdichte in Deutschland wird ein konstantes Niveau angenommen.



Trendlinien sind für alle Jahre von 2009 bis 2019 (in blau) und mit Ausnahme von 2011 (welches als Extremwert erscheint, in rot) dargestellt. Die Gleichungen für die Trendlinien sind in den jeweiligen Farben dargestellt. Für alle Jahre beträgt der Rückgang der Diagnosen 3 % (37/1158) und ohne 2011 beträgt der Rückgang 2 % (24/1031). Aus den Trendlinien ergeben sich für 2019 die entsprechenden Fallzahlen von 746 bzw. 770 Fälle.

Abbildung 3-3: Anzahl der Patienten (Altersgruppe 15 bis 85+ Jahre), bei denen ein primäres uveales Melanom diagnostiziert wurde (Robert Koch-Institut (RKI), 2023)

Für die Jahre ab 2019 wurde die Inzidenz für jedes Jahr aus dem Trend der Inzidenz der vorangegangenen 10 Jahre für die Altersgruppe 15 bis 85+ Jahre (Abbildung 3-3), der Zielgruppe der für die Behandlung mit Tebentafusp relevanten Erwachsenen, berechnet (RKI-Datenstand: 13. September 2022; zuletzt geprüft am 27. Oktober 2023) (Robert Koch-Institut (RKI), 2023). Der Rückgang von 2 % wurde unter Ausschluss der Daten aus dem Jahr 2011 geschätzt, um eine Verzerrung zu vermeiden, da es sich um einen Extremwert handelt. Der pU folgt diesem konservativen Ansatz. Die Einbeziehung der Daten aus dem Jahr 2011 ergibt eine höhere Rate des Rückgangs der Inzidenz von 3 %. Für die Schätzung der Inzidenz im Jahr 2019 wurden die Zahlen aus den dargestellten Trendlinien in Höhe von 770 Fälle (siehe Tabelle 3-4) verwendet.

Im internationalen Vergleich wird davon ausgegangen, dass 85 % der Krankheitsfälle der Indikation uveales Melanom (ICD-Code C69.3) zuzuordnen sind (Amaro et al., 2017, Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017); dies wurde ausgehend von der prognostizierten Inzidenz angewendet (siehe Tabelle 3-4). Die Anzahl der Patienten mit primärem uvealem Melanom im Jahr 2019 wurde auf 655 Fälle geschätzt, bezogen auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2019. Bezogen auf die Bevölkerung von 83.166.711 Personen in Deutschland im Jahr 2019 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023) entsprechen 655 Fälle von uvealem Melanom (siehe Tabelle 3-4) einer Inzidenz von rund 8 Fällen pro 1.000.000 Einwohner. Die im Dossier angegebene Berechnung ist wahrscheinlich eine Überschätzung im Vergleich zu den veröffentlichten Daten. Nach Angaben von Virgili et al. (2007) liegen die Inzidenzzahlen in

Deutschland bei etwa 4 bis 5 Fällen pro 1.000.000 Einwohner (bei dieser Fallzahl wird der HLA-Subtyp nicht berücksichtigt).

Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz des primären uvealen Melanoms im Alter von 15 bis 85+ Jahren, der metastasierten Erkrankung und der HLA-A*02:01-positiven Fälle.

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
ICD-Code											
C69.-	770	747	723	699	676	652	628	605	581	557	534
Uveales Melanom											
(85 %)	655	635	614	594	574	554	534	514	494	474	453
Metastasiertes uveales Melanom											
Minimum (40 %)	262	254	246	238	230	222	214	206	197	189	181
Maximum (50 %)	327	317	307	297	287	277	267	257	247	237	227
HLA-A*02:01											
Minimum	128	124	120	116	112	108	104	100	96	92	88
Maximum	159	155	150	145	140	135	130	125	120	115	110
Für Tebentafusp geeignet (inklusive inoperabel)											
Minimum	133	129	124	120	116	112	108	104	100	96	92
Maximum	166	161	156	151	145	140	135	130	125	120	115
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; RKI: Robert Koch-Institut.											

Schritt 3: Schätzung der Anzahl der Patienten mit metastasierender Erkrankung

Bei 40 bis 50 % der Patienten mit primärem uvealem Melanom entwickelt sich eine metastasierende Erkrankung (Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2023). Bezogen auf die Anzahl der primären Fälle des uvealen Melanoms ergibt sich für 2019 eine geschätzte Zahl von 262 bis 327 Fällen mit metastasiertem uvealem Melanom und im Jahr 2023 eine Zahl zwischen 230 und 287 Fällen (siehe Tabelle 3-4).

Schritt 4: Schätzung der Anzahl HLA-A*02:01-positiver Patienten in der Zielpopulation

Tebentafusp ist auf HLA-A*02:01-positive Patienten beschränkt (European Medicines Agency (EMA), 2023), was auf 48,7 % der deutschen Bevölkerung zutrifft (Allele Frequency Net Database (AFND), 2023). Es wurde angenommen, dass die Prävalenz des HLA-A*02:01-Allels in den nächsten 10 Jahren unverändert bleibt. Daraus ergibt sich für das Jahr 2019 ein Wert zwischen 128 und 159 Fällen von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom. Auf der Grundlage einer Expertenmeinung in der mündlichen Anhörung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b) schätzt der pU, dass 4 % dieser Patienten inoperabel sind.

Somit wurden insgesamt im Jahr 2019 zwischen 133 und 166 Fälle und im Jahr 2023 zwischen 116 und 145 Fälle (siehe Tabelle 3-4) als geeignete Zielpopulation für die Anwendung von Tebentafusp ermittelt (Zusammenfassung siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Bestimmung der Zielpopulation für das Jahr 2019, eigene Darstellung

Schritt	Gesamte Anzahl der Patienten	Beschreibung
1	891 Fälle	ICD-Code C69.- Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde, alle Patienten.
2	Ausgehend von Schritt 1: 1. 838 Fälle. 2. 770 Fälle. 3. 655 Fälle. = 655 Fälle (gerundet)	Uveales Melanom mit Schwerpunkt auf erwachsenen Patienten: 1. Auswahl von Patienten im Altersbereich 15 bis 85+ Jahre. 2. Schätzung der Anzahl erwachsener Patienten anhand des linearen Trends von 2009 bis 2019. 3. 85 % der Patienten mit ICD-Code C69.- ergibt die Anzahl an Patienten mit ICD-Code C69.3, im Jahr 2019.
3a	Ausgehend von Schritt 2: = 262 bis 327 Fälle (gerundet)	1. 40 bis 50 % der Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom.
4	Start auf der Grundlage von Schritt 3: 1. 128 bis 159 Fälle. 2. 133 bis 166 Fälle. =133 bis 166 (gerundet)	1. Patienten mit HLA-Subtyp HLA-A*02:01 (48,7% der Fälle). 2. Patienten, die für die Anwendung von Tebentafusp in Frage kommen (inklusive inoperable Patienten).
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification.		

Die Informationen hinsichtlich der Bestimmung der Zielpopulation in Tabelle 3-5 basieren auf der Dossier-Bewertung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) unter Bezugnahme auf relevanten Quellen und veröffentlichte wissenschaftliche Daten (Allele Frequency Net Database (AFND), 2023, Amaro

et al., 2017, Bedikian, 2006, Carvajal et al., 2017, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2023, Robert Koch-Institut (RKI), 2023).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Inzidenzdaten

Die Schätzung der Inzidenz für die Zielpopulation wurde im obigen Abschnitt beschrieben. Auf der Grundlage der von 2009 bis 2019 veröffentlichten Daten (Robert Koch-Institut (RKI), 2023) und einer geschätzten Inzidenz der Zielpopulation (HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom) von 133 bis 166 Fällen, sinkt die Inzidenz von 112 bis 140 Fällen im Jahr 2024 auf 96 bis 120 Fälle im Jahr 2028 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz der Zielbevölkerung für Tebentafusp für 2019 bis 2029

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Minimum	133	129	124	120	116	112	108	104	100	96	92
Maximum	166	161	156	151	145	140	135	130	125	120	115

Prävalenzdaten

Das mediane Gesamtüberleben für die Zielpopulation der HLA-*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ist vermutlich nicht vom HLA-Status abhängig, da es keine Hinweise darauf gibt, dass der HLA-Status mit dem Überleben zusammenhängt. Nach der Diagnose eines inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms beträgt das mediane Gesamtüberleben in der Regel weniger als 12 Monate (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019). In der umfassendsten retrospektiven Analyse von 3.454 Patienten mit Melanom, bei denen zwischen 2000 und 2013 Fernmetastasen diagnostiziert wurden, lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit uvealem Melanom bei 13,4 Monaten (Kuk et al., 2016), und das mediane Gesamtüberleben aus der umfangreichsten Metaanalyse betrug etwa 12 Monate (Rantala et al., 2019). In den letzten 40 Jahren hat sich die Überlebensrate beim metastasierten uvealen Melanom nicht verbessert (Gill et al., 2022).

Nach der Zulassung und Markteinführung von Tebentafusp in Deutschland wird erwartet, dass das mediane Gesamtüberleben auf einen Wert nahe des Ergebnisses der Zulassungsstudie von 21,7 Monaten ansteigt (Nathan et al., 2021), so dass die Prävalenz von HLA-*02:01-positiven

erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zunehmen wird. Für die weitere Berechnung wird deshalb ein medianes Gesamtüberleben von 21,7 Monaten unter Tebentafusp angenommen.

Gemäß den Hinweisen zur Berechnung der Prävalenz (COMP/436/01) (European Medicines Agency (EMA), 2019) können Inzidenzdaten (unter der Annahme einer stabilen Inzidenz und Krankheitsdauer) verwendet werden, um die Punktprävalenz (P) aus der Inzidenz (I) und der mittleren oder medianen Dauer (D) zu berechnen, und zwar als:

$$P = I \times D.$$

Auf der Grundlage der Inzidenz (siehe Tabelle 3-4) vor der Zulassung von Tebentafusp und auf Grundlage einer Krankheitsdauer oder eines medianen Gesamtüberlebens von 13,4 Monaten (Kuk et al., 2016), wird die Prävalenz des metastasierten uvealen Melanoms auf 253 bis 316 Fälle geschätzt. Nach Einführung von Tebentafusp und einem medianen Gesamtüberleben von 21,7 Monaten, wird die Prävalenz, der mit Tebentafusp behandelten Zielpopulation, im Jahr 2023 schätzungsweise auf 209 bis 262 Fälle ansteigen, gegenüber 128 bis 160 Fällen für die Zielpopulation, wenn Tebentafusp nicht verfügbar wäre (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz der Zielbevölkerung

	Krankheitsdauer (medianes Gesamtüberleben)			
	Fälle Jahr 2023	Fälle 1,8 Jahre ^a	Fälle 1 Jahr ^b	Fälle 1,1 Jahre ^c
Metastasiertes uveales Melanom (Maximum)	287	517	287	316
Metastasiertes uveales Melanom (Minimum)	230	413	230	253
HLA-A*02:01 (Maximum)	140	252	140	154
HLA-A*02:01 (Minimum)	112	201	112	123
Behandelbar (Maximum)	145	262	145	160
Behandelbar (Minimum)	116	209	116	128

a: Medianes Gesamtüberleben mit Tebentafusp für HLA-A:02:01-positive erwachsene Patienten, nur Nathan et al. (2021); b: Medianes Gesamtüberleben ohne Tebentafusp für alle Patienten, Rantala et al. (2019); c: Kuk et al. (2016).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2023, eigene Darstellung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Tebentafusp (KIMMTRAK)	116 bis 145	102 bis 128
a: Repräsentiert 88,1 % der Zielbevölkerung (siehe unten). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Immunocore Ireland Ltd. (2023a)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die exakten Patientenzahlen, für die eine Anwendung mit Tebentafusp in Frage kommt, waren aus der Datenbank des ZfKD nicht zu entnehmen, da die vom RKI über das ZfKD bereitgestellten Daten nur für die übergeordnete Indikation bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde (ICD-Code C69.-), nicht jedoch für die Indikation uveales Melanom (ICD-Code C69.3) aufgeschlüsselt wurden (Robert Koch-Institut (RKI), 2023). Eine näherungsweise Bestimmung der Patientenpopulation konnte dennoch durch die Anwendung der in Abbildung 3-2 dargestellten Schritte durchgeführt werden. Für die Angaben in Tabelle 3-8 wurden die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Anzahl an Patienten zugrunde gelegt.

Gemäß dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) betrug die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten im Juli 2023 74.306.553 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2023). Die zum Stichtag 31. Dezember 2022 errechnete Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung laut Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamts beträgt 84.358.845 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023). Das Verhältnis der Anzahl von Patienten, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2022 beträgt demnach: $74.306.553/84.358.845 = 88,1 \%$. Für den Zeitraum von 2022 bis 2024 wurde kein Anstieg der Bevölkerung angenommen.

Auswirkung der Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer der Zielpopulation wird voraussichtlich von weniger als 12 Monaten (Khoja et al., 2019, Rantala et al., 2019) ohne Tebentafusp auf 21,7 Monate mit Tebentafusp ansteigen (siehe vorheriger Abschnitt). Bei der Diagnose eines inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms und vor der Behandlung mit Tebentafusp können die Inzidenz und Prävalenz als gleichwertig betrachtet und anhand der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines primären uvealen Melanoms berechnet werden. Daher entspricht die Zahl der in einem Jahr behandelten Patienten in etwa der Inzidenz neu diagnostizierter HLA-A*02:01-positiver erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Ausgehend von 116 bis 145 gesetzlich und privat versicherten Patienten (100 %), die für die Anwendung von Tebentafusp im Jahr 2023 in Deutschland in Frage gekommen sind, entfallen demnach (rund) 102 bis 128 Patienten (88,1 %) in den Bereich der GKV (Immunocore Ireland Ltd., 2023a).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten im Jahr 2023, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tebentafusp (KIMMTRAK)	HLA-A*02:01-positiv erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	102 bis 128
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.			

Es gibt keine relevanten Subgruppen der HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit abweichendem Zusatznutzen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Eine Tebentafusp-Therapie gilt als bevorzugte Behandlung für HLA-A*02:01 Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Tebentafusp wurde am 01. April 2022 zugelassen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a) und die Markteinführung in Deutschland, in Verbindung mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe, ist auf den 01. Mai 2022 datiert (Lauer-Fischer GmbH, 2023).

Tebentafusp ist nach wie vor die einzige speziell für die Zielpopulation zugelassene Therapie und wurde durch die Zulassungsstudie (IMCgp100-202, NCT03070392) unterstützt, die Patienten einschloss, für die der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Für die Zielpopulation, HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, zeigte Tebentafusp eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,51; 95 % KI: 0,37; 0,71) im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) (Nathan et al., 2021). 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), der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil blieb bei Patienten in allen vordefinierten Subgruppen erhalten, einschließlich der wichtigsten prognostischen Faktoren. Der Überlebensvorteil von Tebentafusp wird durch eine reale Studie an Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom in Deutschland bestätigt, die vergleichbare Ansprechraten und ein vergleichbares OS nach der Behandlung mit Tebentafusp wie in Studie IMCgp100-202 zeigte (Tomsitz et al., 2023). Der Überlebensvorteil blieb in allen vordefinierten Untergruppen erhalten.

Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 72,3 % (95 %-KI: 66,2; 77,4), bzw. 59,6 % (95 %-KI: 50,3; 67,7) nach 12 Monaten, 44,8 % (95 %-KI: 38,5; 51,0) bzw. 29,8 % (95 %-KI: 21,9; 38,1) nach 24 Monaten, sowie 27,4 % (95 %-KI: 21,8; 33,2), bzw. 17,8 % (95 %-KI: 11,4; 25,3) nach 36 Monaten (Hassel et al., 2023b).

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wurde für das Jahr 2023 eine Anzahl von 116 bis 145 Patienten mit der Indikation uveales Melanom (ICD-Code C69.3) in Deutschland geschätzt (Robert Koch-Institut (RKI), 2023). Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 durchgeführten Berechnungen ist hinsichtlich der in der GKV versicherten 102 bis 128 Patienten (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2023, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023) auf Grundlage der Nutzenbewertung des G-BA davon auszugehen, dass für diese Patienten, welche für die Anwendung von Tebentafusp in Frage kommen, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht (siehe Tabelle 3-9) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen

verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Leitlinien, offizielle Krebsregister, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik und Verlauf eines metastasierten uvealen Melanoms, die Angaben aus den Fachinformationen der jeweiligen Hersteller und die fachliche Einschätzung von klinischen Experten herangezogen. Die Publikationen wurden in einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche (Stand: 27. November 2023) identifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AABERG, T. M., COVINGTON, K. R., TSAI, T., SHILDKROT, Y., PLASSERAUD, K. M., ALSINA, K. M., OELSCHLAGER, K. M. & MONZON, F. A. 2020. Gene Expression Profiling in Uveal Melanoma: Five-Year Prospective Outcomes and Meta-Analysis. *Ocul Oncol Pathol*, 6, 360-367.
2. ALLELE FREQUENCY NET DATABASE (AFND). 2023. *HLA data sets* [Online]. Available: <http://www.allelefreqencies.net/hla.asp>, http://www.allelefreqencies.net/hla6006a.asp?hla_locus_type=Classical&hla_locus=A&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_samp

- [le_size=&hla_sample_year_pattern=equal&hla_sample_year=&hla_level_pattern=equal&hla_level=&standard=a&hla_show=](#), [Accessed 27.11.2023].
3. AMARO, A., GANGEMI, R., PIAGGIO, F., ANGELINI, G., BARISIONE, G., FERRINI, S. & PFEFFER, U. 2017. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*, 36, 109-140.
 4. AMERICAN CANCER SOCIETY. 2018. *Eye Cancer Stages* [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/eye-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> [Accessed 27.11.2023].
 5. AWMF. 2020. *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3 – Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL* [Online]. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-024OL1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf [Accessed 27.11.2023].
 6. BAILY, C., O'NEILL, V., DUNNE, M., CUNNINGHAM, M., GULLO, G., KENNEDY, S., WALSH, P. M., DEADY, S. & HORGAN, N. 2019. Uveal Melanoma in Ireland. *Ocul Oncol Pathol*, 5, 195-204.
 7. BARKER, C. A. & SALAMA, A. K. 2018. New NCCN Guidelines for Uveal Melanoma and Treatment of Recurrent or Progressive Distant Metastatic Melanoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 16, 646-650.
 8. BARON, E. D., NICOLA, M. & SHIELDS, C. L. 2018. Updated AJCC Classification for Posterior Uveal Melanoma. *Retina Today*, 5, 30-34.
 9. BEDIKIAN, A. Y. 2006. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin*, 46, 151-66.
 10. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2023a. *FACHINFORMATION Ipilimumab - Yervoy® Bearbeitungsstand: 09.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
 11. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2023b. *FACHINFORMATION Nivolumab - Opdivo® Bearbeitungsstand: 08.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
 12. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2023. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Februar 2022, (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1), Stand: 28. Februar 2022* [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2023.pdf [Accessed 27.11.2023].
 13. CARVAJAL, R. D., SCHWARTZ, G. K., TEZEL, T., MARR, B., FRANCIS, J. H. & NATHAN, P. D. 2017. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*, 101, 38-44.
 14. CHUA, V., LAPADULA, D., RANDOLPH, C., BENOVIC, J. L., WEDEGAERTNER, P. B. & APLIN, A. E. 2017. Dysregulated GPCR Signaling and Therapeutic Options in Uveal Melanoma. *Mol Cancer Res*, 15, 501-506.
 15. COLLABORATIVE OCULAR MELANOMA STUDY GROUP (COMS) 2001. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal

- melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*, 119, 670-6.
16. CONWAY, M., GIBLIN, M., CHEREPANOFF, S. & PARTY, C. C. A. M. G. W. 2019. *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Ocular melanoma*. [Online]. Available: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Ocular_melanoma [Accessed 27.11.2023].
 17. DAMATO, B., DUKE, C., COUPLAND, S. E., HISCOTT, P., SMITH, P. A., CAMPBELL, I., DOUGLAS, A. & HOWARD, P. 2007. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*, 114, 1925-31.
 18. DAMATO, B., ELEUTERI, A., TAKTAK, A. F. & COUPLAND, S. E. 2011. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*, 30, 285-95.
 19. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATIK (DIMDI). 2023. *ICD-10-GM Version 2023. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2023. Mit Aktualisierung vom 06.12.2022* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/> [Accessed 27.11.2023].
 20. DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DKFZ). 2023. *Aderhautmelanom: Erste Immuntherapie verfügbar* [Online]. Available: <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2022/fk10-aderhautmelanom-tebentafusp-zulassung.php> [Accessed 27.11.2023].
 21. ECONOMOU, M. A., ALL-ERICSSON, C., BYKOV, V., GIRNITA, L., BARTOLAZZI, A., LARSSON, O. & SEREGARD, S. 2005. Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 4372-5.
 22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2019. *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/points-consider-estimation-reporting-prevalence-condition-orphan-designation_en.pdf [Accessed 27.11.2023].
 23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021c. *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 19-21 January 2021* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-19-21-january-2021_en.pdf [Accessed 27.11.2023].
 24. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 05.10.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.11.2023].
 25. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768_BAnz.pdf [Accessed 27.11.2023].

26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Tebentafusp (D-768)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-822/2022-09-05_Wortprotokoll_Tebentafusp_D-768.pdf [Accessed 27.11.2023].
27. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022c. *Tebentafusp: Beträchtlicher Zusatznutzen für erste spezifische Immuntherapie beim Aderhautmelanom* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/32/> [Accessed 27.11.2023].
28. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-207 Tebentafusp als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes LeukozytenAntigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten.
29. GERARD, C., SHUM, B., NATHAN, P. & TURAJLIC, S. 2023. Immuno-oncology approaches in uveal melanoma: tebentafusp and beyond. *Immuno-oncol Technol*, 19, 100386.
30. GILL, V., HERRSPIEGEL, C., SABAZADE, S., FILI, M., BERGMAN, L., DAMATO, B., SEREGARD, S. & STALHAMMAR, G. 2022. Trends in Uveal Melanoma Presentation and Survival During Five Decades: A Nationwide Survey of 3898 Swedish Patients. *Front Med (Lausanne)*, 9, 926034.
31. HARBOUR, J. W., ONKEN, M. D., ROBERSON, E. D., DUAN, S., CAO, L., WORLEY, L. A., COUNCIL, M. L., MATATALL, K. A., HELMS, C. & BOWCOCK, A. M. 2010. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*, 330, 1410-3.
32. HASSEL, J. C., BERKING, C., FORSCHNER, A., GEBHARDT, C., HEINZERLING, L., MEIER, F., OCHSENREITHER, S., SIVEKE, J., HAUSCHILD, A. & SCHADENDORF, D. 2023a. Practical guidelines for the management of adverse events of the T cell engager bispecific tebentafusp. *Eur J Cancer*, 191, 112986.
33. HASSEL, J. C., PIPERNO-NEUMANN, S., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., SCHLAAK, M., BUTLER, M. O., SULLIVAN, R. J., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., ORLOFF, M., SACCO, J. J., OCHSENREITHER, S., JOSHUA, A. M., GASTAUD, L., CURTI, B., PIULATS, J. M., SALAMA, A. K. S., SHOUSHARI, A. N., DEMIDOV, L., MILHEM, M., CHMIELOWSKI, B., KIM, K. B., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., COLLINS, L., RANADE, K., HOLLAND, C., PFEIFFER, C. & NATHAN, P. 2023b. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*.
34. HEPPT, M. V., AMARAL, T., KAHLER, K. C., HEINZERLING, L., HASSEL, J. C., MEISSNER, M., KREUZBERG, N., LOQUAI, C., REINHARDT, L., UTIKAL, J., DABROWSKI, E., GESIERICH, A., PFOHLER, C., TERHEYDEN, P., THOMS, K. M., ZIMMER, L., EIGENTLER, T. K., KIRCHBERGER, M. C., STEGE, H. M., MEIER, F., SCHLAAK, M. & BERKING, C. 2019. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*, 7, 299.
35. HEPPT, M. V., HEINZERLING, L., KAHLER, K. C., FORSCHNER, A., KIRCHBERGER, M. C., LOQUAI, C., MEISSNER, M., MEIER, F., TERHEYDEN, P., SCHELL, B., HERBST, R., GOPPNER, D., KIECKER, F., RAFESHAMSABADI, D., HAFERKAMP, S., HUBER, M. A., UTIKAL, J., ZIEMER, M., BUMEDER, I., PFEIFFER, C., SCHAD, S. G., SCHMID-TANNWALD, C., TIETZE,

- J. K., EIGENTLER, T. K. & BERKING, C. 2017a. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer*, 82, 56-65.
36. HEPPT, M. V., STEEB, T., SCHLAGER, J. G., ROSUMECK, S., DRESSLER, C., RUZICKA, T., NAST, A. & BERKING, C. 2017b. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 60, 44-52.
37. IMMUNOCORE IRELAND LTD. 2021. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202.
38. IMMUNOCORE IRELAND LTD. 2023a. Berechnung der Patientenpopulation (Excel-Datei).
39. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *Tebentafusp (uveales Melanom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5695/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tebentafusp-D-768.pdf [Accessed 27.11.2023].
40. JAGER, M. J., SHIELDS, C. L., CEBULLA, C. M., ABDEL-RAHMAN, M. H., GROSSNIKLAUS, H. E., STERN, M. H., CARVAJAL, R. D., BELFORT, R. N., JIA, R., SHIELDS, J. A. & DAMATO, B. E. 2020. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 24.
41. JAIN, P., FINGER, P. T., DAMATO, B., COUPLAND, S. E., HEIMANN, H., KENAWY, N., BROUWER, N. J., MARINKOVIC, M., VAN DUINEN, S. G. & CAUJOLLE, J. P. 2019. Multicenter, international assessment of the eighth edition of the American Joint Committee on cancer cancer staging manual for conjunctival melanoma. *JAMA ophthalmology*, 137, 905-911.
42. JINDAL, V. 2018. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma. *Chin Clin Oncol*, 7, 8.
43. KALIKI, S. & SHIELDS, C. L. 2017. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*, 31, 241-257.
44. 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.
45. KOLANDJIAN, N. A., WEI, C., PATEL, S. P., RICHARD, J. L., DETT, T., PAPADOPOULOS, N. E. & BEDIKIAN, A. Y. 2013. Delayed systemic recurrence of uveal melanoma. *Am J Clin Oncol*, 36, 443-9.
46. KOOPMANS, A. E., VERDIJK, R. M., BROUWER, R. W., VAN DEN BOSCH, T. P., VAN DEN BERG, M. M., VAARWATER, J., KOCKX, C. E., PARIDAENS, D., NAUS, N. C., NELLIST, M., VAN, I. W. F., KILIC, E. & DE KLEIN, A. 2014. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol*, 27, 1321-30.
47. KRANTZ, B. A., DAVE, N., KOMATSUBARA, K. M., MARR, B. P. & CARVAJAL, R. D. 2017. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*, 11, 279-289.

48. KUJALA, E., MAKITIE, T. & KIVELA, T. 2003. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, 4651-9.
49. KUK, D., SHOUSHARI, A. N., BARKER, C. A., PANAGEAS, K. S., MUNHOZ, R. R., MOMTAZ, P., ARIYAN, C. E., BRADY, M. S., COIT, D. G., BOGATCH, K., CALLAHAN, M. K., WOLCHOK, J. D., CARVAJAL, R. D. & POSTOW, M. A. 2016. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *Oncologist*, 21, 848-54.
50. LAUER-FISCHER GMBH. 2023. *Lauertaxe, CGM Lauer* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
51. LIPOMED GMBH. 2022. *FACHINFORMATION Dacarbazin - Lipomed® Bearbeitungsstand: 06.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
52. MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH. 2022. *FACHINFORMATION Lomustin - Cecenu® Bearbeitungsstand: 08.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
53. MERCK SHARP & DOHME B. V. 2023. *FACHINFORMATION Pembrolizumab - Keytruda® Bearbeitungsstand: 10.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
54. NAJJAR, Y. G., NAVRAZHINA, K., DING, F., BHATIA, R., TSAI, K., ABBATE, K., DURDEN, B., EROGLU, Z., BHATIA, S., PARK, S., CHOWDHARY, A., CHANDRA, S., KENNEDY, J., PUZANOV, I., ERNSTOFF, M., VACHHANI, P., DRABICK, J., SINGH, A., XU, T., YANG, J., CARVAJAL, R., MANSON, D., KIRKWOOD, J. M., COHEN, J., SULLIVAN, R., JOHNSON, D., FUNCHAIN, P. & SHOUSHARI, A. 2020. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*, 8.
55. NATHAN, P., COHEN, V., COUPLAND, S., CURTIS, K., DAMATO, B., EVANS, J., FENWICK, S., KIRKPATRICK, L., LI, O., MARSHALL, E., MCGUIRK, K., OTTENSMEIER, C., PEARCE, N., SALVI, S., STEDMAN, B., SZLOSAREK, P., TURNBULL, N. & UNITED KINGDOM UVEAL MELANOMA GUIDELINE DEVELOPMENT WORKING, G. 2015. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer*, 51, 2404-12.
56. 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., SHOUSHARI, 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.
57. PANDIANI, C., BERANGER, G. E., LECLERC, J., BALLOTTI, R. & BERTOLOTTI, C. 2017. Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. *Genes Dev*, 31, 724-743.

58. PETZOLD, A., STEEB, T., WESSELY, A., KOCH, E. A. T., VERA, J., BERKING, C. & HEPPT, M. V. 2023. Is tebentafusp superior to combined immune checkpoint blockade and other systemic treatments in metastatic uveal melanoma? A comparative efficacy analysis with population adjustment. *Cancer Treat Rev*, 115, 102543.
59. PLASSERAUD, K. M., COOK, R. W., TSAI, T., SHILDKROT, Y., MIDDLEBROOK, B., MAETZOLD, D., WILKINSON, J., STONE, J., JOHNSON, C., OELSCHLAGER, K. & AABERG, T. M. 2016. Clinical Performance and Management Outcomes with the DecisionDx-UM Gene Expression Profile Test in a Prospective Multicenter Study. *Journal of Oncology*, 2016, 5325762.
60. 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.
61. RANTALA, E. S., HERNBERG, M. M., PIPERNO-NEUMANN, S., GROSSNIKLAUS, H. E. & KIVELA, T. T. 2022. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res*, 90, 101041.
62. ROBERT KOCH-INSTITUT (RKI). 2023. *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]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html [Accessed 27.11.2023].
63. RODRIGUES, M., DE KONING, L., COUPLAND, S. E., JOCHEMSEN, A. G., MARAIS, R., STERN, M.-H., VALENTE, A., BARNHILL, R., CASSOUX, N., EVANS, A., GALLOWAY, I., JAGER, M. J., KAPITEIJN, E., ROMANOWSKA-DIXON, B., RYLL, B., ROMAN-ROMAN, S., PIPERNO-NEUMANN, S. & CONSORTIUM, T. U. C. 2019. So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. *Cancers*, 11, 1032.
64. SALAUN, H., DE KONING, L., SAINT-GHISLAIN, M., SERVOIS, V., RAMTOHUL, T., GARCIA, A., MATET, A., CASSOUX, N., MARIANI, P., PIPERNO-NEUMANN, S. & RODRIGUES, M. 2022. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncoimmunology*, 11, 2116845.
65. SETH, R., AGARWALA, S. S., MESSERSMITH, H., ALLURI, K. C., ASCIERTO, P. A., ATKINS, M. B., BOLLIN, K., CHACON, M., DAVIS, N., FARIES, M. B., FUNCHAIN, P., GOLD, J. S., GUILD, S., GYORKI, D. E., KAUR, V., KHUSHALANI, N. I., KIRKWOOD, J. M., MCQUADE, J. L., MEYERS, M. O., PROVENZANO, A., ROBERT, C., SANTINAMI, M., SEHDEV, A., SONDAK, V. K., SPURRIER, G., SWAMI, U., TRUONG, T.-G., TSAI, K. K., AKKOOI, A. V. & WEBER, J. 2023. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 41, 4794-4820.
66. SHIELDS, C. L., FURUTA, M., THANGAPPAN, A., NAGORI, S., MASHAYEKHI, A., LALLY, D. R., KELLY, C. C., RUDICH, D. S., NAGORI, A. V., WAKADE, O. A., MEHTA, S., FORTE, L., LONG, A., DELLACAVA, E. F., KAPLAN, B. & SHIELDS, J. A. 2009. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*, 127, 989-98.
67. SHOUSHARI, A. N. & CARVAJAL, R. D. 2014. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Research*, 24, 525-534.

68. SILVA-RODRÍGUEZ, P., FERNÁNDEZ-DÍAZ, D., BANDE, M., PARDO, M., LOIDI, L. & BLANCO-TEIJEIRO, M. J. 2022. GNAQ and GNA11 Genes: A Comprehensive Review on Oncogenesis, Prognosis and Therapeutic Opportunities in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*, 14.
69. SINGH, M., DURAIRAJ, P. & YEUNG, J. 2018. Uveal Melanoma: A Review of the Literature. *Oncology and Therapy*, 6, 87-104.
70. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2023. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Stichtag 31.12.2022 (Code: 12411-0001)* [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1692675525272#abreadcrumb> [Accessed 27.11.2023].
71. STEEB, T., HAYANI, K. M., FORSTER, P., LIEGL, R., TOUSSAINT, F., SCHLAAK, M., BERKING, C. & HEPPT, M. V. 2020. Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematically identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument. *J Cancer Res Clin Oncol*, 146, 1079-1088.
72. STEEB, T., WESSELY, A., ALTER, M., BAYERL, C., BENDER, A., BRUNING, G., DABROWSKI, E., DEBUS, D., DEVEREUX, N., DIPPEL, E., DREXLER, K., DUCKER, P., DUMMER, R., EMMERT, S., ELSNER, P., ENK, A., GEBHARDT, C., GESIERICH, A., GOEBELER, M., GOERDT, S., GOETZE, S., GUTZMER, R., HAFERKAMP, S., HANSEL, G., HASSEL, J. C., HEINZERLING, L., KAHLER, K. C., KAUME, K. M., KRAPF, W., KREUZBERG, N., LEHMANN, P., LIVINGSTONE, E., LOFFLER, H., LOQUAI, C., MAUCH, C., MANGANA, J., MEIER, F., MEISSNER, M., MORITZ, R. K. C., MAUL, L. V., MULLER, V., MOHR, P., NAVARINI, A., VAN NGUYEN, A., PFEIFFER, C., PFOHLER, C., POSCH, C., RICHTIG, E., ROMPEL, R., SACHSE, M. M., SAUDER, S., SCHADENDORF, D., SCHATTON, K., SCHULZE, H. J., SCHULTZ, E., SCHILLING, B., SCHMUTH, M., SIMON, J. C., STREIT, M., TERHEYDEN, P., THIEM, A., TUTING, T., WELZEL, J., WEYANDT, G., WESSELMANN, U., WOLLINA, U., ZIEMER, M., ZIMMER, L., ZUTT, M., BERKING, C., SCHLAAK, M., HEPPT, M. V. & GERMAN DERMATOLOGIC COOPERATIVE ONCOLOGY, G. 2021. Patterns of care and follow-up care of patients with uveal melanoma in German-speaking countries: a multinational survey of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *J Cancer Res Clin Oncol*, 147, 1763-1771.
73. SWAIKA, A., CROZIER, J. A. & JOSEPH, R. W. 2014. Vemurafenib: an evidence-based review of its clinical utility in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*, 8, 775-87.
74. SZALAI, E., WELLS, J. R., WARD, L. & GROSSNIKLAUS, H. E. 2018. Uveal Melanoma Nuclear BRCA1-Associated Protein-1 Immunoreactivity Is an Indicator of Metastasis. *Ophthalmology*, 125, 203-209.
75. TOMSITZ, D., RUF, T., HEPPT, M., STAEGER, R., RAMELYTE, E., DUMMER, R., GARZAROLLI, M., MEIER, F., MEIER, E., RICHLI, H., GROMKE, T., SIVEKE, J. T., FRANKLIN, C., KLESPE, K. C., MAUCH, C., KILIAN, T., SEEGRABER, M., SCHILLING, B., FRENCH, L. E., BERKING, C. & HEINZERLING, L. 2023. Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study. *Cancers (Basel)*, 15.
76. TRINH, V. A., DAVIS, J. E., ANDERSON, J. E. & KIM, K. B. 2014. Dabrafenib therapy for advanced melanoma. *Ann Pharmacother*, 48, 519-29.

77. VAN DER KOOIJ, M. K., SPEETJENS, F. M., VAN DER BURG, S. H. & KAPITEIJN, E. 2019. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers*, 11, 845.
78. VIRGILI, G., GATTA, G., CICCOLALLO, L., CAPOCACCIA, R., BIGGERI, A., CROCETTI, E., LUTZ, J. M., PACI, E. & GROUP, E. W. 2007. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*, 114, 2309-15.
79. WEIS, E., SALOPEK, T. G., MCKINNON, J. G., LAROCQUE, M. P., TEMPLE-OBERLE, C., CHENG, T., MCWHAE, J., SLOBODA, R. & SHEA-BUDGELL, M. 2016. Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline. *Curr Oncol*, 23, e57-64.
80. YANG, J., MANSON, D. K., MARR, B. P. & CARVAJAL, R. D. 2018a. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol*, 10, 1758834018757175.
81. YANG, Z., YAO, H., FEI, F., LI, Y., QU, J., LI, C. & ZHANG, S. 2018b. Generation of erythroid cells from polyploid giant cancer cells: re-thinking about tumor blood supply. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144, 617-627.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp (KIMMTRAK) <i>Behandlungsdauer laut Median</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020) Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) <i>Behandlungsdauer laut Mittelwert</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020) Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) <i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i>	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 20 Wochen	23 Die ersten 3 Gaben* werden im Krankenhaus verabreicht	1 bis 2 2 für die ersten 3 Gaben 1 für die folgenden Gaben
		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 22 Wochen	25 Die ersten 3 Gaben* werden im Krankenhaus verabreicht	1 bis 2 2 für die ersten 3 Gaben 1 für die folgenden Gaben
		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 28 Wochen	31 Die ersten 3 Gaben* werden im Krankenhaus verabreicht	1 bis 2 2 für die ersten 3 Gaben 1 für die folgenden Gaben
		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 43 Wochen	46 Die ersten 3 Gaben* werden im Krankenhaus verabreicht	1 bis 2 2 für die ersten 3 Gaben 1 für die folgenden Gaben
		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 49 Wochen	52 Die ersten 3 Gaben* werden im Krankenhaus verabreicht	1 bis 2 2 für die ersten 3 Gaben 1 für die folgenden Gaben

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)				
Pembrolizumab (Monotherapie)	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
		oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1
Nivolumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1
		oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1
Ipilimumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)				
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	1
		1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	1
		1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	20	1
		oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	10	1
Dacarbazin (Monotherapie)	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	5 x pro 21-Tage-Zyklus	17	5
		oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1
<p>*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren. HLA: Humanes Leukozyten-Antigen. Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Behandlungstage für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-10 basieren auf der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). Die 3-Jahres-Analyse wurde zwar nicht im Voraus festgelegt, stellt aber die längste Nachbeobachtungszeit für die Berechnung der durchschnittlichen Dauer der Behandlung mit Tebentafusp dar. Da in der Fachinformation keine Höchstdauer für die Behandlung mit Tebentafusp angegeben ist, wurde die Dauer von 52 Wochen als Richtwert für die Höchstdauer in Übereinstimmung mit der Dossierbewertung (G22-15) des IQWiG verwendet (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2023).

Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Angaben zum Behandlungsmodus von Tebentafusp

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-10 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Tebentafusp ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung vorgesehen. Die empfohlene Dosis Tebentafusp beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Eine 0,5-ml-Durchstechflasche enthält 100 Mikrogramm (μg) Tebentafusp, entsprechend einer Konzentration von 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ vor der Verdünnung. (European Medicines Agency (EMA), 2023)

Die Informationen über den Behandlungsmodus von Tebentafusp basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels. Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms (engl. *cytokine release syndrome*, 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. Sobald eine Dosis von 68 μg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit Tebentafusp 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. Laut den Angaben in der Fachinformation sollte die Behandlung mit Tebentafusp fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt. (European Medicines Agency (EMA), 2023)

Behandlungsdauer laut Median

Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt (Immunocore Ireland Ltd., 2021).

- Primäranalyse (Oktober 2020): Zur Berechnung der Behandlungstage wurde von einer medianen Behandlungszeit von 163 Tagen ausgegangen, was einer medianen Behandlungsdauer von 23 Wochen und 23 Applikationen entspricht.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Zur Berechnung der Behandlungstage wurde von einer medianen Behandlungszeit von 175 Tagen ausgegangen, was einer medianen Behandlungsdauer von 25 Wochen und 25 Applikationen entspricht.

Behandlungsdauer laut Mittelwert

Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt (Immunocore Ireland Ltd., 2021).

- Primäranalyse (Oktober 2020): Zur Berechnung der Behandlungstage wurde von einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 220 Tagen ausgegangen, was einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 31 Wochen und 31 Applikationen entspricht.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Zur Berechnung der Behandlungstage wurde von einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 324 Tagen ausgegangen, was einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 46 Wochen und 46 Applikationen entspricht.

Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt (Immunocore Ireland Ltd., 2021).

- Hochrechnung auf 1 Jahr: In Anlehnung an die ursprünglichen Nutzenbewertung zu Tebentafusp des IQWiG liegt eine Behandlungsdauer von (gerundet) 52 Wochen vor, was 52 Applikationen entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Empfehlungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms sollte Pembrolizumab bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 8 oder 17 Zyklen pro Jahr angenommen. (Merck Sharp & Dohme B. V., 2023)

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab

Nivolumab ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Die empfohlene Dosis Nivolumab beträgt 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Informationen dazu sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Behandlung mit Nivolumab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist). Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale

Behandlungsdauer mit Nivolumab 12 Monate. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 13 oder 26 Zyklen angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b)

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab

Ipilimumab ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime für Ipilimumab bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, ein Behandlungsabbruch oder die Einleitung einer alternativen Therapie erforderlich sein. Informationen dazu sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiterwachsen. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 4 Zyklen angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a)

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Ipilimumab und Nivolumab sind Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, ein Behandlungsabbruch oder die Einleitung einer alternativen Therapie erforderlich sein. Informationen dazu sind der Fachinformation zu entnehmen. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sollte fortgesetzt werden, solange der klinische Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist). Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von jeweils 4 Zyklen Ipilimumab und Nivolumab, gefolgt von 10 oder 20 Zyklen Nivolumab angenommen. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b)

Angaben zum Behandlungsmodus von Dacarbazin

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Dacarbazin als Monotherapie in Dosen von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen zu geben. Alternativ können 850 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden. Dacarbazin ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Eine maximale Anzahl von Zyklen wird nicht angegeben. Bei metastasiertem, malignem Melanom ist die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig. Daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr angenommen. (Lipomed GmbH, 2022)

Angaben zum Behandlungsmodus von Lomustin

Lomustin wird in der Kombinationstherapie eingesetzt (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2022). Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch in der Fachinformation nicht benannt. Daher wird Lomustin für die Darstellung der Behandlung sowie die Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tebentafusp (KIMMTRAK) <i>Behandlungstage laut Median</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA- A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 20 Wochen	23
Angaben laut 3-Jahres- Analyse (Juni 2023)		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 22 Wochen	25
<i>Behandlungstage laut Mittelwert</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 28 Wochen	31
Angaben laut 3-Jahres- Analyse (Juni 2023)		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 43 Wochen	46
<i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i>		1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 49 Wochen	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)			
Pembrolizumab (Monotherapie)	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
		oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	8
Nivolumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht- resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26
		oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus	13
Ipilimumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4
		1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4
Nivolumab (Folgebehandlung)		1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	20
		oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach der letzten Dosis der Erstbehandlung)	10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)			
Dacarbazin (Monotherapie)	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	5 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus	85 17
<p>HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Tebentafusp in Tabelle 3-11 basieren auf der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp (KIMMTRAK) <i>Verbrauch laut Median</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	23	Dosierung: 23 x 100 µg	Wahrer Verbrauch: 2.300 µg 23 Durchstechflaschen à 100 µg
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)		25	Dosierung: 25 x 100 µg	Wahrer Verbrauch: 2.500 µg 25 Durchstechflaschen à 100 µg
<i>Verbrauch laut Mittelwert</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)		31	Dosierung: 31 x 100 µg	Wahrer Verbrauch: 3.100 µg 31 Durchstechflaschen à 100 µg
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)		46	Dosierung: 46 x 100 µg	Wahrer Verbrauch: 4.600 µg 46 Durchstechflaschen à 100 µg
<i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i>		52	Dosierung: 52 x 100 µg	Wahrer Verbrauch: 5.200 µg 52 Durchstechflaschen à 100 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)				
Pembrolizumab (Monotherapie)	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	17 oder 8	Dosierung: 200 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 100 mg Dosierung: 400 mg Wahrer Verbrauch: 4 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 3.400 mg 34 Durchstechflaschen à 100 mg Wahrer Verbrauch: 3.200 mg 32 Durchstechflaschen à 100 mg
Nivolumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	26 oder 13	Dosierung: 240 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 40 mg 2 x 100 mg Dosierung: 480 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 40 mg 4 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 6.240 mg 26 Durchstechflaschen à 40 mg 52 Durchstechflaschen à 100 mg Wahrer Verbrauch: 6.240 mg 26 Durchstechflaschen à 40 mg 52 Durchstechflaschen à 100 mg
Ipilimumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	4	Dosierung: 3 mg/kg Körpergewicht = 231 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 50 mg 1 x 200 mg	Wahrer Verbrauch: 924 mg 4 Durchstechflaschen à 50 mg 4 Durchstechflaschen à 200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)				
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	4	Dosierung: 3 mg/kg Körpergewicht = 231 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 50 mg 1 x 200 mg	Wahrer Verbrauch: 924 mg 4 Durchstechflaschen à 50 mg 4 Durchstechflaschen à 200 mg
		4	Dosierung: 1 mg/kg Körpergewicht = 77 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 40 mg	Wahrer Verbrauch: 308 mg 8 Durchstechflaschen à 40 mg
		20	Dosierung: 240 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 40 mg 2 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 4.800 mg 20 Durchstechflaschen à 40 mg 40 Durchstechflaschen à 100 mg
		oder 10	Dosierung: 480 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 40 mg 4 x 100 mg	Wahrer Verbrauch: 4.800 mg 20 Durchstechflaschen à 40 mg 40 Durchstechflaschen à 100 mg
Dacarbazin (Monotherapie)	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	85	Dosierung: 200 bis 250 mg/m ² = 380 bis 475 mg Wahrer Verbrauch: 2 x 200 mg bis 1 x 500 mg	Wahrer Verbrauch: 32.300 bis 40.375 mg 170 Durchstechflaschen à 200 mg bis 85 Durchstechflaschen à 500 mg
		oder 17	Dosierung: 850 mg/m ² = 1.615 mg Wahrer Verbrauch: 1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1.000 mg	Wahrer Verbrauch: 27.455 mg 17 Durchstechflaschen à 200 mg 17 Durchstechflaschen à 500 mg 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg
HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; St.: Stück.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels in Tabelle 3-12 basieren auf der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,90 m².

Angaben zum Verbrauch von Tebentafusp

Eine 100-µg-Flasche Tebentafusp zum einmaligen Gebrauch wird auf folgende Weise verabreicht (European Medicines Agency (EMA), 2023):

- 20 µg an Tag 1.
- 30 µg an Tag 8.
- 68 µg an Tag 15.
- Danach einmal wöchentlich 68 µg.
- Die Behandlung kann fortgesetzt werden, wenn ein klinischer Nutzen besteht und keine unzumutbare Toxizität auftritt.

Verbrauch laut Median

Die Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.3.1, Tabelle 3-11) umfasst im Median 163 Tage (23 Wochen) auf Basis der Primäranalyse (Oktober 2020) und auf Basis der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) im Median 175 Tage (25 Wochen). In Woche 1 werden 20 µg, in Woche 2 werden 30 µg und in Woche 3 werden 68 µg verabreicht. Ab der vierten bis zur dreiundzwanzigsten bzw. fünfundzwanzigsten Woche werden jeweils 68 µg verabreicht.

- Primäranalyse (Oktober 2020): Dies ergibt in Summe pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 2.300 µg (23 Durchstechflaschen à 100 µg) (siehe Tabelle 3-12).
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Dies ergibt in Summe pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 2.500 µg (25 Durchstechflaschen à 100 µg) (siehe Tabelle 3-12).

Verbrauch laut Mittelwert

Die Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.3.1, Tabelle 3-11) umfasst im Durchschnitt 220 Tage (31 Wochen) auf Basis der Primäranalyse (Oktober 2020) und auf Basis der 3-Jahres-Analyse

(Juni 2023) im Durchschnitt 324 Tage (46 Wochen). In Woche 1 werden 20 µg, in Woche 2 werden 30 µg und in Woche 3 werden 68 µg verabreicht. Ab der vierten bis zur einunddreißigsten bzw. sechsvierzigsten Woche werden jeweils 68 µg verabreicht.

- Primäranalyse (Oktober 2020): Dies ergibt in Summe pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 3.100 µg (31 Durchstechflaschen à 100 µg) (siehe Tabelle 3-12).
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Dies ergibt in Summe pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 4.600 µg (46 Durchstechflaschen à 100 µg) (siehe Tabelle 3-12).

Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.3.1, Tabelle 3-11) umfasst auf 1 Jahr hochgerechnet (gerundet) 52 Wochen. In Woche 1 werden 20 µg, in Woche 2 werden 30 µg und in Woche 3 werden 68 µg verabreicht. Ab der vierten bis zur zweiundfünfzigsten Woche werden jeweils 68 µg verabreicht.

- Hochrechnung auf 1 Jahr: Dies ergibt in Summe pro Behandlungsjahr einen Verbrauch von 5.200 µg (52 Durchstechflaschen à 100 µg) (siehe Tabelle 3-12).

Angaben zum Verbrauch von Pembrolizumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 entnommen werden. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei der Gabe von 200 mg alle 3 Wochen eine Summe von 3.400 mg, was einer Menge von 34 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht und bei der Gabe von 400 mg alle 6 Wochen eine Summe von 3.200 mg, was einer Menge von 32 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht (siehe Tabelle 3-12). (Merck Sharp & Dohme B. V., 2023)

Angaben zum Verbrauch von Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 entnommen werden. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei beiden Behandlungsmodi jeweils ein Verbrauch von 6.240 mg. Dies entspricht einer Menge von 26 Durchstechflaschen à 40 mg und 52 Durchstechflaschen à 100 mg (siehe Tabelle 3-12). (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b)

Angaben zum Verbrauch von Ipilimumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 entnommen werden. Es ergibt sich ein Verbrauch von 231 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich ein Verbrauch von 924 mg. Dies entspricht einer Menge von 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg (siehe Tabelle 3-12). (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a)

Angaben zum Verbrauch von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 entnommen werden. In Summe ergibt sich ein Verbrauch von 231 mg Ipilimumab und ein Verbrauch von 77 mg Nivolumab pro Behandlungsjahr. Anschließend folgt eine zweite Phase (Folgebehandlung), in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird. In der Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden.

Für die Erstbehandlung liegt der Jahresverbrauch von Ipilimumab bei 924 mg, dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg und der Jahresverbrauch von Nivolumab bei 308 mg, dies entspricht 8 Durchstechflaschen à 40 mg. Für die Folgebehandlung, in welcher Nivolumab als Monotherapie vergeben wird, liegt der Jahresverbrauch bei beiden Behandlungsalternativen bei 4.800 mg, dies entspricht einer Menge von jeweils 20 Durchstechflaschen à 40 mg und 40 Durchstechflaschen à 100 mg (siehe Tabelle 3-12). (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b)

Angaben zum Verbrauch von Dacarbazin

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 entnommen werden. In Summe ergibt sich bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² ein Verbrauch von 380 bis 475 mg pro Gabe und bei einer Dosierung von 850 mg/m² 1.615 mg pro Gabe. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 200 bis 250 mg/m² ein Verbrauch von 32.300 bis 40.375 mg. Dies entspricht 170 Durchstechflaschen à 200 mg bis 85 Durchstechflaschen à 500 mg. Pro Behandlungsjahr ergibt sich bei einer Dosierung von 850 mg/m² ein Verbrauch von 27.455 mg. Dies entspricht einer Menge von 17 Durchstechflaschen à 200 mg, 17 Durchstechflaschen à 500 mg und 17 Durchstechflaschen à 1.000 mg (siehe Tabelle 3-12). (Lipomed GmbH, 2022)

Der durchschnittliche Verbrauch von Dacarbazin wird nach der Körperoberfläche patientenindividuell in Anlehnung an die Formel von Dubois und Dubois [Körpergewicht (in kg)^{0,425} x Körpergröße (in cm)^{0,725} x 0,007184] berechnet (Du Bois und Du Bois, 1989).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Zu bewertendes Arzneimittel		
<p>Tebentafusp (KIMMTRAK)</p> <p><i>Kosten laut Median</i></p> <p>Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)</p> <p>Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)</p> <p><i>Kosten laut Mittelwert</i></p> <p>Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)</p> <p>Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)</p> <p><i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i></p>	<p>Stationär, erste 3 Gaben¹: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 10.000 €^a</p> <p>Ambulant, folgende 20 Gaben: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 12.314,66 €^b</p> <p>Stationär, erste 3 Gaben¹: PZN 1792878 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 10.000 €^a</p> <p>Ambulant, folgende 22 Gaben: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 12.314,66 €^b</p> <p>Stationär, erste 3 Gaben¹: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 10.000 €^a</p> <p>Ambulant, folgende 28 Gaben: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 12.314,66 €^b</p> <p>Stationär, erste 3 Gaben¹: PZN 1792878 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 10.000 €^a</p> <p>Ambulant, folgende 43 Gaben: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 12.314,66 €^b</p> <p>Stationär, erste 3 Gaben¹: PZN 1792878 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 10.000 €^a</p> <p>Ambulant, folgende 49 Gaben: PZN 17928781 Tebentafusp (KIMMTRAK) (IMCgp100) 100 µg/0,5ml Konzentrat (1 St.): 12.314,66 €^b</p>	<p>11.900,00 € (inkl. 19 % MwSt.)</p> <p>11.112,66 €^c [2 €^d; 1.200,00 €^e]</p> <p>11.900,00 € (inkl. 19 % MwSt.)</p> <p>11.112,66 €^c [2 €^d; 1.200,00 €^e]</p> <p>11.900,00 € (inkl. 19 % MwSt.)</p> <p>11.112,66 €^c [2 €^d; 1.200,00 €^e]</p> <p>11.900,00 € (inkl. 19 % MwSt.)</p> <p>11.112,66 €^c [2 €^d; 1.200,00 €^e]</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)		
Pembrolizumab (Monotherapie) 17 Anwendungen	PZN 10749897 KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat 100mg/4ml: 2.974,82 € ^b	2.687,22 ^c € [2 € ^d ; 285,60 € ^e]
Pembrolizumab (Monotherapie) 8 Anwendungen	PZN 10749897 KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat 100mg/4ml: 2.974,82 € ^b	2.687,22 ^c € [2 € ^d ; 285,60 € ^e]
Nivolumab (Monotherapie) 26 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,40 € ^b PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,52 € ^b	472,80 ^c € [2 € ^d ; 48,60 € ^e] 1.168,01 ^c € [2 € ^d ; 121,51 € ^e]
Nivolumab (Monotherapie) 13 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,40 € ^b PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,52 € ^b	472,80 ^c € [2 € ^d ; 48,60 € ^e] 1.168,01 ^c € [2 € ^d ; 121,51 € ^e]
Ipilimumab (Monotherapie)	PZN 08869134 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (10 ml): 3.489,23 € ^b PZN 08869140 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (40 ml): 13.783,97 € ^b	3.151,27 ^c € [2 € ^d ; 335,96 € ^e] 12.438,12 ^c € [2 € ^d ; 1343,85 € ^e]
Ipilimumab	PZN 08869134 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (10 ml): 3.489,23 € ^b PZN 08869140 YERVOY 5 mg/ml Konzentrat (40 ml): 13.783,97 € ^b	3.151,27 ^c € [2 € ^d ; 335,96 € ^e] 12.438,12 ^c € [2 € ^d ; 1343,85 € ^e]
in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung)	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,40 € ^b	472,80 ^c € [2 € ^d ; 48,60 € ^e]
Nivolumab (Folgebehandlung) 20 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,40 € ^b PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,52 € ^b	472,80 ^c € [2 € ^d ; 48,60 € ^e] 1.168,01 ^c € [2 € ^d ; 121,51 € ^e]
Nivolumab (Folgebehandlung) 10 Anwendungen	PZN 11024601 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (4 ml): 523,40 € ^b PZN 11024618 OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat (10 ml): 1.291,52 € ^b	472,80 ^c € [2 € ^d ; 48,60 € ^e] 1.168,01 ^c € [2 € ^d ; 121,51 € ^e]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)		
Dacarbazin (Monotherapie) 85 Anwendungen	PZN 06809949 DACARBAZIN Lipomed 200 mg Pulver (10 St.): 348,37 € ^b	303,71 ^c € [2 € ^d ; 42,66 € ^e]
	PZN 13058389 DACARBAZIN Lipomed 500 mg Pulver (1 St.): 95,58 € ^b	82,91 ^c € [2 € ^d ; 10,67 € ^e]
Dacarbazin (Monotherapie) 17 Anwendungen	PZN 06809949 DACARBAZIN Lipomed 200 mg Pulver (10 St.): 348,37 € ^b	303,71 ^c € [2 € ^d ; 42,66 € ^e]
	PZN 13058389 DACARBAZIN Lipomed 500 mg Pulver (1 St.): 95,58 € ^b	82,91 ^c € [2 € ^d ; 10,67 € ^e]
	PZN 13058403 DACARBAZIN Lipomed 1000 mg Pulver (1 St.): 179,86 € ^b	156,53 ^c € [2 € ^d ; 21,33 € ^e]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MwSt.: Mehrwertsteuer; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St.: Stück. 1: Stationäre Gaben werden von der GKV in der Form eines Zusatzentgelt erstattet (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) -Status 1, laufende NUB-Nummer 150). a: Angegeben ist der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ohne MwSt.) für die jeweilige Packung; b: Angegeben ist der Apothekenverkaufspreis für die jeweilige Packung (gekennzeichnet durch die Pharmazentralnummer); c: Angegeben sind die tatsächlichen Ausgaben für die GKV (Apothekenverkaufspreis abzüglich Apothekenrabatt und Herstellerabschlag); d: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch, fünftes Buch (SGB V); e: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-13 zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online (Datenstand 15. November 2023) entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2023).

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) beinhalten den Apothekenrabatt (AR) nach § 130 SGB V in Höhe von 2 € und den Herstellerabschlag (HA) in Höhe von 12 % nach § 130a Abs. 1 SGB V.

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-13 wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Angaben zu den Kosten von Tebentafusp

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Des Weiteren gilt (siehe Tabelle 3-13):

Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden (European Medicines Agency (EMA), 2023). Tebentafusp erhielt im Jahr 2023 den Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) -Status 1 (laufende NUB-Nummer 150) (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2023). Stationäre Gaben werden von der GKV in der Form eines Zusatzentgelt erstattet. Es ergeben sich für die stationären und die ambulanten Verabreichungen unterschiedliche zu berücksichtigende Kosten.

Stationäre Verabreichung (erste 3 Gaben)

- Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für Tebentafusp (KIMMTRAK) 100 Mikrogramm/0,5 ml, 1 Stück (PZN 17928781) beträgt 10.000,00 €. Zu diesem ApU wird die MwSt. von 19 % (1.900,00 €) hinzuaddiert. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 11.900,00 €.

Ambulante Verabreichung (ab Woche 4)

- Der AVP für Tebentafusp (KIMMTRAK) 100 Mikrogramm/0,5 ml, 1 Stück (PZN 17928781) beträgt 12.314,66 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 1.200,00 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 11.112,66 €.

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Des Weiteren gilt (siehe Tabelle 3-13):

Dosierung 1 (17 Anwendungen)

- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 2.974,82 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 285,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.687,22 €.

Dosierung 2 (8 Anwendungen)

- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 2.974,82 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 285,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.687,22 €.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Des Weiteren gilt (siehe Tabelle 3-13):

Dosierung 1 (26 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.

Dosierung 2 (13 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Des Weiteren gilt (siehe Tabelle 3-13):

- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,23 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 335,96 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.151,27 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,97 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 1343,85 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.438,12 €.

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Des Weiteren gilt (siehe Tabelle 3-13):

Erstbehandlung (4 Anwendungen)

- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,23 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 335,96 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.151,27 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,97 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 1343,85 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.438,12 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.

Folgebehandlung (20 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.

Folgebehandlung (10 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.

Angaben zu den Kosten von Dacarbazin

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Des Weiteren gilt (siehe Tabelle 3-13):

Dosierung 1 (85 Anwendungen)

- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 06809949) beträgt 348,37 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 42,66 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 303,71 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 13058389) beträgt 95,58 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 10,67 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 82,91€.

Dosierung 2 (17 Anwendungen)

- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 06809949) beträgt 348,37 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 42,66 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 303,71 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 13058389) beträgt 95,58 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 10,67 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 82,91€.

- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 13058403) beträgt 179,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 21,33 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 156,53 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp (KIMMTRAK) <i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen laut Median</i> Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben	3 x (je 24 h)	3 x (je 24h)
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation	20 x	20 x
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)		Gabe von Tebentafusp	20 x	20 x
		Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten 3 Gaben, 60 Minuten nach Gabe in den ersten 3 Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Gaben	100 x	100 x
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben	3 x (je 24 h)	3 x (je 24h)
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation	22 x	22 x
		Gabe von Tebentafusp	22 x	22 x
		Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten 3 Gaben, 60 Minuten nach Gabe in den ersten 3 Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Gaben	104 x	104 x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<p>Tebentafusp (KIMMTRAK)</p> <p><i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen laut Mittelwert</i></p> <p>Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)</p> <p>Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)</p> <p><i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i></p>	<p>Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.</p>	<p>Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben</p>	3 x (je 24 h)	3 x (je 24h)
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation	28 x	28 x
		Gabe von Tebentafusp	28 x	28 x
		Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten 3 Gaben, 60 Minuten nach Gabe in den ersten 3 Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Gaben	116 x	116 x
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben	3 x (je 24 h)	3 x (je 24h)
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation	43 x	43 x
		Gabe von Tebentafusp	43 x	43 x
		Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten 3 Gaben, 60 Minuten nach Gabe in den ersten 3 Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Gaben	146 x	146 x
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben	3 x (je 24 h)	3 x (je 24 h)
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation	49 x	49 x
		Gabe von Tebentafusp	49 x	49 x
		Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten 3 Gaben, 60 Minuten nach Gabe in den ersten 3 Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Gaben	158 x	158 x

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)				
Pembrolizumab (Monotherapie)	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	13 x 13 x 13 x	13 x 13 x 13 x
Nivolumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	13 x 13 x 13 x	13 x 13 x 13 x
Ipilimumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	Kontrolle Serum-Kreatinin Kontrolle Leberwerte Kontrolle Schilddrüsenwerte	4 x 4 x 4 x	4 x 4 x 4 x

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)				
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	Kontrolle Serum-Kreatinin	13 x	13 x
		Kontrolle Leberwerte	13 x	13 x
		Kontrolle Schilddrüsenwerte	13 x	13 x
Dacarbazin (Monotherapie)	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	Kontrolle Leberwerte	12 x	12 x
*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren. HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-14 wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Tebentafusp

Die nachstehend beschriebenen Kosten gelten für alle Patienten, unabhängig von der Dauer der Behandlung, sofern nicht anders angegeben. Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Gemäß der Fachinformation zu Tebentafusp werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen (siehe Tabelle 3-14):

HLA-A*02:01-Testung

Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden, müssen einen HLA-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungsassays nachgewiesen wurde. (European Medicines Agency (EMA), 2023). Gemäß Dossier-Bewertung des IQWiG sind keine Kosten für das HLA-Genotypisierungsassay zu veranschlagen, da diese Kosten für sämtliche Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem HLA-Status anfallen. Sie fallen somit auch für Patienten an, die nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel

behandelt werden können. Somit bestehen in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede zwischen Tebentafusp und ggf. anderen Therapien in dieser Indikation. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022)

Stationäres Umfeld

Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind 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. Hieraus ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen: Es fallen die mittels *Diagnosis Related Group* (DRG) C65Z „Bösartige Neubildungen des Auges“ (ausgelöst durch die ICD C69.3 „Bösartige Neubildung: Chorioidea“ mit einer Verweildauer von jeweils 1 Tag) entstehenden Kosten 3 x pro Patient an.

Verabreichung von Flüssigkeit (Infusion)

Zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der Tebentafusp-Infusion, dieser Flüssigkeit intravenös zu verabreichen. Hieraus ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen für die ambulant stattfindenden Gaben von Tebentafusp nach den ersten 3 Verabreichungen im stationären Setting.

Behandlungsdauer laut Median

- Primäranalyse (Oktober 2020): Die Gebührenordnungsposition (GOP) 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion insgesamt 20-mal pro Patient und Jahr an.
- Jahres-Analyse (Juni 2023): Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion insgesamt 22-mal pro Patient und Jahr an.

Behandlungsdauer laut Mittelwert

- Primäranalyse (Oktober 2020): Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion insgesamt 28-mal pro Patient und Jahr an.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion insgesamt 43-mal pro Patient und Jahr an.

Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

- Hochrechnung auf 1 Jahr: Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion insgesamt 49-mal pro Patient und Jahr an.

Verabreichung von Tebentafusp (Infusion)

Da Tebentafusp als 15- bis 20-minütige intravenöse Infusion verabreicht werden darf, ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen für die ambulant stattfindenden Verabreichungen von Tebentafusp nach den ersten 3 Verabreichungen im stationären Setting wie folgt:

Behandlungsdauer laut Median

- Primäranalyse (Oktober 2020): Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion Tebentafusp insgesamt 20-mal pro Patient und Jahr an.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion Tebentafusp insgesamt 22-mal pro Patient und Jahr an.

Behandlungsdauer laut Mittelwert

- Primäranalyse (Oktober 2020): Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion Tebentafusp insgesamt 28-mal pro Patient und Jahr an.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion Tebentafusp insgesamt 43-mal pro Patient und Jahr an.

Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

- Hochrechnung auf 1 Jahr: Die GOP 02100 fällt für die Verabreichung einer Infusion Tebentafusp insgesamt 49-mal pro Patient und Jahr an.

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

Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit Tebentafusp 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.

Vitalzeichenüberwachung

Für die Überwachung der Patienten entstehen weitere zusätzliche GKV-Leistungen. Die GOP 05340 für die Überwachung der Vitalfunktionen ist je vollendeter 15 Minuten abrechenbar. Aus den vorgenannten Angaben der benötigten Überwachungszeit ergibt sich für die ersten 3 ambulanten Verabreichungen 48-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 16 x 15 Minuten).

Behandlungsdauer laut Median

- Primäranalyse (Oktober 2020): Für die folgenden 9 ambulanten Verabreichungen ergibt sich innerhalb der ersten 3 Monate 36-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 4 x 15 Minuten). Für die verbleibenden 8 Verabreichungen ergibt sich 16-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 2 x 15 Minuten). Insgesamt ergibt sich somit 100-mal die Abrechnung der GOP 05340 pro Patient und Jahr.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Für die folgenden 9 ambulanten Verabreichungen ergibt sich innerhalb der ersten 3 Monate 36-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 4 x 15 Minuten). Für die verbleibenden 10 Verabreichungen ergibt sich 20-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 2 x 15 Minuten). Insgesamt ergibt sich somit 104-mal die Abrechnung der GOP 05340 pro Patient und Jahr.

Behandlungsdauer laut Mittelwert

- Primäranalyse (Oktober 2020): Für die folgenden 9 ambulanten Verabreichungen ergibt sich innerhalb der ersten 3 Monate 36-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 4 x 15 Minuten). Für die verbleibenden 16 Verabreichungen ergibt sich 32-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 2 x 15 Minuten). Insgesamt ergibt sich somit 116-mal die Abrechnung der GOP 05340 pro Patient und Jahr.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Für die folgenden 9 ambulanten Verabreichungen ergibt sich innerhalb der ersten 3 Monate 36-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 4 x 15 Minuten). Für die verbleibenden 31 Verabreichungen ergibt sich 62-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 2 x 15 Minuten). Insgesamt ergibt sich somit 146-mal die Abrechnung der GOP 05340 pro Patient und Jahr.

Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

- Hochrechnung auf 1 Jahr: Für die folgenden 9 ambulanten Verabreichungen ergibt sich innerhalb der ersten 3 Monate 36-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 4 x 15 Minuten). Für die verbleibenden 37 Verabreichungen ergibt sich 74-mal die Abrechnung der GOP 05340 (je 2 x 15 Minuten). Insgesamt ergibt sich somit 158-mal die Abrechnung der GOP 05340 pro Patient und Jahr.

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

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten 3 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.

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an, da die Mehrzahl der genannten Nebenwirkungen im Rahmen der ersten 3 Verabreichungen zu erwarten ist, welche im stationären Setting erfolgen. Die Kosten hierfür werden bereits durch die weiter oben genannte DRG abgedeckt.

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 Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet werden.

Die Standard-EKG-Aufzeichnung ist Bestandteil der Grundpauschale und kann nicht gesondert in Rechnung gestellt werden.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Pembrolizumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen (siehe Tabelle 3-14):

- Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Gemäß der Fachinformation zu Nivolumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen (siehe Tabelle 3-14):

- Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Ipilimumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Gemäß der Fachinformation zu Ipilimumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen (siehe Tabelle 3-14):

- Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können. Leberfunktionstest (LFT) -Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und

Symptome einer Hepatitis wie Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien, Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Gemäß der Fachinformationen zu Ipilimumab und Nivolumab werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen (siehe Tabelle 3-14):

- Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können. LFT-Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32058, 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

- Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf.

Für die regelmäßige monatliche Überwachung der Serum-Kreatinin-Werte während der Therapie fällt die GOP 32066 an.

- Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptomen von Endokrinopathien, Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist).

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen zur Überwachung der Schilddrüsenwerte (GOP 32101, 32320, 32321) monatlich für den gesamten Zeitraum der Behandlung an.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Dacarbazin

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Gemäß der Fachinformation zu Dacarbazin werden folgende diagnostische Maßnahmen empfohlen (siehe Tabelle 3-14):

- Aufgrund einer möglichen Knochenmarksuppression ist eine sorgfältige Überwachung der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen notwendig.

Die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (GOP 12220) fällt nicht speziell an, da ohnehin regelmäßig eine Untersuchung auf Tumormarker stattfinden sollte.

- Der behandelnde Arzt muss während der Therapie die Möglichkeit einer seltenen, schwerwiegenden Komplikation einer Lebernekrose infolge des Verschlusses intrahepatischer Venen in Betracht ziehen. Der regelmäßigen Überwachung von Lebergröße, -funktion und des Blutbildes (insbesondere Eosinophile) kommt daher besondere Bedeutung zu.

Es fallen die entsprechenden Einzelleistungspositionen für die Kontrolle der Leberwerte (GOP 32069, 32070, 32071) einmal pro Monat während der gesamten Behandlung an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in €
Zu bewertendes Arzneimittel – Tebentafusp (KIMMTRAK)	
Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Verabreichungen*	
Diagnose (ICD-10-GM 2021): C69.3 Bösartige Neubildung: Chorioidea DRG: C65Z Bösartige Neubildungen des Auges Verweildauer: 1 Tag	1.313,43 €
Verabreichung von Flüssigkeit als Prämedikation	
GOP 02100: Infusion	7,70 €
Verabreichung von Tebentafusp	
GOP 02100: Infusion	7,70 €
Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung	
GOP 05340: Überwachung der Vitalfunktionen	22,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €
Nivolumab (Monotherapie)	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)	
Ipilimumab (Monotherapie)	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	
GOP 32058: Bilirubin gesamt	0,25 €
GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25 €
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
GOP 32101: TSH	3,00 €
GOP 32320: fT4	3,70 €
GOP 32321: fT3	3,70 €
Dacarbazin	
GOP 32069: GOT (AST)	0,25 €
GOP 32070: GPT (ALT)	0,25 €
GOP 32071: Gamma-GT	0,25 €
<p>*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DRG: <i>Diagnosis Related Group</i>; fT3: freies Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 stammen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2023 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2023) sowie der Recherche im Webgrouper (DRG-Research Group, 2023) nach der zugehörigen DRG für Patienten mit uvealem Melanom bei eintägiger stationärer Verweildauer.

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-15 wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel			
<p>Tebentafusp (KIMMTRAK)</p> <p><i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen laut Median</i></p> <p>Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)</p> <p>Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)</p> <p><i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen laut Mittelwert</i></p> <p>Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)</p>	<p>Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.</p>	Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben*	3.940,29 €
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation (20 Gaben)	154,00 €
		Gabe von Tebentafusp (20 Gaben)	154,00 €
		Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Gabe (100 Überwachungen)	2.264,00 €
		Summe	6.512,29 €
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben*	3.940,29 €
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation (22 Gaben)	169,40 €
		Gabe von Tebentafusp (22 Gaben)	169,40 €
		Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Gabe (104 Überwachungen)	2.354,56 €
		Summe	6.633,65 €
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben*	3.940,29 €
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation (28 Gaben)	215,60 €
		Gabe von Tebentafusp (28 Gaben)	215,60 €
		Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Gabe (116 Überwachungen)	2.626,24 €
		Summe	6.997,73 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tebentafusp (KIMMTRAK) Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) <i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i>	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben*	3.940,29 €
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation (43 Gaben)	331,10 €
		Gabe von Tebentafusp (43 Gaben)	331,10 €
		Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Gabe (146 Überwachungen)	3.305,44 €
		Summe	7.907,93 €
		Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Gaben*	3.940,29 €
		Gabe von Flüssigkeit als Prämedikation (49 Gaben)	377,30 €
		Gabe von Tebentafusp (49 Gaben)	377,30 €
		Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Gabe (158 Überwachungen)	3.577,12 €
		Summe	8.272,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)			
Pembrolizumab (Monotherapie)	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,25 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,25 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,25 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,25 €
		GOP 32071: Gamma-GT	3,25 €
		GOP 32101: TSH	39,00 €
		GOP 32320: fT4	48,10 €
		GOP 32321: fT3	48,10 €
		Summe	151,45 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)			
Nivolumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,25 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,25 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,25 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,25 €
		GOP 32071: Gamma-GT	3,25 €
		GOP 32101: TSH	39,00 €
		GOP 32320: fT4	48,10 €
		GOP 32321: fT3	48,10 €
		Summe	151,45 €
Ipilimumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	1,00 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	1,00 €
		GOP 32069: GOT (AST)	1,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	1,00 €
		GOP 32071: Gamma-GT	1,00 €
		GOP 32101: TSH	12,00 €
		GOP 32320: fT4	14,80 €
		GOP 32321: fT3	14,80 €
		Summe	46,60 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)			
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	GOP 32058: Bilirubin gesamt	3,25 €
		GOP 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	3,25 €
		GOP 32069: GOT (AST)	3,25 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,25 €
		GOP 32071: Gamma-GT	3,25 €
		GOP 32101: TSH	39,00 €
		GOP 32320: fT4	48,10 €
		GOP 32321: fT3	48,10 €
		Summe	151,45 €
Dacarbazin (Monotherapie)	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	GOP 32069: GOT (AST)	3,00 €
		GOP 32070: GPT (ALT)	3,00 €
		GOP 32071: Gamma-GT	3,00 €
		Summe	9,00 €
<p>*Der erforderliche stationäre Aufenthalt kann patientenindividuell variieren.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; fT3: freies Trijodthyronin; fT4: freies Thyroxin; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; TSH: Thyreoida-stimulierendes Hormon.</p>			

Die Angaben in Tabelle 3-16 stammen aus dem EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2023 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2023) sowie der Recherche im Webgroup (DRG-Research Group, 2023) nach der zugehörigen DRG für Patienten mit uvealem Melanom bei eintägiger stationärer Verweildauer. Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-16 wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Tabelle 3-17: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in €	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp (KIMMTRAK) <i>Sonstige GKV-Leistungen laut Median</i>	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen.	54,00 €	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 20 Wochen.	23	1.242,00 €
Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)		54,00 €	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 22 Wochen.	25	1.350,00 €
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)		54,00 €	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 28 Wochen.	31	1.674,00 €
<i>Sonstige GKV-Leistungen laut Mittelwert</i>		54,00 €	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 43 Wochen.	46	2.484,00 €
Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)		54,00 €	1 x Zyklus Tag 1, 1 x Zyklus Tag 8, 1 x Zyklus Tag 15, danach 1 x pro 7-Tage-Zyklus über weitere 49 Wochen.	52	2.808,00 €
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)		54,00 €			
<i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i>					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in €	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)					
Pembrolizumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 17 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder	17	1.207 €
Pembrolizumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 8 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	568,00 €
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 26 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder	26	1.846,00 €
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie) 13 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	923,00 €
Ipilimumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	284,00 €
Ipilimumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	284,00 €
in Kombination mit Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Erstbehandlung)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus (für 4 Anwendungen)	4	284,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in €	Anwendungen pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)					
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Folgebehandlung) 20 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder	20	1.420,00 €
Nivolumab (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Folgebehandlung) 10 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.	71,00 €	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	710,00 €
Dacarbazin (Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung) (Monotherapie) 85 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	81,00 €	5 x pro 21-Tage-Zyklus oder	17	6.885,00 €
Dacarbazin (Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung) (Monotherapie) 17 Anwendungen	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	81,00 €	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1.377,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					

Die Angaben bezüglich der sonstigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-17 wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023)

Die Art der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-17 dargestellt. Die Kosten sind der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) (GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022) entnommen. Nach der aktuell gültigen Fassung mit Stand vom 1. März 2022, sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig. [...] Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54,00 € abrechnungsfähig.“ (GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022)

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den jeweiligen Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende zutreffende pauschale Zuschlag pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp (KIMMTRAK)	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.				
<i>Jahrestherapiekosten laut Median</i>					
Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)		257.953,20 €	6.512,29 €	1.242,00 €	265.707,49 €
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)		280.178,52 €	6.633,65 €	1.350,00 €	288.162,17 €
<i>Jahrestherapiekosten laut Mittelwert</i>					
Angaben laut Primäranalyse (Oktober 2020)		346.854,48 €	6.997,73 €	1.674,00 €	355.526,21 €
Angaben laut 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	513.544,38 €	7.907,93 €	2.484,00 €	523.936,31 €	
<i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i>		580.220,34 €	8.272,01 €	2.808,00 €	591.300,35 €
Quelle (Berechnung): Immunocore Ireland Ltd. (2023b)					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)					
Pembrolizumab (Monotherapie)	Monotherapie zur Behandlung des fort-geschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	Dosierung 1: 17 Anwendungen 91.365,48 € Dosierung 2: 8 Anwendungen 85.991,04 €	151,45 €	1.207,00 € 568,00 €	Dosierung 1: 17 Anwendungen 92.723,93 € Dosierung 2: 8 Anwendungen 86.710,49 €
Nivolumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fort-geschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	73.029,32 €	151,45 €	26 Anwendungen: 1.846,00 € 13 Anwendungen: 923,00 €	75.026,77 € 74.103,77 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe)					
Ipilimumab (Monotherapie)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fort-geschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	62.357,56 €	46,60 €	284,00 €	62.688,16 €
Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung)	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fort-geschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	122.316,36 €	151,45€	284,00 €	124.455,81 €
Nivolumab (Folgebehandlung)				20 Anwendungen: 1.420,00 €	
				10 Anwendungen: 710,00 €	
Dacarbazin (Monotherapie)	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	Dosierung 1: 85 Anwendungen von 5.163,07 € bis 7.047,35 € Dosierung 2: 17 Anwendungen 4.586,79 €	9,00 € 9,00 €	6.885,00 € 1.377,00 €	Dosierung 1: 85 Anwendungen von 12.057,07 € bis 13.941,35 € Dosierung 2: 17 Anwendungen 5.972,79 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.					

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-18 wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tebentafusp

Entsprechend der Fachinformation liegt die empfohlene Dosis von Tebentafusp bei 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (European Medicines Agency (EMA), 2023). Tebentafusp ist auf dem deutschen Markt in einer Packungsgröße (100 Mikrogramm/0,5 ml) als Durchstechflasche erhältlich.

Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden (European Medicines Agency (EMA), 2023). Es ergeben sich für die stationären und die ambulanten Verabreichungen unterschiedliche zu berücksichtigende Kosten. Tebentafusp erhielt im Jahr 2023 den NUB-Status 1 (laufende NUB-Nummer 150) (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2023). Stationäre Gaben werden von der GKV in der Form eines Zusatzentgelt erstattet.

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Die Kosten sind in Abschnitt 3.3 dargestellt. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Tebentafusp ist in der Folge dargestellt (Immunocore Ireland Ltd., 2023b).

Stationäre Verabreichung (erste 3 Gaben)

- Der ApU für Tebentafusp (KIMMTRAK) 100 Mikrogramm/0,5 ml, 1 Stück (PZN 17928781) beträgt 10.000,00 €. Zu diesem ApU wird die MwSt. von 19 % (1.900,00 €) hinzuaddiert. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 11.900,00 €.

Ambulante Verabreichung (ab Woche 4)

- Der AVP für Tebentafusp (KIMMTRAK) 100 Mikrogramm/0,5 ml, 1 Stück (PZN 17928781) beträgt 12.314,66 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 1.200,00 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 11.112,66 €.

Berechnung der Arzneimittelkosten laut Median

Laut Primäranalyse (Oktober 2020) liegt die Behandlungsdauer bei 23 Wochen. In Summe ergibt sich ein Verbrauch von 2.300 µg Tebentafusp. Auf Basis der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) liegt die Behandlungsdauer bei 25 Wochen. In Summe ergibt sich ein Verbrauch von 2.500 µg Tebentafusp.

- Primäranalyse (Oktober 2020): Zu Lasten der GKV betragen die Arzneimittelkosten für eine Therapie mit Tebentafusp (KIMMTRAK) pro Patient pro Jahr (3 x PZN 17928781 stationär + 20 x PZN 17928781 ambulant =) **257.953,20 €**.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Zu Lasten der GKV betragen die Arzneimittelkosten für eine Therapie mit Tebentafusp (KIMMTRAK) pro Patient pro Jahr (3 x PZN 17928781 stationär + 22 x PZN 17928781 ambulant =) **280.178,52 €**.

Berechnung der Arzneimittelkosten laut Mittelwert

Laut Primäranalyse (Oktober 2020) liegt die Behandlungsdauer bei 31 Wochen. In Summe ergibt sich ein Verbrauch von 3.100 µg Tebentafusp. Auf Basis der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) liegt die Behandlungsdauer bei 46 Wochen. In Summe ergibt sich ein Verbrauch von 4.600 µg Tebentafusp.

- Primäranalyse (Oktober 2020): Zu Lasten der GKV betragen die Arzneimittelkosten für eine Therapie mit Tebentafusp (KIMMTRAK) pro Patient pro Jahr (3 x PZN 17928781 stationär + 28 x PZN 17928781 ambulant =) **346.854,48 €**.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Zu Lasten der GKV betragen die Arzneimittelkosten für eine Therapie mit Tebentafusp (KIMMTRAK) pro Patient pro Jahr (3 x PZN 17928781 stationär + 43 x PZN 17928781 ambulant =) **513.544,38 €**.

Berechnung der Arzneimittelkosten laut Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

Ausgehend von der Hochrechnung auf 1 Jahr liegt die Behandlungsdauer bei (gerundet) 52 Wochen. In Summe ergibt sich ein Verbrauch von 5.200 µg Tebentafusp.

- Hochrechnung auf 1 Jahr: Zu Lasten der GKV betragen die Arzneimittelkosten für eine Therapie mit Tebentafusp (KIMMTRAK) pro Patient pro Jahr (3 x PZN 17928781 stationär + 49 x PZN 17928781 ambulant =) **580.220,34 €**.

Berechnung der Jahrestherapiekosten laut Median

- Primäranalyse (Oktober 2020): Für den stationären Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag, während der ersten 3 Verabreichungen (3.940,29 €), für die Infusionsgabe vor Verabreichung (154,00 €), die Verabreichung von Tebentafusp (154,00 €) sowie für die Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung (2.264,00 €) werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von insgesamt 6.512,29 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.242,00 € notwendig.
 - Insgesamt ergeben sich somit für Tebentafusp Jahrestherapiekosten in Höhe von **265.707,49 €**.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Für den stationären Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag, während der ersten 3 Verabreichungen (3.940,29 €), für die Infusionsgabe vor Verabreichung (169,40 €), die Verabreichung von Tebentafusp (169,40 €) sowie für die Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung (2.354,56 €) werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von insgesamt 6.633,65 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.350,00 € notwendig.
 - Insgesamt ergeben sich somit für Tebentafusp Jahrestherapiekosten in Höhe von **288.162,17 €**.

Berechnung der Jahrestherapiekosten laut Mittelwert

- Primäranalyse (Oktober 2020): Für den stationären Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag, während der ersten 3 Verabreichungen (3.940,29 €), für die Infusionsgabe vor Verabreichung (215,60 €), die Verabreichung von Tebentafusp (215,60 €) sowie für die Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung (2.626,24 €) werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von insgesamt 6.997,73 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.674,00 € notwendig.
 - Insgesamt ergeben sich somit für Tebentafusp Jahrestherapiekosten in Höhe von **355.526,21 €**.
- 3-Jahres-Analyse (Juni 2023): Für den stationären Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag, während der ersten 3 Verabreichungen (3.940,29 €), für die Infusionsgabe vor Verabreichung (331,10 €), die Verabreichung von Tebentafusp (331,10 €) sowie für die Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung (3.305,44 €) werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von insgesamt 7.907,93 €

notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 2.484,00 € notwendig.

- Insgesamt ergeben sich somit für Tebentafusp Jahrestherapiekosten in Höhe von **523.936,31 €**.

Berechnung der Jahrestherapiekosten laut Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

- Hochrechnung auf 1 Jahr: Für den stationären Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag, während der ersten 3 Verabreichungen (3.940,29 €), für die Infusionsgabe vor Verabreichung (377,30 €), die Verabreichung von Tebentafusp (377,30 €) sowie für die Vitalzeichenüberwachung bei ambulanter Verabreichung (3.577,12 €) werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von insgesamt 8.272,01 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 2.808,00 € notwendig.
 - Insgesamt ergeben sich somit für Tebentafusp Jahrestherapiekosten in Höhe von **591.300,35 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Pembrolizumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Die Angaben zu Kosten des Arzneimittels sind in Abschnitt 3.3.3 und die Angaben zu Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Dosierung 1 (17 Anwendungen)

- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 2.974,82 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 285,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.687,22 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (34 x PZN 10749897 =) **91.365,48 €**.

Dosierung 2 (8 Anwendungen)

- Der AVP für Pembrolizumab (Keytruda) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 100 mg/4 ml, (PZN 10749897) beträgt 2.974,82 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 285,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 2.687,22 €.

- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (32 x PZN 10749897 =) **85.991,04 €**.

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Pembrolizumab betragen somit in Summe bei Dosierung 1 (17 Anwendungen) **91.365,48 €** und bei Dosierung 2 (8 Anwendungen) **85.991,04 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 151,45 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 568,00 € (8 Anwendungen) bis 1.207,00 € (17 Anwendungen) notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Pembrolizumab betragen somit insgesamt **86.710,49 €** (8 Anwendungen) bis **92.723,93 €** (17 Anwendungen).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Die Angaben zu Kosten des Arzneimittels sind in Abschnitt 3.3.3 und die Angaben zu Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Dosierung 1 (26 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (26 x PZN 11024601 + 52 x PZN 11024618 =) **73.029,32 €**.

Dosierung 2 (13 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (26 x PZN 11024601 + 52 x PZN 11024618 =) **73.029,32 €**.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Nivolumab betragen somit in Summe bei Dosierung 1 (26 Anwendungen) und bei Dosierung 2 (13 Anwendungen) jeweils **73.029,32 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 151,45 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 923,00 € (bei 13 Anwendungen) bis 1.846,00 € (bei 26 Anwendungen) notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Nivolumab betragen somit insgesamt **74.103,77 €** (bei 13 Anwendungen) bis **75.026,77 €** (bei 26 Anwendungen).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Ipilimumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Die Angaben zu Kosten des Arzneimittels sind in Abschnitt 3.3.3 und die Angaben zu Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,23 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 335,96 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.151,27 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,97 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 1343,85 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.438,12 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (4 x PZN 08869134 + 4 x PZN 08869140 =) **62.357,56 €**.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Ipilimumab betragen somit in Summe **62.357,56 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 46,60 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 284,00 € notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Ipilimumab betragen somit insgesamt **62.688,16 €**.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Die Angaben zu Kosten des Arzneimittels sind in Abschnitt 3.3.3 und die Angaben zu Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Erstbehandlung (4 Anwendungen)

- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 08869134) beträgt 3.489,20 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 195,98 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 3.291,45 €.
- Der AVP für Ipilimumab (Yervoy) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 40 ml, (PZN 08869140) beträgt 13.783,94 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 1,77 € und der HA in Höhe von 783,91 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 12.998,26 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (4 x PZN 08869134 + 4 x PZN 08869140) = **62.357,56 €**.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (8 x PZN 11024601) = **3.782,40 €**.

- Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Erstbehandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab betragen somit in Summe **66.139,96 €**.

Folgebehandlung (20 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(20 \times \text{PZN 11024601} + 40 \times \text{PZN 11024618}) = \mathbf{56.176,40 \text{ €}}$.

Folgebehandlung (10 Anwendungen)

- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 ml, (PZN 11024601) beträgt 523,40 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 48,60 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 472,80 €.
- Der AVP für Nivolumab (Opdivo) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 ml, (PZN 11024618) beträgt 1.291,52 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 121,51 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 1.168,01 €.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(20 \times \text{PZN 11024601} + 40 \times \text{PZN 11024618}) = \mathbf{56.176,40 \text{ €}}$.

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018).

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab betragen somit (bei 10 und 20 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) in Summe **122.316,36 €**.

Für die Überwachung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 151,45 € notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 284,00 € je Medikament bei der Erstbehandlung sowie 710,00 €

(bei 10 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) bis 1.420,00 € (bei 20 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) notwendig.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab betragen somit insgesamt **123.745,81 €** (bei 10 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab) bis **124.455,81 €** (bei 20 Anwendungen in der Folgebehandlung mit Nivolumab).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Dacarbazin

Die Details zum Behandlungsmodus und den Behandlungstagen können dem Abschnitt 3.3.1 und die Angaben zum Verbrauch dem Abschnitt 3.3.2 entnommen werden. Die Angaben zu Kosten des Arzneimittels sind in Abschnitt 3.3.3 und die Angaben zu Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Dosierung 1 (85 Anwendungen)

- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 06809949) beträgt 348,37 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 42,66 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 303,71 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 13058389) beträgt 95,58 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 10,67 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 82,91€.
- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von (17 x PZN 06809949 bis maximal 85 x PZN 13058389 =) **5.163,07 € bis 7.047,35 €**.

Dosierung 2 (17 Anwendungen)

- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück (PZN 06809949) beträgt 348,37 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 42,66 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 303,71 €.
- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 13058389) beträgt 95,58 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 10,67 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 82,91€.
- Der AVP für Dacarbazin (Lipomed) 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück (PZN 13058403) beträgt 179,86 €. Von diesem AVP wird der AR in Höhe von 2 € und der HA in Höhe von 21,33 € in Abzug gebracht. Daraus ergibt sich ein Packungspreis für die GKV von 156,53 €.

- Dementsprechend entstehen der GKV pro Patient pro Jahr Therapiekosten in Höhe von $(17 \times \text{PZN } 06809949/10 + 17 \times \text{PZN } 13058389 + 17 \times \text{PZN } 13058403 =)$ **4.586,79 €**.

Der durchschnittliche Verbrauch von Dacarbazin wird nach der Körperoberfläche patientenindividuell in Anlehnung an die Formel von Dubois und Dubois [Körpergewicht (in kg)^{0,425} x Körpergröße (in cm)^{0,725} x 0,007184] berechnet (Du Bois und Du Bois, 1989). Zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,90 m².

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Therapie mit Dacarbazin betragen somit in Summe bei Dosierung 1 (85 Anwendungen) **5.163,07 € bis 7.047,35 €** und bei Dosierung 2 (17 Anwendungen) **4.586,79 €**.

Für die Überwachung der Leberwerte werden zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 9,00 € für Dosierung 1 (85 Anwendungen) und 9,00 € für Dosierung 2 (17 Anwendungen) notwendig. Durch die Abrechnung des Zuschlags für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ergeben sich zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 6.885,00 € für Dosierung 1 (85 Anwendungen) und 1.377,00 € für Dosierung 2 (17 Anwendungen).

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Therapie mit Dacarbazin betragen somit insgesamt bei Dosierung 1 (85 Anwendungen) von **12.057,07 € bis 13.941,35 €** und bei Dosierung 2 (17 Anwendungen) **5.972,79 €**.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die mediane bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer von Tebentafusp betragen in der Versorgungsrealität weniger als 1 Jahr. Um einen realistischen Wert für die Anwendung von Tebentafusp in der gesamten Patientenpopulation zu ermitteln, wurden in Abschnitt 3.3 die mediane und vergleichend die durchschnittliche Behandlungsdauer ergänzend zur Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer dargestellt, wie es die Dossierbewertung (G22-15) des IQWiG vorsieht (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), 2023).

Tebentafusp ist die einzige Behandlung mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil für die angegebene Zielpopulation. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Tebentafusp-Zielpopulation beträgt 102 bis 128 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4). Da nur 2 % der Patienten die Behandlung mit Tebentafusp aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse abbrechen (siehe Modul 4), sollten alle Patienten, die für Tebentafusp in Frage kommen und die Behandlung voraussichtlich vertragen das Arzneimittel erhalten. Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor.

Patientenpräferenzen

In der IMCgp100-202-Studie wurden die Präferenzen der Patienten nicht untersucht. Die Behandlung wurde durch Randomisierung auf Tebentafusp oder nach Wahl des Prüfarztes, gemäß dem Studienprotokoll festgelegt. Die für den Patienten geeignete Behandlung nach Wahl des Prüfarztes wurde zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten entsprechend der örtlichen Praxis festgelegt (Immunocore Ireland Ltd., 2021).

Die hohe Wirksamkeit und der Nutzen von Tebentafusp für die betroffenen Patienten führte zu einer großen Nachfrage für das zu bewertende Arzneimittel durch die behandelnden Ärzte. Dadurch übersteigt der Umsatz der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung inklusive MwSt. in den letzten 12 Kalendermonaten mittlerweile die Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c), was eine klare Präferenz von Ärzten und Patienten zugunsten von Tebentafusp zeigt. Basierend auf der Anzahl an Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden, in Relation zur geringen Inzidenz, kann die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp daher als Standardtherapie eingeschätzt werden.

Vergleichstherapie

Tebentafusp ist die einzige Therapie für die Zielpopulation mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil. Keine der in der zVT definierten Vergleichstherapien hat einen Überlebensvorteil in klinischen Studien nachweisen können.

Patientengruppen

Der Nutzen von Tebentafusp wurde in der klinischen Studie IMCgp100-202 (Nathan et al., 2021) und bei der EMA (European Medicines Agency (EMA), 2023) für alle vordefinierten Subgruppen auch aus der jüngsten 3-Jahres-Analyse (Juni 2020) (Hassel et al., 2023b) bestätigt. Es wurden keine Patientengruppen innerhalb der Zielindikation identifiziert, die nicht behandelt werden sollten.

Aufteilung ambulant/stationär

Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind 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 3 Tebentafusp-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden 3 Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren. Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit Tebentafusp 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. (European Medicines Agency (EMA), 2023)

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Behandlungen mit Tebentafusp im Durchschnitt weniger als ein Jahr betragen, wurden in Abschnitt 3.3 (um einen realistischen Wert für die Anwendung von Tebentafusp in der gesamten Patientenpopulation zu ermitteln) die mediane bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer berücksichtigt und die Jahrestherapiekosten nur der Vollständigkeit halber vergleichend dargestellt. Auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten wird verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Informationen über den Behandlungsmodus und die Behandlungstage für das zu bewertende Arzneimittel basieren auf der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Angaben zur Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden auf Grundlage der Angaben zum AVP in der Lauer-Taxe Online 4.0 (Lauer-Fischer GmbH, 2023) berechnet (Datenstand 15. November 2023). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe Online 4.0 (Lauer-Fischer GmbH, 2023) angegebene Wert zu Grunde gelegt (Datenstand 15. November 2023).

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023) sowie aus dem EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2023 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2023), dem Webgrouper (DRG-Research Group, 2023) und der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband (GKV-SV), 2022).

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation

(Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Primäranalyse (Oktober 2020) (European Medicines Agency (EMA), 2023) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) entnommen. Die Informationen über die zVT entstammen der jeweiligen Fachinformation (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023a, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023b, Lipomed GmbH, 2022, Merck Sharp & Dohme B. V., 2023).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Die Angaben zu den Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023). Die Informationen hinsichtlich der Therapieabbrüche wurden aus der Studie IMCgp100-202 entnommen (Immunocore Ireland Ltd., 2021).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2023a. *FACHINFORMATION Ipilimumab - Yervoy® Bearbeitungsstand: 09.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
2. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2023b. *FACHINFORMATION Nivolumab - Opdivo® Bearbeitungsstand: 08.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
3. DRG-RESEARCH GROUP. 2023. *Webgrouper* [Online]. Available: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper [Accessed 27.11.2023].
4. DU BOIS, D. & DU BOIS, E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5, 303-11; discussion 312-3.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 05.10.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.11.2023].

6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023c. Ankündigung der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für den Wirkstoff Tebentafusp (Kimmtrak®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro.
7. GKV-SPITZENVERBAND (GKV-SV). 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2022* [Online]. Available: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [Accessed 27.11.2023].
8. HASSEL, J. C., PIPERNO-NEUMANN, S., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., SCHLAAK, M., BUTLER, M. O., SULLIVAN, R. J., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., ORLOFF, M., SACCO, J. J., OCHSENREITHER, S., JOSHUA, A. M., GASTAUD, L., CURTI, B., PIULATS, J. M., SALAMA, A. K. S., SHOUSHARI, A. N., DEMIDOV, L., MILHEM, M., CHMIELOWSKI, B., KIM, K. B., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., COLLINS, L., RANADE, K., HOLLAND, C., PFEIFFER, C. & NATHAN, P. 2023b. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*.
9. IMMUNOCORE IRELAND LTD. 2021. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202.
10. IMMUNOCORE IRELAND LTD. 2023b. Berechnung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei).
11. INSTITUT FÜR DAS ENTGELTSYSTEM IM KRANKENHAUS (INEK). 2023. *Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden* [Online]. Available: https://www.g-drug.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf [Accessed 27.11.2023].
12. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *Tebentafusp (uveales Melanom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5695/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tebentafusp-D-768.pdf [Accessed 27.11.2023].
13. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2023. *ONLINE-VERSION DES EBM* [Online]. Available: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Accessed 27.11.2023].
14. LAUER-FISCHER GMBH. 2023. *Lauertaxe, CGM Lauer* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
15. LIPOMED GMBH. 2022. *FACHINFORMATION Dacarbazin - Lipomed® Bearbeitungsstand: 06.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
16. MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH. 2022. *FACHINFORMATION Lomustin - Cecenu® Bearbeitungsstand: 08.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 27.11.2023].
17. MERCK SHARP & DOHME B. V. 2023. *FACHINFORMATION Pembrolizumab - Keytruda® Bearbeitungsstand: 10.2023* [Online]. Available:

<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>
[Accessed 27.11.2023].

18. 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., SHOUSHARI, 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.
19. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>, https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 27.11.2023].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen der Fachinformation (European Medicines Agency (EMA), 2023):

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Tebentafusp 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 CRS in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten 3 Tebentafusp-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis Tebentafusp beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Die Behandlung mit Tebentafusp sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit CRS assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der Tebentafusp-Infusion diese Flüssigkeit intravenös zu verabreichen.

Bei Patienten, die wegen einer bestehenden Nebenniereninsuffizienz systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Erhaltungstherapie erhalten, ist wegen des Risikos einer Hypotonie eine Anpassung der Kortikosteroid-Dosis zu erwägen.

Dosisanpassungen

Verringerungen der Dosis von Tebentafusp werden nicht empfohlen. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte die Gabe von Tebentafusp wie in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 aufgeführt ausgesetzt oder beendet werden.

Wird ein CRS vermutet, ist dieses hinsichtlich der Symptome zu bestätigen und umgehend gemäß der in Tabelle 3-19 aufgeführten Empfehlungen zu behandeln. Die Behandlungsleitlinie bei akuten Hautreaktionen ist in Tabelle 3-20 beschrieben.

Tabelle 3-19: CRS-Einstufung und Behandlungsleitlinie

CRS-Grad ^a	Behandlung
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C. Keine Hypotonie oder Hypoxie.	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung fortsetzen und symptomatische Unterstützung leisten. Auf Anstieg des CRS-Schweregrads überwachen.
Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C. Hypotonie, die mit Flüssigkeitsgabe behandelbar ist und keine Vasopressoren erfordert. Sauerstoffversorgung beinhaltet Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr ≤ 6 l/min) oder Blow-by.	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung fortsetzen und bei Bedarf intravenöse Bolusgabe von Flüssigkeiten und Sauerstoff mittels Nasenkanüle mit geringer Durchflussrate oder Blow-by. Sollten sich Hypotonie und Hypoxie nicht innerhalb von 3 Stunden verbessern oder das CRS verschlimmern, sind hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös zu verabreichen. Bei einem CRS vom Grad 2, das andauert (Dauer: 2-3 Stunden) oder erneut auftritt (Aufreten eines CRS vom Grad ≥ 2 bei mehr als einer Dosis), sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.

CRS-Grad ^a	Behandlung
<p>Grad 3</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C.</p> <p>Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erforderlich.</p> <p>Nasenkäule mit hoher Durchflussrate (Sauerstoffzufuhr > 6 l/min), Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp absetzen, bis CRS und Folgeerscheinungen abgeklungen sind. • Hochdosierte Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen. • Bei Bedarf Tocilizumab verabreichen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientengewicht ≤ 30 kg: 1 Stunde 12 mg/kg intravenös. ○ Patientengewicht ≥ 30 kg: 1 Stunde 8 mg/kg intravenös (Höchstdosis 800 mg). • Tebentafusp mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird). • Bei einem CRS vom Grad 3 sind Kortikosteroide als Prämedikation (z. B. 4 mg Dexamethason oder Äquivalent) mindestens 30 Minuten vor der nächsten Dosis zu verabreichen.
<p>Grad 4</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C.</p> <p>Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin).</p> <p>Überdruck (z. B. kontinuierlicher Atemwegsüberdruck, biphasischer positiver Atemwegsdruck, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp permanent absetzen. • Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.
<p>a: Basierend auf Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (engl. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) durch die <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT).</p> <p>kg: Kilogramm; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute.</p>	

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-19 wurden der Fachinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Tabelle 3-20: Behandlungsempfehlung und Dosisanpassung bei akuten Hautreaktionen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Behandlung
Akute Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp absetzen bis Erreichen von Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. • Anwendung einer Anti-Juckreiz- Behandlung (z. B. nicht sedierende, langwirksame Antihistaminika). • Topische Kortikosteroide anwenden zur symptomatischen Behandlung von Ausschlag, der nicht auf eine Anti-Juckreiz-Behandlung anspricht. • Bei anhaltenden Symptomen systemische Steroide anwenden. • Dosiserhöhung von Tebentafusp fortsetzen, wenn derzeitige Dosis weniger als 68 μg beträgt, oder mit gleicher Dosishöhe fortsetzen, wenn Dosiserhöhung abgeschlossen wurde.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp absetzen bis Erreichen von Grad ≤ 1 oder Ausgangswert. • Anwendung topischer und oraler Kortikosteroide. • Bei anhaltenden Reaktionen, die nicht auf orale Steroide ansprechen, intravenöse Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) in Erwägung ziehen. • Tebentafusp mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird).
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp permanent absetzen. • Kortikosteroide (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent) intravenös verabreichen.
<p>a: Basierend auf den <i>National Cancer Institute</i> (NCI) Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (engl. <i>common terminology criteria for adverse events</i>, CTCAE) Version 4.03 (NCI CTCAEv4.03).</p> <p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS); kg: Kilogramm; mg: Milligramm; μg: Mikrogramm.</p>		

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-20 wurden der Fachinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf Analysen zur Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen können aufgrund ungenügender pharmakokinetischer Daten keine Dosisempfehlungen gemacht werden. Die Dosierung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist daher mit Vorsicht und sorgfältiger Überwachung vorzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese

Tebentafusp wurde nicht bei Patienten mit signifikanten Herzerkrankungen in der Anamnese untersucht. Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Art der Anwendung

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

Tebentafusp muss für intravenöse Infusionen mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung, die Humanalbumin enthält, verdünnt werden. Jede Durchstechflasche Tebentafusp ist nur als Einzeldosis vorgesehen. Die Durchstechflasche mit Tebentafusp darf nicht geschüttelt werden.

Hinweise zur Verdünnung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die ersten 3 Behandlungsdosen

Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind 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 3 Tebentafusp-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden 3 Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Anschließende Behandlungsdosen

Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert), 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 Tebentafusp 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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert 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.

In den meisten Fällen setzte das CRS am Tag der Infusionsgabe ein und klang innerhalb eines medianen Zeitraums von 2 Tagen wieder ab. In nahezu allen CRS-Fällen trat Fieber auf, wobei die Körpertemperatur bei diesen Patienten üblicherweise innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Tebentafusp-Infusion anstieg. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung.

Die Überwachung der Patienten auf Anzeichen oder Symptome des CRS für mindestens 16 Stunden nach den ersten 3 Tebentafusp-Infusionen muss im stationären Umfeld mit sofortigem Zugang zu Arzneimitteln und Ausrüstung zur Reanimation erfolgen, um das CRS behandeln zu können. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit Komorbiditäten, einschließlich kardiovaskulären Erkrankungen, kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen.

Die Behandlung mit Tebentafusp wurde bei Patienten mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten 3 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 2).

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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. Darüber hinaus ist bei zugrundeliegendem CRS als auslösender Faktor eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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. Die Behandlung mit Tebentafusp ist auszusetzen, wenn das mit der Fridericia-Formel Frequenzkorrigierte QT-Intervall (engl. *corrected QT interval by Fridericia's formula*, QTcF) 500 Millisekunden (ms) übersteigt oder um ≥ 60 ms gegenüber dem Ausgangswert ansteigt. Außerdem sind alle zugrundeliegenden auslösenden Faktoren, einschließlich Elektrolytstörungen, zu behandeln. Die Behandlung ist fortzusetzen, sobald sich das QTcF-Intervall auf < 500 ms verbessert oder die Abweichung gegenüber dem Ausgangswert < 60 ms beträgt. Abhängig von der Länge und dem Schweregrad des kardialen Ereignisses und damit einhergehendem CRS ist die Behandlung mit Tebentafusp zu unterbrechen oder zu beenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis Tebentafusp eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 Millimol (mmol) Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tebentafusp wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Die Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp führt zur vorübergehenden Freigabe von Zytokinen, was Cytochrom (CY)P450-Enzyme unterdrücken kann. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen besteht jeweils während der ersten 24 Stunden nach den ersten 3 Dosen Tebentafusp bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, und zwar insbesondere dann, wenn diese eine geringe therapeutische Breite aufweisen. Diese Patienten sind auf das Auftreten von Toxizität (z. B. Warfarin) bzw. die Arzneimittelkonzentrationen (z. B. Ciclosporin) zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosis gleichzeitig angewendeter Arzneimittel anzupassen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tebentafusp und mindestens 1 Woche nach der letzten Tebentafusp-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tebentafusp bei Schwangeren vor. Mit Tebentafusp wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Tebentafusp während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Einleitung einer Behandlung mit Tebentafusp der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tebentafusp/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tebentafusp unterbrochen werden.

Fertilität

Mit Tebentafusp wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Wirkung von Tebentafusp auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tebentafusp hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Tebentafusp behandelten Patienten waren CRS (88 %), Ausschlag (85 %), Fieber (79 %), Pruritus (72 %), Ermüdung (66 %), Übelkeit (56 %), Schüttelfrost (55 %), Abdominalschmerz (49 %), Ödem (49 %), Hypo-/Hyperpigmentierung (48 %), Hypotonie (43 %), trockene Haut (35 %), Kopfschmerzen (32 %) und Erbrechen (34 %).

Bei 4 % der behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum permanenten Absetzen von Tebentafusp. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von Tebentafusp führte, war das CRS.

Nebenwirkungen, die zu mindestens einem Aussetzen der Dosis führten, traten bei 26 % der mit Tebentafusp behandelten Patienten auf (wöchentliche Dosisgabe), mit einem Median von einer ausgesetzten Dosis. Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten ein Aussetzen der Dosis erforderten, waren Ermüdung (3 %; Grad 1-3), Fieber (2,7 %; Grad 1-3), Alaninaminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1-4), Aspartataminotransferase erhöht (2,4 %; Grad 1-3), Abdominalschmerz (2,1 %; Grad 1-3) und Lipase erhöht (2,1 %; Grad 1-3).

Bei 4,2 % in der mit Tebentafusp behandelten Patientengruppe führten Nebenwirkungen zu mindestens einer Dosisänderung. Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten eine Dosisänderung erforderten, waren CRS (1,9 %; Grad 1-3) und Hypotonie (1,1 %; Grad 2-4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 3-21 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die in 2 klinischen Studien (IMCgp100-102 und IMCgp100-202) bei 378 Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom auftraten, die das empfohlene Dosierungsschema von Tebentafusp in Form von 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm wöchentlich erhielten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) -Systemorganklassen und bevorzugter Terminologie geordnet. Häufigkeiten aufgetretener Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben.

Tabelle 3-21: Mögliche Nebenwirkungen durch Tebentafusp als Monotherapie

	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis.
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹ .
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie.
Gelegentlich	Tumorlysesyndrom.
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit.
Häufig	Angst.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen ² , Schwindelgefühl, Parästhesie.
Häufig	Geschmacksstörung.
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Tachykardie ² .
Häufig	Arrhythmie ² , Vorhofflimmern ² .
Gelegentlich	Angina pectoris ² , Herzinsuffizienz ² .
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypotonie ² , Flush, Hypertonie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe.
Häufig	Schmerzen im Oropharynx, Hypoxie ² .
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit ² , Erbrechen ² , Diarrhoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Dyspepsie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus, trockene Haut, Hypo-/Hyperpigmentierung ⁴ , Erythem.
Häufig	Alopezie, nächtliche Schweißausbrüche.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerz in einer Extremität.
Häufig	Muskelspasmen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber ² , Ermüdung ³ , Schüttelfrost ² , Ödem ⁵ , grippeähnliche Erkrankung.
Untersuchungen	
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Lipase erhöht, Anämie,

	Lymphozytenzahl erniedrigt, Phosphat im Blut erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht.
Häufig	Amylase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leukozytenzahl erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Glukose im Blut erhöht.
Gelegentlich	Elektrokardiogramm QT verlängert.
<p>1 Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) wurde entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung des CRS durch die <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) adjudiziert. Es wird ein adjudiziertes CRS verwendet anstelle eines durch Prüfärzte berichteten CRS.</p> <p>2 Einige Ereignisse können mit CRS assoziiert sein oder davon unabhängig berichtete Ereignisse.</p> <p>3 Einschließlich Ermüdung und Asthenie.</p> <p>4 Einschließlich erworbene Pigmentlosigkeit der Haare, Ephelides, Verfärbung von Wimpern, Hypopigmentierung der Wimpern, Änderungen der Haarfarbe, Lentigo, Pigmentierungsstörung, Netzhautdepigmentierung, Hautdepigmentierung, Hautverfärbung, Hauthyperpigmentierung, Hauthypopigmentierung, Lentigo solaris, Vitiligo.</p> <p>5 Einschließlich Augenödem, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Schwellung um die Augenhöhle, Periorbitalödem, Schwellung des Augenlids, Pharynxödem, Lippenödem, geschwollene Lippe, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung, Schwellung, geschwollenes Gesicht.</p>	

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-21 wurden der Fachinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der klinischen Studie IMCgp100-202 kam es bei 89 % der mit Tebentafusp behandelten Patienten zu einem CRS (adjudiziert entsprechend den Konsensus-Richtlinien zur graduellen Einstufung durch *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) 2019). Unter der CRS-Gesamtinzidenz waren 12 % der Ereignisse vom Grad 1, 76 % vom Grad 2 und 0,8 % vom Grad 3. Die am häufigsten beobachteten Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Hypotonie und Kopfschmerzen. Ereignisse vom Grad 3, die im Zusammenhang mit dem CRS beobachtet werden können, sind Tachykardie, Hypoxie, Angina pectoris, Vorhofflattern und Funktionsstörung des linken Ventrikels.

Die Mehrheit (84 %) der CRS-Episoden begann am Tag der Infusionsgabe. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des CRS lag bei 2 Tagen. CRS führte nur selten (1,2 %) zum Absetzen der Behandlung. Alle CRS-Symptome bildeten sich zurück und waren meistens behandelbar mit intravenöser Flüssigkeitsgabe, Antipyretika oder einer Einzeldosis Kortikosteroide. 2 Patienten (0,8 %) erhielten Tocilizumab.

Informationen zum klinischen Management des CRS sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1, zu finden.

Akute Hautreaktionen

In der Studie IMCgp100-202 traten bei 91 % der mit Tebentafusp behandelten Patienten akute Hautreaktionen auf, darunter Ausschlag aller Grade (83 %), Pruritus (69 %), Erythem (25 %) und Hautödem (27 %). Die meisten Hautreaktionen waren vom Grad 1 (28 %) oder 2 (44 %), und bei einigen mit Tebentafusp behandelten Patienten kam es zu Ereignissen vom Grad 3 (21 %). Bei den Patienten, bei denen Ausschlag beobachtet wurde, handelte es sich häufig um Ausschlag (55 %), makulopapulösen Ausschlag (31 %) und Exfoliation der Haut (21 %). Nebenwirkungen vom Grad 3 in Form von Ausschlag wurden bei 5 % der Patienten berichtet und umfassten Ausschlag (2,4 %) und makulopapulösen Ausschlag (1,6 %).

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen auf, wobei die Häufigkeit der Reaktionen vom Grad ≥ 3 abnahm (Dosis 1: 17 %, Dosis 2: 10 %, Dosis 3: 8 %, Dosis 4: 3 %). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen akuter Hautreaktionen betrug 1 Tag bei mit Tebentafusp behandelten Patienten, die mediane Zeit bis zur Verbesserung auf Grad ≤ 1 betrug 6 Tage.

Informationen zum klinischen Management akuter Hautreaktionen sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 2, zu finden.

Erhöhte Leberenzymwerte

In der Studie IMCgp100-202, in der 95 % der Patienten bereits Lebermetastasen aufwiesen, war bei 65 % der mit Tebentafusp behandelten Patienten eine Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) auf Grad ≥ 1 zu beobachten. Erhöhungen des Bilirubins wurden bei 27 % der Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich mit einer Größenzunahme der Lebermetastasen assoziiert waren. Die Mehrheit der ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 trat im Allgemeinen während der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen auf. Bei den meisten Patienten mit ALT/AST-Erhöhungen auf Grad 3 oder 4 verbesserten sich diese innerhalb von 7 Tagen auf Grad ≤ 1 .

Immunogenität

Behandlungsbedingte Antikörper gegen Arzneimittel (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) gegen Tebentafusp wurden bei 33 % bzw. 29 % der Patienten, die Tebentafusp erhielten, in Studie IMCgp100-102 bzw. Studie IMCgp100-202 im gesamten Dosisbereich nachgewiesen. Der mediane Zeitraum bis zur ADA-Bildung betrug 6 bis 9 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tebentafusp.

Es lagen keine Hinweise zur Auswirkung von ADA auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Tebentafusp vor, auch wenn die geringe Anzahl an Patienten, die einen hohen ADA-Titer aufwiesen, keine belastbaren Schlussfolgerungen hinsichtlich der klinischen Bedeutung zulässt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Tebentafusp vor. Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung umgehend eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen der Fachinformation (European Medicines Agency (EMA), 2023):

Gemäß Annex IIb handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gemäß Annex IIc (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (engl. *periodic safety update reports*, PSURs) zu erstellen. Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der europäischen Union (EU) festgelegten Stichtage (engl. *List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission*, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der Fachinformation genannt (European Medicines Agency (EMA), 2023):

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Tebentafusp in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der national zuständigen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und alle sonstigen Aspekte des Programms, abklären.

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 Tebentafusp auf den Markt kommt, alle medizinischen Fachkräfte und

Patienten, die voraussichtlich Tebentafusp verschreiben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte.
- Informationsmappe für Patienten.

Schulungsmaterial für Ärzte:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- Behandlungsleitfaden für medizinisches Fachpersonal.

Behandlungsleitfaden für medizinisches Fachpersonal:

- Einzelheiten zur Überwachung von Patienten während der ersten 3 Infusionen und bei darauffolgenden Infusionen.
- Einzelheiten zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie.
- Beschreibung von CRS-Symptomen bei mit Tebentafusp behandelten Patienten, einschließlich Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Einsetzen, Behandlung und Rückgang.
- Einzelheiten zur CRS-Behandlung in Abhängigkeit vom Schweregrad, einschließlich der Empfehlung zur Kortikosteroid-Prämedikation beim CRS vom Grad 2, das andauert oder erneut auftritt, oder einem CRS vom Grad 3.
- Beschreibung des EKG-Schemas und der Behandlungsbedingungen auf Grundlage der EKG-Ergebnisse.
- Empfehlung zur sorgfältigen Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzinsuffizienz.
- Informationen zur Bedeutung der Aufklärung von Patienten über das Risiko des CRS und die Notwendigkeit, dass diese bei auftretenden CRS-Symptomen unverzüglich ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren müssen.
- Informationen zur Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und wie dabei vorzugehen ist.

Die Informationsmappe für Patienten:

- Packungsbeilage.
- Anleitung für den Patienten.

Anleitung für den Patienten:

- Informationen zum Risiko des mit Tebentafusp assoziierten CRS inklusive einer Beschreibung der Symptome.
- Informationen zur Bedeutung der unverzüglichen Kontaktaufnahme mit einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, sobald beim Patienten CRS-Symptome auftreten.
- Einzelheiten darüber, welchen Überwachungszeitplan der Patient zu erwarten hat.
- Informationen zur Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und wie dabei vorzugehen ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungstätigkeiten nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
CRS (Wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise zur Prämedikation, Überwachung und Behandlung von CRS je nach Schweregrad (Fachinformation, Abschnitt 4.2). • Warnhinweis, dass Tebentafusp ein CRS verursachen kann, was zu erwarten ist und wie ein CRS zu behandeln ist (Fachinformation, Abschnitt 4.4). • Warnhinweis zur Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzversagen (Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 4.4). • Empfehlung zur Durchführung eines EKGs bei allen Patienten vor und nach der Behandlung mit Tebentafusp (Fachinformation, Abschnitt 4.4.) • Warnung an den Patienten, bei Auftreten von CRS-Symptomen sofort den Arzt oder das Pflegepersonal zu informieren oder dringend einen Arzt aufzusuchen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). • Hinweis, dass dem Patienten Flüssigkeit per Infusion verabreicht und die Kortikosteroiddosis angepasst werden kann, um niedrigem Blutdruck aufgrund von CRS vorzubeugen (Fachinformation, Abschnitt 4.2 und Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 3). 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>CRS (Wichtiges identifiziertes Risiko)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Warnung an den Patienten, vor der Verabreichung von Tebentafusp mit dem Arzt oder dem Pflegepersonal über Herzprobleme, einschließlich QT-Intervall-Verlängerung, zu sprechen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). • Darstellung als unerwünschte Wirkung in der Fachinformation, Abschnitt 4.8. • Darstellung als Nebenwirkung in der Packungsbeilage, Abschnitt 4. • Eingeschränkte Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsleitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe. • Leitfaden für Patienten. 	
<p>Akute Hautreaktionen (Wichtiges identifiziertes Risiko)</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise zum Umgang mit akuten Hautreaktionen je nach Schweregrad (Fachinformation, Abschnitt 4.2). • Warnung, dass Tebentafusp akute Hautreaktionen hervorrufen kann, was zu erwarten ist und wie akute Hautreaktionen zu behandeln sind (Fachinformation, Abschnitt 4.4). • Warnung an den Patienten, bei Auftreten von Symptomen von Hautreaktionen sofort den Arzt oder das Pflegepersonal zu informieren oder dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). • Darstellung als unerwünschte Wirkung in der Fachinformation, Abschnitt 4.8. • Darstellung als Nebenwirkung in der Packungsbeilage, Abschnitt 4. • Eingeschränkte Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<p>Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>(Fehlende Informationen)</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung vor der Anwendung von Tebentafusp während der Schwangerschaft (Fachinformation, Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage, Abschnitt 2). • Empfehlung zur Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung (Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.6 und Packungsbeilage, Abschnitt 2). • Hinweis, dass keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt wurden (Fachinformation, Abschnitte 4.6 und 5.3). • Warnhinweis, dass das Stillen während der Behandlung mit Tebentafusp unterbrochen werden sollte (Fachinformation, Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage, Abschnitt 2). • Eingeschränkte Verschreibung. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.
<p>Anwendung bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung</p> <p>(Fehlende Informationen)</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung zur Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen, QT-Verlängerung und Risikofaktoren für Herzversagen (Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 4.4). • Empfehlung zur Durchführung eines EKGs bei allen Patienten vor und nach der Behandlung mit Tebentafusp (Fachinformation, Abschnitt 4.4) • Hinweis, dass Patienten mit klinisch bedeutsamen Herzerkrankungen von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.1). 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Herzerkrankung (Fehlende Informationen)	<ul style="list-style-type: none"> Warnung an die Patienten, vor der Verabreichung von Tebentafusp mit ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal über Herzprobleme, einschließlich der Verlängerung des QT-Intervalls, zu sprechen (Packungsbeilage, Abschnitt 2). Eingeschränkte Verschreibung. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine. 	
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>); EKG: Elektrokardiogramm.		

Die Angaben aus Tabelle 3-22 stammen aus dem Risk-Management-Plan für das zu bewertende Arzneimittel (Immunocore Ireland Ltd., 2022). Konkrete Angaben zur Umsetzung der genannten Maßnahmen zur Risikoreduzierung finden sich in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.3.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Tebentafusp ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.3 entstammen der Fachinformation (European Medicines Agency (EMA), 2023). Die Informationen in Abschnitt 3.4.4 wurden dem Risk-Management-Plan entnommen (Immunocore Ireland Ltd., 2022).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023)*. Letztes Update: 05.10.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.11.2023].
2. IMMUNOCORE IRELAND LTD. 2022. EU Risk Management Plan for KIMMTRAK (Tebentafusp). Version 1.0.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung des Genotyps	Mit Tebentafusp behandelte Patienten müssen einen Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-A*02:01-Genotyp aufweisen, der mittels eines validierten HLA-Genotypisierungssassays nachgewiesen wurde (Seite 2, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	ja
2	Krankenhausaufenthalt zur Überwachung des Patienten bei den ersten 3 Verabreichungen	Die ersten 3 Dosen Tebentafusp sind 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 (Seite 6, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	ja
3	Infusionsgabe vor Verabreichung	Zur Minimierung des Risikos einer mit dem CRS assoziierten Hypotonie ist auf Grundlage der klinischen Bewertung und des Volumenstatus des Patienten vor Beginn der Tebentafusp-Infusion diesem Flüssigkeit intravenös zu verabreichen (Seite 3, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Vitalzeichenüberwachung für 4 Stunden bei den ersten 3 Verabreichungen, 60 Minuten nach Verabreichung in den ersten 3 Monaten, danach 30 Minuten für alle weiteren Verabreichungen	<p>Wenn während einer der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden 3 Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.</p> <p><u>Anschließende Behandlungsdosen</u></p> <p>Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad \geq 2, die eine medizinische Intervention erfordert), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit Tebentafusp 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 (Seite 6 f., Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>	Ja
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>); HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.			

Die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-23 wurden der Fachinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand April 2022, letztes Update 05. Oktober 2023 (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Vor Beginn der Therapie mit Tebentafusp ist eine einmalige Bestimmung des Genotyps (HLA-A*02:01) notwendig. Für die ersten 3 Verabreichungen des Arzneimittels ist ein stationärer Aufenthalt mit der Verweildauer von jeweils einem Tag notwendig. Zudem ist eine

Infusionsgabe vor Verabreichung sowie eine Vitalzeichenüberwachung im Rahmen der ambulanten Verabreichungen vorgesehen. Aus Sicht des pUs sind für diese notwendigen Leistungen keine Anpassungen des EBM erforderlich (siehe Abschnitt 3.3.4).

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete EBM-Version ist in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2023.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 05.10.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.11.2023].