



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Talimogen laherparepvec

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Talimogen laherparepvec (Imlygic®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Talimogen laherparepvec ist der 15. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. Juni 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2016 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.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und unter Würdigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente, ändert der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie:

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

- Vemurafenib

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

- Ipilimumab

2) Vorbehandelte Patienten:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

wie folgt:

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

- Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

- Pembrolizumab oder Nivolumab

2) Vorbehandelte Patienten:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie trägt den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht vorbehandelten Melanoms Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec 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 Talimogen laherparepvec nicht abgestellt.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Talimogen laherparepvec (Imlygic®) gemäß Fachinformation

IMLYGIC® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Talimogene Laherparepvec zur Behandlung des nicht-resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

- Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

- Pembrolizumab oder Nivolumab

2) Vorbehandelte Patienten:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Talimogen laherparepvec sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen²:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib (als Monotherapie), Dacarbazin, Ipilimumab (als Monotherapie), Lomustin, Nivolumab (als Monotherapie), Pembrolizumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib (als Monotherapie)

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen zur Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib): Beschluss vom 2. Juni 2016

Trametinib (in Kombination mit Dabrafenib): Beschluss vom 17. März 2016

Trametinib (Monotherapie): Beschluss vom 17. März 2016

Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014

Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht eine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Die genannte Wirkstoffkombination wird deshalb vom G-BA nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für Talimogen laherparepvec angesehen.

² Die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab sowie das Chemotherapeutikum Dacarbazin (als auch Lomustin) sind unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen.

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie den MEK-Inhibitoren Cobimetinib (nur in Kombination mit Vemurafenib) und Trametinib nach Zulassungsstatus verschiedene spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden alle Arzneimittel bewertet.

In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 3. April 2014).

Gegenüber Vemurafenib zeigte sowohl die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib (Beschluss vom 2. Juni 2016) als auch die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (Beschluss vom 17. März 2016) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors führte insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebensdauer. Für eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17. März 2016).

Ein Zusatznutzen von Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab gegenüber Vemurafenib ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber einem BRAF-Inhibitor zeigt.

Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall allerdings für gerechtfertigt, Vemurafenib plus Cobimetinib sowie Dabrafenib plus Trametinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien neben Vemurafenib für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor festzulegen.

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die Zweitlinientherapie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf nicht vorbehandelte Patienten erweitert. In der Erstlinientherapie von Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor konnte für Ipilimumab vom G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin festgestellt werden (Beschluss vom 5. Juni 2014), da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.

Dem Wirkstoff Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 7. Januar 2016).

Mit Pembrolizumab steht eine weitere in der Versorgung noch neue immuntherapeutische Behandlungsoption zur Verfügung. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.

Nivolumab und Pembrolizumab stellen in der Versorgung noch neue Behandlungsoptionen dar. Der G-BA hält es aufgrund der vorliegenden Daten im konkreten Fall für gerechtfertigt, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichermaßen zweckmäßige Ver-

gleichstherapien für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festzulegen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind Dacarbazin und Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht (mehr) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

2) Vorbehandelte Patienten

Bei vorbehandelten Patienten erfolgt die weitere Therapie patientenindividuell und unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie. Eine Standardtherapie lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz nicht bestimmen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec wie folgt bewertet:

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Vorbehandelte Patienten:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec wurde für keine Patientenpopulation Ergebnisse einer direkten Vergleichsstudie gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich geeignete Studien konnten vom pharmazeutischen Unternehmer ebenso wenig identifiziert werden.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden stattdessen die Ergebnisse der randomisierten, offenen Zulassungsstudie OPTiM dargelegt. Gegenstand dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der intraläsionalen Behandlung mit Talimogen laherparepvec im Vergleich zu subkutan angewendetem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) bei Patienten mit nicht-resezierbarem Melanom. Die vorgelegten Auswertungen sind beschränkt auf die Teilpopulation der Studienpatienten im Stadium IIIB, IIIC und IVMIa, für welche auch in der Folge eine Zulassung erteilt wurde. Als primärer Endpunkt wurde die dauerhafte Ansprechrate (durable response rate, DRR), definiert als Gesamtansprechrate (vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen, das mindestens sechs Monate lang anhielt) erhoben. Neben dem Therapieansprechen wurden das Gesamtüberleben, die unerwünschten Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-BRM (Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier) erhoben.

Nicht vorbehandelte Patienten

Weder für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Tumor, noch für Patienten mit BRAF-V600-wildtyp Tumor sind auf Grundlage der vorgelegten Studie vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vemurafenib beziehungsweise Ipilimumab, möglich. Auch ein deskriptiver Vergleich der Ergebnisse der Studie OPTiM mit verschiedenen pivotalen Studien zu im Anwendungsgebiet zugelassenen und in der Therapie gebräuchlichen Wirkstoffen ist nicht adäquat. Wie vom pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier dargestellt, unterscheiden sich die Patientenpopulationen der in die Vergleiche einbezogenen Studien maßgeblich beispielsweise hinsichtlich der Verteilung des Krankheitsstadiums oder des BRAF-Mutationsstatus. Unter Berücksichtigung der verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung der unterschiedlichen Patientenpopulation innerhalb der Indikation, ist es in der Gesamtschau daher für keine der beiden Teilpopulation möglich einen Zusatznutzen gegenüber den nach derzeit anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßigen Therapien im Anwendungsgebiet festzustellen.

Vorbehandelte Patienten

Der in der Zulassungsstudie OPTiM verwendete Komparator GM-CSF ist des Weiteren auch kein Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Die Studie kann daher auch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec bei vorbehandelten Patienten mit malignem Melanom herangezogen werden. Es liegt keine Zulassung für ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff GM-CSF vor, weder für die vorliegende Indikation noch im Allgemeinen. GM-CSF ist derzeit kein Standard in der Versorgung und war es auch zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht. Auch die im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA konsultierten Experten äußerten sich kritisch zum gewählten Komparator. Diese Einschätzung wird auch von den im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens stellungnehmenden Fachexperten geteilt. Somit ist es auch für vorbehandelte Patienten nicht möglich einen Zusatznutzen gegenüber den nach derzeit anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßigen Therapien im Anwendungsgebiet festzustellen.

Für alle drei vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfassten Subgruppen ist der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen wird als adäquat erachtet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies betrifft insbesondere den Anteil der Patienten in den bewertungsgegenständlichen Stadien IIIB, IIIC und IVM1a, der auf Grundlage der ermittelten Anteile in mehreren Zulassungsstudien bestimmt wurde.

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

Imlygic® (Wirkstoff: Talimogen laherparepvec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Oktober 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002771/WC500201079.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Talimogen laherparepvec sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Patienten, die mit Imlygic® behandelt werden, müssen den Patientenausweis ausgehändigt bekommen und über die Risiken von Imlygic® informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Folgende Wirkstoffe sind in den jeweiligen Teilpopulationen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst:

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

- Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Dabrafenib plus Trametinib

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

- Pembrolizumab, Nivolumab

2) Vorbehandelte Patienten

- Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib, Dabrafenib, Trametinib, Dabrafenib plus Trametinib, Dacarbazin, Lomustin, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Angaben zu diesen Wirkstoffen gemeinsam in den entsprechenden Tabellen abgebildet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Lomustin

Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. In der Fachinformation zu Lomustin (Cecenu®, Stand: Februar 2015) wird jedoch kein bestimmter Kombinationspartner benannt, auch wird die Kombinationstherapie nicht allein auf eine Arzneimitteltherapie bezogen, z.B. kann auch mit einer Strahlentherapie kombiniert werden.

In Bezug auf die betreffende zweckmäßige Vergleichstherapie, in deren Rahmen auch Lomustin eingesetzt werden kann, lässt sich kein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Talimogen laherparepvec	1 x pro 14-Tage-Zyklus ³	26 ⁴	1	26
Cobimetinib ⁵	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Dabrafenib ⁶	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	5 x pro 21 Tage-Zyklus	17 ⁴	5	85
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 ⁴	1	17
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Lomustin ⁷	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1	8
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 ⁴	1	17
Trametinib ⁶	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 ⁴	1	26

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

³ Abweichend hiervon beginnt der zweite Zyklus 21 Tage nach dem ersten Zyklus.

⁴ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁵ In der Kombination mit Vemurafenib laut zugelassenem Anwendungsgebiet.

⁶ Hinsichtlich der Anwendung als Monotherapie gegenüber der Anwendung in der vorliegend zudem betrachteten Kombinationstherapie ergeben sich keine Unterschiede.

⁷ Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet lässt sich jedoch nicht benennen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Talimogen laherparepvec	Initiale Behandlung:				
	10 ⁶ PFU ⁸ /ml	0,1·10 ⁶ - 4·10 ⁶ PFU	1 - 4 ml á 10 ⁶ PFU/ml ⁹	1	1 Durchstechflasche mit 10 ⁶ PFU/ml bis 4 Durchstechflaschen mit 10 ⁶ PFU/ml
	Folgebehandlung:				
	10 ⁸ PFU/ml	0,1·10 ⁸ - 4·10 ⁸ PFU	1 - 4 ml á 10 ⁸ PFU/ml ⁹	25	25 Durchstechflaschen mit 10 ⁸ PFU/ml bis 100 Durchstechflaschen mit 10 ⁸ PFU/ml
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabletten mit 20 mg
Dabrafenib ⁶	2 x 150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 Kapseln mit 75 mg
Dacarbazin	Behandlungsmodus: 5 x pro 21 Tage-Zyklus				
	200 – 250 mg/m ²	378 mg bis 472,5 mg	2 x 200 bis 1 x 500 mg	85	170 Durchstechflaschen mit 200 mg bis 85 Durchstechflaschen mit 500 mg
	Behandlungsmodus: 1 x pro 21-Tage- Zyklus				
	850 mg/m ²	1 606,5 mg	1 x 200 mg 1 x 500 mg 1 x 1 000 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 200 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 500 mg Dosierung 17 Durchstechflaschen mit 1 000 mg Dosierung
Ipilimumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 Durchstechflaschen mit 50 mg 4 Durchstechflaschen mit 200 mg

⁸ Plaque-bildende Einheiten.

⁹ Die Dosierung von Talimogen laherparepvec ist abhängig von der Größe der zu behandelnden Läsion. Bei Dosierungen < 1 ml pro Zyklus wird der Rest der Injektionslösung als Verwurf berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lomustin	70–100 mg/m ²	132,3 bis 189 mg	4 x 40 bis 5 x 40 mg	8	32 bis 40 Kapseln mit 40 mg
Pembrolizumab	2 mg/kg KG	152,6 mg	4 x 50 mg	17	68 Durchstechflaschen mit 50 mg
Trametinib ⁶	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 Tabletten mit 2 mg
Vemurafenib ⁶	2 x 960 mg	1 920 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabletten mit 240 mg
Nivolumab	3 mg/kg KG	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Talimogen laherparepvec	2 949,97 € 10 ⁶ /10 ⁸ PFU, 1 Durchstechflasche	2 780,30 € [1,77 € ¹¹ , 167,90 € ¹²]
Cobimetinib ¹⁰	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € ¹¹ ; 405,92 € ¹²]
Dabrafenib	7 443,00 € 75 mg, 120 Hartkapseln	7 019,43 € [1,77 € ¹¹ ; 421,80 € ¹²]
Dacarbazin	415,56 € 200 mg, 10 Durchstechflaschen 112,13 € 500 mg, 1 Durchstechflasche 213,27 € 1 000 mg, 1 Durchstechflasche	282,79 € [1,77 € ¹¹ , 131,00 € ¹²] 72,78 € [1,77 € ¹¹ , 37,58 € ¹²] 130,71 € [1,77 € ¹¹ , 80,79 € ¹²]

¹⁰ Vorläufige Kosten des Arzneimittels, da die Erstattungsbetragsverhandlungen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch andauern.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ipilimumab	3 957,73 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	3 733,21 € [1,77 € ¹¹ ; 222,75 € ¹²]
	15 658,95 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	14 766,17 € [1,77 € ¹¹ ; 891,01 € ¹²]
Lomustin	748,07 € 40 mg, 20 Hartkapseln	579,01 € [1,77 € ¹¹ ; 167,29 € ¹²]
Pembrolizumab	2 095,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	1 977,22 € [1,77 € ¹¹ ; 116,39 € ¹²]
Trametinib	4 981,10 € 2 mg, 30 Tabletten	4 698,13 € [1,77 € ¹¹ ; 281,20 € ¹²]
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ¹¹ , 104,79 € ¹²]
Nivolumab	678,36 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	639,64 € [1,77 € ¹¹ ; 36,95 € ¹²]
	1 674,78 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 580,64 € [1,77 € ¹¹ ; 92,37 € ¹²]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

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.

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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 sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Mai 2015, eingegangen am 20. Mai 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. Juli 2015 statt.

Am 9. Februar 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Der pharmazeutische Unternehmer wurde über die Änderung mit Schreiben vom 9. Februar 2016 informiert.

Am 15. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO [je nach Verfahren einfügen: Nummer 2, 3, 4, 5 oder 6], fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2016 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 Talimogen laherparepvec beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken