

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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Uveales
Melanom, HLA-A*02:01-positiv)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 11.07.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Tebentafusp in der Fassung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 18.11.2022 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tebentafusp wie folgt ergänzt:

Tebentafusp

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Dacarbazin,
- Ipilimumab,
- Lomustin,
- Nivolumab,
- Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-128) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) und im Detail Nachteile in spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie IMCgp100-202: Tebentafusp vs. Therapie nach ärztlicher Wahl (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab)

Studiendesign: offene, randomisierte, multizentrische kontrollierte Phase-II-Studie, Datenschnitt vom 13. Oktober 2020

Mortalität

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	252	21,7 [18,6; 28,6] 87 (34,5)	126	16,0 [9,7; 18,4] 63 (50,0)	0,51 [0,37; 0,71]; < 0,001 AD = 5,7 Monate
Subgruppen nach Laktat-Dehydrogenase (LDH) ^c					
LDH ≤ ULN	162	28,6 [22,2; k. A.] 28 (17,3)	80	18,4 [16,0; 21,4] 29 (36,3)	0,35 [0,21; 0,60] < 0,001 AD = 10,2 Monate
LDH > ULN	90	9,1 [7,0; 11,1] 59 (65,6)	46	6,7 [3,6; 8,3] 34 (73,9)	0,70 [0,46; 1,09] 0,105

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
	Keine geeigneten Daten
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
	Keine geeigneten Daten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	
	Keine geeigneten Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tebentafusp		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^d					
	245	k. A. 245 (100)	111	k. A. 105 (94,6)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^d					
	245	k. A. 68 (27,8)	111	k. A. 24 (21,6)	1,35 [0,84; 2,15]; 0,21
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^d					
	245	k. A. 132 (53,9)	111	k. A. 38 (34,2)	2,01 [1,40; 2,88]; < 0,01
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	245	k. A. 8 (3,3)	111	k. A. 7 (6,3)	0,45 [0,16; 1,24]; 0,12
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Zytokin-Freisetzungssyndrom	Keine geeigneten Daten				
Hautreaktionen ^e	245	k. A. 229 (93,5)	111	k. A. 51 (45,9)	6,26 [4,56; 8,6]; < 0,01
schwere Hautreaktionen ^e	245	k. A. 49 (20,0)	111	k. A. 0 (0)	k. A. ^f
immunvermittelte UEs	Endpunkt nicht operationalisiert				

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	245	k. A. 194 (79,2)	111	k. A. 66 (59,5)	1,68 [1,27; 2,23]; < 0,01
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	245	k. A. 79 (32,2)	111	k. A. 15 (13,5)	2,54 [1,46; 4,41]; < 0,01
Kopfschmerzen (PT, UEs)	245	k. A. 75 (30,6)	111	k. A. 11 (9,9)	3,22 [1,71; 6,06]; < 0,01
Parästhesie (PT, UEs)	245	k. A. 27 (11,0)	111	k. A. 1 (0,9)	12,3 [1,67; 90,53]; 0,01
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	245	k. A. 4 (1,6)	111	k. A. 6 (5,4)	0,27 [0,08; 0,96]; 0,04
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	245	k. A. 21 (8,6)	111	k. A. 2 (1,8)	4,76 [1,12; 20,31]; 0,04
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)	245	k. A. 28 (11,4)	111	k. A. 3 (2,7)	3,97 [1,2; 13,08]; 0,02
<p>a Gesamtüberleben: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach LDH-Status; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell, keine Angabe zur Stratifizierung und Berechnung des p-Wertes</p> <p>b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c ULN = 250 U/L; Daten (Datenschnitt 13.10.2020) aus der Dossierbewertung des G-BA (vom 1.8.2022) zum Verfahren D-768 Tebentafusp</p> <p>d ohne Ereignisse der Progression, die über die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ erhoben wurden</p> <p>e operationalisiert über die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“</p> <p>f Der pU legt keine Informationen zu HR (inklusive 95 %-KI) und p-Wert vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 20 % (n = 49) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0) im Vergleichsarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Tebentafusp auszugehen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; LDH = Lactat-Dehydrogenase; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; ULN = upper limit of normal; vs. = versus</p>					

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

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

ca. 100 - 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kimmtrak (Wirkstoff: Tebentafusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Februar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tebentafusp soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit uvealem Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Dies hat zum Ziel, die sofortige Diagnose und Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tebentafusp	605 881,61 € - 619 990,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	4 694,71 € - 12 497,72 €
Ipilimumab	65 157,24 €
Lomustin	1 291,70 €
Nivolumab	75 915,32 € - 76 207,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Tebentafusp	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	52,1	4 100 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8700 €
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € – 2 600 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*