

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)*

Amgen GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 - allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen .....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie - alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
bzw.	beziehungsweise
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DRR	dauerhafte Ansprechrate (durable response rate)
EAC	Endpunkt-Bewertungs-Komitee (endpoint assessment committee)
FACT-BRM	Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier
ggf.	gegebenenfalls
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
HSV-1	Herpes-simplex Virus Typ 1
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
ml	Milliliter
n. b.	nicht bestimmbar
OPTiM	Oncovex (GM-CSF) Pivotal Trial in Melanoma
ORR	Gesamtansprechrage (objective response rate)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PFU	Plaque-bildende Einheiten (plaque-forming units)
PR	partiellles Ansprechen (partial response)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SGB	Sozialgesetzbuch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TNM	Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen
TOI	Trial Outcome Index
vgl.	vergleiche
vs.	versus
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 - allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Hanauer Straße 1 80992 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Andrea Lebioda
<b>Position:</b>	Manager Health Economics & Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Hanauer Straße 1, 80992 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 1490961617
<b>Fax:</b>	+49 89 1490962011
<b>E-Mail:</b>	andrea.lebioda@amgen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Amgen Europe B.V.</b>
<b>Anschrift:</b>	Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Niederlande



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Talimogen laherparepvec</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>IMLYGIC®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX51</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Talimogen laherparepvec ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich vom Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) ableitet. HSV-1 wurde durch die funktionelle Deletion von zwei Genen (*ICP34.5* und *ICP47*) und die Insertion der codierenden Sequenz für den humanen Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) genetisch verändert. Durch die genetischen Veränderungen wurden zum einen die pathogenen Eigenschaften des Virus abgeschwächt und zum anderen die Selektivität für Tumorzellen erhöht. Dies bedeutet, dass die Replikation von Talimogen laherparepvec in Tumorzellen stattfindet, während nicht-maligne Zellen aufgrund physiologischer antiviraler Abwehrmechanismen vor einer Infektion mit Talimogen laherparepvec geschützt sind. Zusätzlich wurde das Gen, welches für das immunstimulierende Protein humanes GM-CSF codiert, mit zwei Kopien in das Genom des HSV-1 eingefügt. Dies führt dazu, dass GM-CSF von der Tumorzelle hergestellt und am Wirkort nach Befall und Lyse der infizierten Tumorzelle freigesetzt wird, wodurch Antigen-präsentierende Zellen rekrutiert und aktiviert werden.

Im Gegensatz zu bisherigen Therapien besitzt Talimogen laherparepvec einen dualen Wirkmechanismus, indem es zum einen lokal eine direkte Zerstörung der Tumorzellen induziert und zum anderen systemisch das zelluläre Immunsystem dahingehend stimuliert, im Körper ausgebreitete Tumorzellen über eine T-Zell-Immunantwort zu erkennen und zu zerstören.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Talimogen laherparepvec wirkt daher bereits in Schritt 1 und Schritt 2 des „Cancer-Immunity Cycles“, indem es direkt zur Lyse von Tumorzellen und zur Freisetzung von GM-CSF und Tumorantigenen sowie zur anschließenden Antigen-Präsentation auf dendritischen Zellen führt. Hierin besteht auch ein wichtiger Unterschied zu Checkpoint-Inhibitoren, die erst in Schritt 3 (Anti-Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen-4-(CTLA-4)-Antikörper: Ipilimumab) bzw. in Schritt 7 (Anti-Programmed-Cell-Death-1-(PD-1)-Antikörper: Nivolumab und Pembrolizumab) wirken (vgl. Modul 2).

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
IMLYGIC <sup>®</sup> 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).	16.12.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. inkl.: inklusive		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
inkl.: inklusive	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht vorbehandelte Patienten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem <i>BRAF</i>-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib</li> <li>○ Patienten mit einem <i>BRAF</i>-V600-wildtyp-Tumor: Ipilimumab</li> </ul> </li> <li>• Vorbehandelte Patienten               <p style="margin-left: 20px;">Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.</p> </li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  <i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmt:

Für Talimogen 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 ZVT für:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- nicht vorbehandelte Patienten
  - Patienten mit einem *BRAF*-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib
  - Patienten mit einem *BRAF*-V600-wildtyp-Tumor: Ipilimumab
- vorbehandelte Patienten
  - Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (patientenindividuelle Therapie).

In den tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungsverfahren für Pembrolizumab und Nivolumab bei vorbehandelten Patienten mit malignem Melanom im fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Stadium hat der G-BA für vorbehandelte Patienten folgende Therapien eingeschlossen: Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Dacarbazin, Lomustin, Trametinib, Kombinationstherapie von Trametinib / Dabrafenib, Kombinationstherapie von Cobimetinib / Vemurafenib sowie Pembrolizumab bzw. Nivolumab.

Die Zytostatika Dacarbazin und Lomustin sollen gemäß Leitlinienempfehlungen nur dann Verwendung finden, wenn neuere Wirkstoffe bzw. die Teilnahme in klinischen Studien nicht zur Verfügung stehen. In der aktuellen klinischen Praxis werden Dacarbazin und Lomustin daher erst nach Ausschöpfen dieser Therapieoptionen eingesetzt. Dies bedeutet jedoch gleichzeitig auch ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit viszeraler Metastasierung (Stadium IVM1b/c). Somit spielen Zytostatika aufgrund der Fülle neuer potenter Therapieoptionen und laufender klinischer Studien keine Rolle mehr bei der Therapie der im vorliegenden Dossier betrachteten Patienten und werden daher nicht weiter berücksichtigt.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec wurde die Zulassungsstudie OPTiM herangezogen, in der Talimogen laherparepvec mit GM-CSF verglichen wurde. Die Verwendung von GM-CSF im Kontrollarm folgte einer gut begründbaren wissenschaftlichen Rationale und stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz dar (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1). Andere Vergleichstherapien waren zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ungeeignet, da:

- damals lediglich Dacarbazin zur Behandlung des malignen (fortgeschrittenen) Melanoms zugelassen war und durch eine zum Teil bereits vor Studieneinschluss durchgeführte Vortherapie mit Dacarbazin diese Vergleichsoption nicht mehr geeignet erschien.
- eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus keine gängige klinische Praxis war.
- neue Therapieoptionen (*BRAF*-, *MEK*-Inhibitoren, Anti-CTLA-4- und Anti-PD-1-Antikörper) noch nicht zugelassen waren.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier die zweiarmige Zulassungsstudie OPTiM herangezogen, in der Talimogen laherparepvec mit GM-CSF verglichen wurde. Die zur Bewertung dargelegten Ergebnisse beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung).

### Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben in der Zielpopulation lag unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec bei 41,1 Monaten. Dahingegen lag das Gesamtüberleben unter Behandlung mit GM-CSF im Median bei 21,5 Monaten. Es konnte eine signifikante Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec um 43 % (Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80]; p-Wert = 0,0009) im Beobachtungszeitraum erreicht werden.

Die signifikante Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec bestätigte sich in der finalen Analyse (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung). Im Median überlebten Patienten 46,8 Monate (95 %-KI [31,2; n. b.]) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec und 21,5 Monate (95 %-KI [17,4; 29,6]) unter GM-CSF.

### Morbidität

#### *Dauerhafte Ansprechräte*

Hinsichtlich der dauerhaften Ansprechräte, d. h. einem anhaltenden Ansprechen über mehr als sechs Monate, konnte unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec eine statistisch signifikante Verbesserung um 24 % (p-Wert < 0,0001) gemäß Beurteilung des unabhängigen Endpunkt-Bewertungs-Komitee (EAC) gegenüber GM-CSF erzielt werden (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5]).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gesamtansprechrates*

Bei der vom EAC bewerteten Gesamtansprechrates wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung von 38,2 % (p-Wert < 0,0001) unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec erzielt (Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2]). Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 16,6 % und ein partielles Ansprechen bei 23,9 % der Patienten durch die Behandlung mit Talimogen laherparepvec erreicht.

**Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-BRM*

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden der Functional Assessment of Cancer Therapy - Biologic Response Modifier (FACT-BRM)-Gesamtscore und der FACT-BRM-Trial Outcome Index (TOI) herangezogen. Unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec berichteten die Patienten über eine konstante Lebensqualität.

**Nebenwirkungen**

In der Gesamtheit konnten die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec als gut kontrollierbar und behandelbar eingestuft werden. Insgesamt 98 % der unter der Behandlung mit Talimogen laherparepvec berichteten unerwünschten Ereignisse in der Gesamtpopulation der OPTiM-Studie hatten einen nur milden oder mäßigen Schweregrad.

Unter Behandlung mit Talimogen laherparepvec traten in der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) Fatigue, Schüttelfrost, Pyrexie, grippeähnliche Erkrankungen, Übelkeit sowie Schmerzen an der Injektionsstelle als häufigste unerwünschte Ereignisse auf ( $\geq 25$  %). Grippeähnliche Symptome gingen gewöhnlich innerhalb von 72 Stunden zurück. Das am häufigsten vorkommende unerwünschte Ereignis des Grades 3 oder höher war Schmerzen in den Extremitäten (2,5 %). Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in beiden Behandlungsarmen mit einer vergleichbaren, geringen Häufigkeit zu verzeichnen. Es traten unter Talimogen laherparepvec keine tödlichen therapiebedingten unerwünschten Ereignisse auf.

Zusammenfassend weist Talimogen laherparepvec eine sehr gute Verträglichkeit auf.

**Subgruppenanalysen**

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, dauerhafte Ansprechrates, Gesamtansprechrates und Sicherheit konnte in keiner der Subgruppen Anzeichen für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Talimogen laherparepvec ist die erste in der EU zugelassene immun-onkolytische Virustherapie und ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung. Somit ist Talimogen laherparepvec als einzige Therapiesubstanz spezifisch bei Patienten in diesem nur regional metastasierten Stadium der Erkrankung bzw. bei alleiniger Haut- oder Lymphknotenfernmetastasierung zugelassen und stellt damit eine bedeutende Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom speziell in diesen Stadien dar.

Tabelle 1-9 zeigt die Ergebnisse und den Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec im Vergleich zu GM-CSF.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusatznutzen

Endpunkt	Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>	Zeit bis zum Ereignis (Monate; Median): <b>41,1 vs. 21,5</b> Ereignisse (Rate): <b>49,1 % vs. 66,3 %</b> Hazard Ratio 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,80] p-Wert = 0,0009	Nicht quantifizierbar
<b>Morbidität</b>		
<b>Dauerhafte Ansprechrate (DRR)</b>		
Dauerhafte Ansprechrate <sup>a</sup>	Rate: <b>25,2 % vs. 1,2 %</b> Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [3,9; 211,5] p-Wert < 0,0001 <sup>b</sup>	Nicht quantifizierbar
<b>Gesamtansprechrate (ORR)</b>		
Gesamtansprechrate <sup>a</sup>	Rate: <b>40,5 % vs. 2,3 %</b> Odds Ratio 28,6; 95 %-KI [6,8; 120,2] p-Wert < 0,0001 <sup>b</sup>	Nicht quantifizierbar
Vollständiges Ansprechen (CR)	Rate: <b>16,6 % vs. 0,0 %</b> Odds Ratio n. b.; 95 %-KI [n. b.; n. b.] p-Wert < 0,0001 <sup>b</sup>	
Partielles Ansprechen (PR)	Rate: <b>23,9 % vs. 2,3 %</b> Odds Ratio 13,2; 95 %-KI [3,1; 56,2] p-Wert < 0,0001 <sup>b</sup>	
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Sicherheit<sup>c</sup></b>		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: <b>98,8 % vs. 93,4 %</b> Odds Ratio 5,67; 95 %-KI [1,07; 29,92] p-Wert = 0,035 <sup>b</sup>	Kein Hinweis auf einen größeren Schaden
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignissen: <b>20,2 % vs. 13,2 %</b> Odds Ratio 1,68; 95 %-KI [0,78; 3,61] p-Wert = 0,209 <sup>b</sup>	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder höher	Patienten mit Ereignissen: <b>32,5 % vs. 23,7 %</b> Odds Ratio 1,55; 95 %-KI [0,83; 2,89] p-Wert = 0,175 <sup>b</sup>	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignissen: <b>8,6 % vs. 6,6 %</b> Odds Ratio 1,33; 95 %-KI [0,46; 3,85] p-Wert = 0,798 <sup>b</sup>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=86)	Ausmaß des Zusatznutzens
a: Nach Bewertung durch das EAC. b: Der p-Wert bezieht sich auf den Behandlungsunterschied (absolute Risikoreduktion). c: Basierend auf der Safety Population: Talimogen laherparepvec (N=163) vs. GM-CSF (N=76). d: Schließt den Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogression und Tod ein (Safety-Population). CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRR: dauerhafte Ansprechrates; EAC: Endpunkt-Bewertungs-Komitee; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Gesamtansprechrates; PR: partielles Ansprechen; vs.: versus		

Ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für die gesamte Zielpopulation (Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) wird aufgrund der nachfolgenden Punkte abgeleitet:

Talimogen laherparepvec ist unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie anwendbar und im Gegensatz zu anderen verfügbaren Therapien beim malignen Melanom speziell in den nur lokal fortgeschrittenen bzw. nur in Haut und Lymphknoten metastasierten Erkrankungsstadien anwendbar. Damit stellt diese Therapie eine potente und notwendige Therapieoption für eine kleine Patientengruppe dar.

Die mit Talimogen laherparepvec behandelte Patientenpopulation konnte nicht vollumfänglich bezüglich des *BRAF*-V600-Mutationsstatus charakterisiert und unterteilt werden, da eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie noch nicht klinischer Standard war. Aus diesem Grund und aufgrund des Fehlens von geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nach Bucher kann der Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec nicht vollumfänglich nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien getrennt dargelegt werden. Allerdings haben erste publizierte Vergleiche mit Ipilimumab einen Vorteil zugunsten der Therapie mit Talimogen laherparepvec für diese spezifische Patientenpopulation gezeigt. Die im Dossier dargelegte Analyse einer möglichen Effektmodifikation anhand der Subgruppenmerkmale *BRAF*-Mutationsstatus und Therapielinie adressiert den, vom G-BA vorgenommenen Therapiesplit für die verschiedenen Teilpopulationen. In den Subgruppenanalysen konnte weder für das Merkmal *BRAF*-Mutationsstatus noch für das Merkmal Therapielinie eine Effektmodifikation beobachtet werden. Demnach sind die dargestellten Effekte robust und treten unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie auf.

Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus dieser onkolytischen Immuntherapie, der *BRAF*-unabhängigen Anwendbarkeit und der beeindruckenden Mortalitätsergebnisse gegenüber GM-CSF stellt Talimogen laherparepvec einen potenten Therapiebaustein beim malignen Melanom dar: Talimogen laherparepvec konnte die mediane Überlebenszeit von 21,5 auf 41,1 Monate fast verdoppeln. Dabei ist bezüglich der Wirksamkeit, wie im Abschnitt 4.4.2

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Modul 4) dargestellt, GM-CSF durchaus mit Dacarbazin zu vergleichen. Die Zulassung speziell für die nur kleine Gruppe von nicht-resezierbaren Patienten im frühen metastasierten Krankheitsstadium ist eine notwendige Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen und ermöglicht eine dauerhafte Remission und eine starke Verlängerung des Überlebens bei sehr guter Verträglichkeit.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der zweiarmigen OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) eine signifikante Überlegenheit von Talimogen laherparepvec im Vergleich zum Studienkomparator hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit bei dieser kleinen und spezifischen Patientenpopulation. Die Effekte sind zudem konsistent über alle Subgruppen hinweg.

Aus den dargelegten inhaltlichen und formalen Gründen wird daher ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Talimogen laherparepvec abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das maligne Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut mit steigender Inzidenz. Die Prognose für Patienten mit malignem Melanom ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. So besteht insbesondere ab Stadium IIIB eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als für Patienten in früheren Stadien. Talimogen laherparepvec 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 (Zielpopulation,). Die Stadien IIIB, IIIC und IVM1a sind gemäß TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer / International Union Against Cancer definiert.

Talimogen laherparepvec ist damit im Gegensatz zu anderen verfügbaren Therapien speziell für Patienten mit nur lokal fortgeschrittener bzw. nur in Haut und Lymphknoten metastasierter Erkrankung zugelassen. Mit Talimogen laherparepvec ist es möglich, in diesen frühen metastasierten Krankheitsstadien (ab Stadium IIIB) dauerhafte Remissionen zu erreichen, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und das Überleben signifikant zu verlängern. Ferner können Folgetherapien, die teilweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, durch Talimogen laherparepvec verhindert bzw. hinausgezögert werden.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das maligne Melanom ist eine schwerwiegende Erkrankung, die durch eine frühe Entstehung von Metastasen und damit einhergehend einer rasch sinkenden Lebenserwartung gekennzeichnet ist. Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenen,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

häufig nicht mehr kurativ resezierbaren Lymphknotenmetastasen noch 59 % (Stadium IIIB) bzw. 40 % (Stadium IIIC) beträgt, liegt das 5-Jahres-Überleben bei Fernmetastasierung (Stadium IV) nur noch bei 11 % bis 20 %. Trotz einer deutlichen Verbesserung durch neue Therapieoptionen wie Ipilimumab, *BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren und Anti-PD-1-Antikörpern hinsichtlich Ansprechrate, der Dauer des Ansprechens und des Gesamtüberlebens im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, besteht nach wie vor ein erheblicher therapeutischer Bedarf, da ca. 60 % der Patienten mit metastasiertem Melanom nicht auf die neuen Behandlungen ansprechen und nur einer von zehn Patienten ein vollständiges Ansprechen erreicht. Die Überlebenszeiten sind noch immer stark limitiert und liegen sehr häufig unter zwei Jahren. Zudem sind diese Therapien oft mit erheblichen Nebenwirkungen und hieraus resultierenden Therapieabbrüchen verbunden.

Talimogen laherparepvec ist ein gentechnisch veränderter Organismus (Virus) und adressiert den therapeutischen Bedarf auf mehrfache Weise, indem es:

- im Gegensatz zu den bisherigen Therapien gleichzeitig lokal - durch direkte Zerstörung der Tumorzellen - und systemisch durch eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems wirkt, und unabhängig von *BRAF*-Mutationsstatus und Behandlungslinie gegeben werden kann,
- bereits zu Beginn des „Cancer-Immunity Cycle“ wirkt (vgl. Modul 2) und ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert,
- speziell für die Stadien IIIB, IIIC und IVM1a zugelassen ist,
- in der Zulassungsstudie einen statistisch signifikanten Vorteil beim medianen Überleben, der dauerhaften Ansprechrate und der Gesamtansprechrate gegenüber GM-CSF in der Zielpopulation gezeigt hat, bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit.

Talimogen laherparepvec ist somit eine bedeutende Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom, speziell in den zugelassenen Stadien IIIB, IIIC und IVM1a (ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	375 bis 675
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	Nicht quantifizierbar	375 bis 675
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	<u>Durchschnittlicher Verbrauch<sup>b</sup></u> : 102.871,10	38.576.662,50 bis 69.437.992,50
		<u>Gemäß Fachinformation<sup>c</sup></u> : 36.143,90 bis 289.151,20	13.553.962,50 bis 195.177.060,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Basierend auf der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) beträgt die durchschnittlich zu erwartende Behandlungsdauer 30,02 Wochen und damit durchschnittlich 15 Behandlungen pro Jahr. Im Durchschnitt werden für die Behandlungen insgesamt 37 ml und damit 37 Durchstechflaschen benötigt.  c: Darstellung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr gemäß Fachinformation: Die Behandlungsdauer von sechs Monaten entspricht 13 Behandlungen. Demnach umfasst die Behandlungsdauer von einem Jahr 26 Behandlungen, wenn die Behandlung in der ersten Woche des Jahres begonnen wird. Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Talimogen laherparepvec für mindestens sechs Monate fortgeführt werden, es sei denn, der Arzt entscheidet, dass der Patient nicht von der Behandlung profitiert oder dass eine andere Behandlung erforderlich ist. Die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation stellt im Behandlungsalltag eine Überschätzung dar und wird ergänzend gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung aufgeführt.  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Gemäß durchschnittlichem Verbrauch:</u> 38.576.662,50 bis 69.437.992,50
<u>Gemäß Fachinformation:</u> 13.553.962,50 bis 195.177.060,00

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	<u>Durchschnittlicher Verbrauch</u> <sup>b</sup> : 102.871,10	38.576.662,50 bis 69.437.992,50
			<u>Gemäß Fachinformation</u> <sup>c</sup> : 36.143,90 bis 289.151,20	13.553.962,50 bis 195.177.060,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Basierend auf der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) beträgt die durchschnittlich zu erwartende Behandlungsdauer 30,02 Wochen und damit durchschnittlich 15 Behandlungen pro Jahr. Im Durchschnitt werden für die Behandlungen insgesamt 37 ml und damit 37 Durchstechflaschen benötigt.

c: Darstellung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr gemäß Fachinformation: Die Behandlungsdauer von sechs Monaten entspricht 13 Behandlungen. Demnach umfasst die Behandlungsdauer von einem Jahr 26 Behandlungen, wenn die Behandlung in der ersten Woche des Jahres begonnen wird. Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Talimogen laherparepvec für mindestens sechs Monate fortgeführt werden, es sei denn, der Arzt entscheidet, dass der Patient nicht von der Behandlung profitiert oder dass eine andere Behandlung erforderlich ist. Die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation stellt im Behandlungsalltag eine Überschätzung dar und wird ergänzend gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung aufgeführt.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ml: Milliliter

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel - Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Gemäß durchschnittlichem Verbrauch:</u> 38.576.662,50 bis 69.437.992,50
<u>Gemäß Fachinformation:</u> 13.553.962,50 bis 195.177.060,00

Die Angaben in Tabelle 1-15 stellen eine Überschätzung der tatsächlichen Jahrestherapiekosten dar. Derzeit wird ein gesamter Marktanteil in den Stadien IIIB, IIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung von ca. 10 % in 2016 bis ca. 26 % in 2021 angenommen, womit der zu erwartende Versorgungsanteil von Talimogen laherparepvec im Jahr 2016 38 bis 68 Patienten und 98 bis 176 Patienten im Jahr 2021 beträgt. Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für das Jahr 2016 damit **3.909.101,80 € bis 6.995.234,80 €** und höchstens 10.081.367,80 € bis 18.105.313,60 € im Jahr 2021 betragen.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie - alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>b</sup></b>					
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	93.108,37	3.258.793,00 bis 9.683.270,63
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> )	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	73.997,52	2.959.900,80 bis 8.953.699,92
<b>Gesamtkosten:</b>				<b>73.997,52 bis 93.108,37</b>	<b>2.959.900,80 bis 9.683.270,63</b>
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>b</sup></b>					
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung.	Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> )	Vorbehandelte Patienten	73.997,52	22.199.256,00 bis 33.298.884,00
A		Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		93.108,37	27.932.511,43 bis 41.898.767,14
A		Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		91.067,99	27.320.396,00 bis 40.980.594,00
A		Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> )		105.061,60	31.518.480,00 bis 47.277.720,00
A		Kombinations-therapie Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) / Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) 105.061,60  Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> ) 91.067,99  <u>Summe</u> 196.129,59	Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) 31.518.480,00 bis 47.277.720,00  Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> ) 27.320.396,00 bis 40.980.594,00  <u>Summe</u> 58.838.876,00 bis 88.258.314,00

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A		Kombinations- therapie Cobimetinib (Cotellic <sup>®</sup> ) / Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		<u>Cobimetinib</u> (Cotellic <sup>®</sup> ) 87.844,12	<u>Cobimetinib</u> (Cotellic <sup>®</sup> ) 26.353.236,00 bis 39.529.854,00
				<u>Vemurafenib</u> (Zelboraf <sup>®</sup> ) 93.108,37	<u>Vemurafenib</u> (Zelboraf <sup>®</sup> ) 27.932.511,43 bis 41.898.767,14
				<u>Summe</u> 180.952,49	<u>Summe</u> 54.285.747,43 bis 81.428.621,14
A		Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )		106.465,32	31.939.596,00 bis 47.909.394,00
A		Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> )		144.056,64	43.216.992,00 bis 64.825.488,00
<b>Gesamtkosten:</b>				<b>73.997,52 bis 196.129,59</b>	<b>22.199.256,00 bis 88.258.314,00</b>
<p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Zielpopulation entspricht erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.</p> <p><i>BRAF</i>: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; <i>BRAF</i><sup>+</sup>: <i>BRAF</i>-V600-Mutation-positiv; <i>BRAF</i><sup>wt</sup>: <i>BRAF</i>-V600-wildtyp; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung mit IMLYGIC<sup>®</sup> sollte durch einen qualifizierten Arzt, der in der Behandlung von Krebserkrankungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Das Gesamtinjektionsvolumen für jede Behandlung darf maximal 4 ml betragen. Das in jede Läsion zu injizierende Volumen von IMLYGIC<sup>®</sup> hängt von der Läsionsgröße ab und sollte entsprechend der Angaben in der Fachinformation festgelegt werden. Beim ersten Behandlungstermin wird IMLYGIC<sup>®</sup> in einer Konzentration von 10<sup>6</sup> PFU/ml angewendet. Die größte(n) Läsion(en) sollte(n) dabei zuerst injiziert werden, die Injektion der verbleibenden Läsionen sollte anhand der Läsionsgröße priorisiert werden, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde. Beim zweiten Behandlungstermin drei Wochen nach Behandlungsbeginn wird IMLYGIC<sup>®</sup> in einer Konzentration von 10<sup>8</sup> PFU/ml angewendet. Diese Konzentration wird auch für alle nachfolgenden Behandlungstermine (einschließlich der Wiederaufnahme der Behandlung) angewendet, die jeweils zwei Wochen nach der vorhergehenden Behandlung durchgeführt werden. Zuerst sollten neue Läsionen injiziert werden, die Injektion der verbleibenden Läsionen sollte anhand der Läsionsgröße priorisiert werden, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde. So lange noch injizierbare Läsionen vorhanden sind, sollte die Behandlung mit IMLYGIC<sup>®</sup> für mindestens sechs Monate fortgeführt werden, es sei denn, der Arzt entscheidet, dass der Patient nicht von der Behandlung mit IMLYGIC<sup>®</sup> profitiert oder dass eine andere Behandlung erforderlich ist.

IMLYGIC<sup>®</sup> wird als intraläsionale Injektion in kutane, subkutane und / oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder per Ultraschallkontrolle nachweisbar sind, angewendet. Medizinisches Fachpersonal, das immungeschwächt oder schwanger ist, darf IMLYGIC<sup>®</sup> nicht applizieren und darf nicht in unmittelbarem Kontakt mit der Injektionsstelle von IMLYGIC<sup>®</sup> oder mit Körperflüssigkeiten der behandelten Patienten kommen. Risiken und Nutzen einer IMLYGIC<sup>®</sup>-Behandlung müssen berücksichtigt werden, bevor Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe, angewendet werden. Des Weiteren sind lokale institutionelle Richtlinien für Handhabung und Anwendung zu berücksichtigen.

Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risk-Management-Plans, sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem IMLYGIC® vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal und Patienten / Pflegekräfte, von denen erwartet wird, dass sie IMLYGIC® verschreiben, abgeben und anwenden, Zugang zu Lehrmaterial für Ärzte sowie Informationsmaterial für Patienten erhalten. Des Weiteren muss der Inhaber sicherstellen, dass ein kontrolliertes Vertriebsprogramm etabliert wird.

**Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Die vorläufigen Ergebnisse von drei Studien (20120325, 20110266 und 20110265) zur weiteren Beurteilung sowohl in der Indikation als auch im neoadjuvanten Behandlungssetting (vor operativer Entfernung einer Läsion), in Monotherapie und auch in der Kombination mit Pembrolizumab sind durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens nach Zulassung einzureichen.