

Tragende Gründe

zum 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 Orphan > 30 Mio: Uveales
Melanom, HLA-A*02:01-positiv)

Vom 16. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tebentafusp (Kimmtrak) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	11
2.5	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	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Tebentafusp (Kimmtrak) wurde am 1. Mai 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Kimmtrak zur Behandlung des uvealen Melanoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Tebentafusp im Anwendungsgebiet „Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 17. August 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von April 2022

bis März 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 1. Dezember 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tebentafusp nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tebentafusp (Kimmtrak) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tebentafusp als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Tebentafusp folgende Wirkstoffe zugelassen: Für das Aderhautmelanom sind explizit keine Wirkstoffe zugelassen. Für das metastasierte Melanom sind Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Dabrafenib,

Encorafenib, Vemurafenib, Binimetinib, Cobimetinib, Trametinib, Dacarbazin, Lomustin und Talimogen laherparepvec zugelassen.

Dabei ist die Anwendung der Wirkstoffe Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib sowie Vemurafenib laut Zulassung auf Patienten mit BRAF-V600-Mutation beschränkt. Die Zulassungen sind teilweise an spezifizierte Kombinationspartner gebunden.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine lokale bzw. zielgerichtete Behandlung von Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (TARE; bzw. selektive interne Radiotherapie (SIRT)), in beiden Studienarmen durchgeführt werden kann, sofern diese bei den Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib und Vemurafenib sowie Tebentafusp vor:
- Binimetinib: Beschluss vom 22. März 2019
 - Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016
 - Dabrafenib: Beschlüsse vom 16. Juni 2016, 17. März 2016
 - Encorafenib: Beschluss vom 22. März 2019
 - Ipilimumab: Beschlüsse vom 2. August 2018, 7. April 2016, 20. Dezember 2018, 2. August 2018
 - Nivolumab: Beschlüsse vom 15. Dezember 2016, 20. Dezember 2018
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
 - Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 19. Januar 2023, 15. Dezember 2016
 - Tebentafusp: Beschluss vom 20. Oktober 2022
 - Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016
 - Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Der hier zu bewertende Wirkstoff Tebentafusp ist der einzige Wirkstoff, der im vorliegenden Anwendungsgebiet explizit zugelassen ist.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV). Ein Vergleich mit dem

bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, scheidet hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Dementsprechend ist die Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation des metastasierten Aderhautmelanoms limitiert. Die vorliegenden internationalen Leitlinien empfehlen, Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren, wenn möglich im Rahmen einer klinischen Studie zu behandeln. In den Leitlinien und in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie wird ausgeführt, dass als Behandlungsoptionen Immuncheckpoint-Inhibitoren berücksichtigt werden können. Diesbezüglich werden die Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab genannt. Von den Leitlinien und den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird ferner ausgeführt, dass Chemotherapien nur eine (sehr) geringe Wirksamkeit aufweisen. Allerdings kann diese Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn keine geeignete klinische Studie zur Verfügung steht oder keine anderen Therapieoptionen in Betracht kommen. Diesbezüglich sind Dacarbazin und Lomustin zugelassen.

In Bezug auf MEK-Inhibitoren wird in Leitlinien ausgeführt, dass zielgerichtete Therapien nur im Rahmen einer klinischen Studie eingesetzt werden sollten. BRAF-Inhibitoren werden im vorliegenden Evidenzkörper nicht aufgeführt.

Hinsichtlich der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss lässt sich somit kein einheitlicher Therapiestandard benennen. Für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom wird daher 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.

Den Studienärztinnen und Studienärzten soll eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tebentafusp wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Tebentafusp zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 vorgelegt.

Die pivotale Studie IMCgp100-202 ist eine noch laufende, randomisierte, multizentrische, kontrollierte, unverblindete Phase-II-Studie in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) verglichen wurde.

Die Studie wurde ab Oktober 2017 in 58 Studienzentren und 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Australien, Ukraine und Russland) durchgeführt.

Die insgesamt 378 eingeschlossenen HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem uvealen Melanom wurden stratifiziert nach LDH-Status und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Sie haben in der Behandlungsphase entweder wöchentlich Tebentafusp oder alle drei Wochen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) erhalten.

Neben dem primären Studienendpunkt Gesamtüberleben wurden Daten zur Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse des präspezifizierten primären Datenschnittes vom 13. Oktober 2020 und zusätzlich für das Gesamtüberleben einen Datenschnitt vom 3. Juli 2023, in dem die Patientinnen und Patienten mindestens 36 Monate nachbeobachtet wurden, vor. Der präspezifizierte Datenschnitt vom 13. Oktober 2020 wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie IMCgp100-202 ist das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Stratifizierungsmerkmal LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN; $p = 0,04$). Für die Subgruppe LDH \leq ULN zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tebentafusp. Für die Subgruppe LDH $>$ ULN ist kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden. Dieses Ergebnis der Subgruppenanalyse zum Merkmal LDH wird als relevant erachtet, führt jedoch in der vorliegenden Bewertung in der Gesamtbewertung nicht zu entsprechend differenzierten Aussagen bei der Quantifizierung des Zusatznutzen.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie IMCgp100-202 mittels des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

In der Studie lagen die Rücklaufquoten im Vergleichsarm bereits zu Baseline unter 70 %. Zudem betrug der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mehr als 15 %. Die vorgelegten Ergebnisse sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet und werden nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Die Ergebnisse des Fragebogens wurden aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten nicht herangezogen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IMCgp100-202 mittels der Funktionsskalen und der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten im Vergleichsarm bereits zu Baseline unter 70 % lagen und der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mehr als 15 % betrug.

Nebenwirkungen

Die Nachbeobachtung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 90 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)

In der Studie IMCgp100-202 traten bei allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und bei 95% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein unerwünschtes Ereignis auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Nachteil von Tebentafusp.

Spezifische UE

Im Detail ergab sich für Tebentafusp ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab hinsichtlich des spezifischen UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs).

Demgegenüber zeigte sich für Tebentafusp ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab hinsichtlich der spezifischen UE Hautreaktionen, schwere Hautreaktionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, Kopfschmerzen, Parästhesie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Gefäßerkrankungen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit in der Gesamtschau ein Nachteil von Tebentafusp gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab festzustellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Tebentafusp zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom liegen Ergebnisse aus der Studie IMCgp100-202 zur Mortalität, Morbidität

(Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Tebentafusp im Vergleich zu Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) liegen aufgrund geringer Rücklaufquoten und deutlicher Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen keine bewertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor. Aussagen zur Morbidität und zur Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere UE (CTCAE ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Tebentafusp festzustellen. Im Detail überwiegen bei den spezifischen Nebenwirkungen nachteilige Effekte. In der Kategorie Nebenwirkungen ist daher insgesamt ein Nachteil für Tebentafusp festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben in einer fortgeschrittenen palliativen Behandlungssituation kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nachteil bei den Nebenwirkungen in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzen nicht rechtfertigt.

Im Ergebnis wird für Tebentafusp zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die noch laufende, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-II-Studie IMCgp100-202 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

In der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Diesen Endpunktkategorien wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tebentafusp aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Tebentafusp ist zugelassen zur Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Erwachsenen mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der noch laufenden, randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie IMCgp100-202 vor, in der Tebentafusp

gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Die vorgelegten Ergebnisse der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS bereits zu Baseline niedrig und stark zwischen den Gruppen unterschiedlich waren.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunktes schwere UE (CTCAE ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Tebentafusp festzustellen. Im Detail überwiegen bei den spezifischen Nebenwirkungen ebenfalls nachteilige Effekte.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem positiven Effekt im Gesamtüberleben negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben in einer fortgeschrittenen palliativen Behandlungssituation kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nachteil bei den Nebenwirkungen in der Gesamtbewertung eine Herabstufung im Ausmaß des Zusatznutzen nicht rechtfertigt.

Der G-BA stellt für HLA-A*02:01-positive Erwachsene mit einem inoperablem oder metastasiertem uvealen Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab) fest.

Die Aussagekraft wird als Anhaltspunkt eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die mit methodischen Unsicherheiten behaftet sind. Unsicherheiten entstehen dadurch, dass der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich erstdiagnostizierte Patientinnen und Patienten mit metastasiertem uvealen Melanom berücksichtigt wohingegen bereits erkrankte Personen, deren Tumor später metastasiert ist, nicht in die Berechnung eingehen. Weitere Unsicherheiten bestehen bei der Berechnung des Anteils an metastasierten Patientinnen und Patienten aufgrund der nicht nachvollziehbaren Spanne aus den Quellen und hinsichtlich der Höhe des geschätzten Anteilswertes von inoperablen Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender hinreichender Belege zur Bestimmung des Anteilswertes.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Laut Fachinformation wird empfohlen die ersten drei Behandlungen mit Tebentafusp stationär zu verabreichen. In nachfolgenden Behandlungszyklen kann Tebentafusp im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndrom unmittelbar zur Verfügung steht.

Für die Kostenberechnung werden die Fallszenarien a) rein stationäre Anwendung und b) stationäre Anwendung bei den ersten drei Behandlungen und nachfolgend ambulante Behandlung betrachtet.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp	einmalig Tag 1 ²	1	1,0	1,0
	einmalig Tag 8	1	1,0	1,0
	kontinuierlich ab Tag 15, 1 x alle 7 Tage	50,1	1,0	50,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin	kontinuierlich, Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5,0	87,0
	kontinuierlich, Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1,0	17,4
Ipilimumab	4 x 21-Tage-Zyklen	4,0	1,0	4,0
Lomustin	kontinuierlich ⁴ , 42-Tage-Zyklus	6,0	1,0	6,0 ⁴
Nivolumab	kontinuierlich, 14-Tage-Zyklus	26,1	1,0	26,1
	kontinuierlich, 28-Tage-Zyklus	13,0	1,0	13,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

² KIMMTRAK darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das Zytokin-Freisetzungssyndrom in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten drei KIMMTRAK-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen.

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp	<u>Tag 1:</u> 20 µg <u>Tag 8:</u> 30 µg <u>ab Tag 15:</u> 68 µg	<u>Tag 1:</u> 20 µg <u>Tag 8:</u> 30 µg <u>ab Tag 15:</u> 68 µg	<u>Tag 1:</u> 1 x 0,1 mg <u>Tag 8:</u> 1 x 0,1 mg <u>ab Tag 15:</u> 1 x 0,1 mg	52,1	52,1 x 0,1 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin	200 mg/m ² = 382 mg – 250 mg/m ² = 477,5 mg	382 mg – 477,5 mg	2 x 200 mg – 1 x 500 mg	87,0	174 x 200 mg – 87,0 x 500 mg
	850 mg/m ² = 1 623,5 mg	1 623,5 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg + 1 x 200 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg + 17,4 x 500 mg + 17,4 x 200 mg
Ipilimumab	3 mg/kg = 233,1 mg	233,1 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	4,0	4,0 x 200 mg + 4,0 x 50 mg
Lomustin ⁴	70 mg/m ² = 133,7mg – 100 mg/m ² = 191 mg	133,7mg – 191 mg	4 x 40 mg	6,0	24,0 x 40 mg
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13,0	52,0 x 120 mg

Kosten:

Im stationären Bereich:

Tebentafusp erfüllt gemäß Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 die Kriterien der NUB-Vereinbarung, weshalb für die stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel ein krankenhausspezifisches Entgelt zwischen den Vertragsparteien auf örtlicher Ebene mit dem jeweiligen Krankenhaus verhandelt wird, das nicht konkret bezifferbar ist. Die tatsächlich anfallenden Kosten können daher krankenhausspezifisch variieren. Als Näherung wird für die Kostenberechnung der stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel der Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen.

⁴ Die kumulative Gesamtdosis soll 1.000 mg Lomustin/m² Körperoberfläche nicht erreichen, da die Gefahr einer Lungenfibrose besteht.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tebentafusp	1 IFK	10 000,00 €	1 900 €	11 900 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat				

Im ambulanten Bereich:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tebentafusp 0,1 mg	1 IFK	12 314,66 €	2,00 €	700,00 €	11 612,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin 200 mg	10 PII	348,37 €	2,00 €	42,66 €	303,71 €
Dacarbazin 500 mg	1 PIF	95,58 €	2,00 €	10,67 €	82,91 €
Dacarbazin 1 000 mg	1 PIF	179,86 €	2,00 €	21,33 €	156,53 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	13 783,97 €	2,00 €	783,91 €	12 998,06 €
Ipilimumab 200 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	195,98 €	3 291,25 €
Lomustin 40 mg	20 HKP	748,40 €	2,00 €	100,55 €	645,85 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Prämedikation

Zur Minimierung des Risikos einer mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) assoziierten Hypotonie ist dem Patienten gegebenenfalls vor Beginn der Tebentafusp-Infusion intravenös Flüssigkeit zu verabreichen. Im Rahmen der stationären Behandlung sind die Kosten für die Prämedikation in der Fallpauschale enthalten. Die im Rahmen der ambulanten Behandlung anfallenden zusätzlichen Kosten für die Prämedikation können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben bezüglich der Prämedikation nicht genau beziffert werden.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet

zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 1. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tebentafusp beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tebentafusp beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.04.2024; 30.04.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken