

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

*Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)*

Amgen GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung*

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

Stand: 14.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Stadieneinteilung und AJCC-Klassifikation des malignen Melanoms.....	16
Tabelle 3-2: 1-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms nach Altersgruppe und Geschlecht im Jahr 2011 .....	22
Tabelle 3-3: Anzahl GKV-Patienten beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom pro Jahr.....	24
Tabelle 3-4: Prozentuale Verteilung des Metastasierungsstadiums beim malignen Melanom anhand klinischer Studien .....	25
Tabelle 3-5: GKV-Patienten nach Metastasierungsstadium in den Stadien IIIB / IIIC und IVM1a .....	26
Tabelle 3-6: GKV-Patienten nach Behandlungslinie in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a ...	27
Tabelle 3-7: Anzahl GKV-Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbaren Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a .....	27
Tabelle 3-8: Entwicklung der Fallzahlen in der Indikation des malignen Melanoms .....	28
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-10: Anzahl GKV-Patienten beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a.....	30
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien) .....	37
Tabelle 3-13: Dosierung von Talimogen laherparepvec laut Fachinformation .....	39
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien) .....	42
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien) .....	44
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	50
Tabelle 3-17: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte – Talimogen laherparepvec .....	52
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien) .....	54
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	55
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapien pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56

Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien) .....	58
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt).....	60
Tabelle 3-23: Zusammenfassung Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient .....	66
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierung .....	75
Tabelle 3-25: Auswahl des Injektionsvolumens von IMLYGIC <sup>®</sup> anhand der Läsionsgröße ..	76
Tabelle 3-26: Maßnahmen nach der Zulassung .....	80
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	81
Tabelle 3-28: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans .....	87

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Mortalität für Deutschland beim malignen Melanom nach Alter und Geschlecht im Jahr 2012 .....	20
Abbildung 3-2: Inzidenz des malignen Melanoms nach Altersgruppe und Geschlecht im Jahr 2012 .....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	cluster of differentiation
CDK4	cyclin-dependent kinase 4
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
cm	Zentimeter
CNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
LDH	Lactatdehydrogenase
Max.	Maximum
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
OPTiM	Oncovex (GM-CSF) Pivotal Trial in Melanoma
PD-1	Programmed Cell Death-1
PFU	Plaque-bildende Einheiten (plaque-forming units)
RB1	Retinoblastom Protein
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Talimogen laherparepvec (IMLYGIC<sup>®</sup>) wurde von der Europäischen Kommission am 16.12.2015 zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder anderer viszeraler Beteiligung zugelassen (Amgen 2015).

Für das Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (G-BA 2015, G-BA 2016a):

- 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).

Aus Sicht von Amgen kommen für eine patientenindividuelle Therapie von vorbehandelten Patienten folgende Wirkstoffe in Frage: Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Kombinationstherapie von Trametinib / Dabrafenib, Kombinationstherapie von Cobimetinib / Vemurafenib, Nivolumab und Pembrolizumab.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 30.07.2015 (Beratungsanforderung 2015-B-069) fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter anderem zum Thema ZVT statt (BMJV 2014, G-BA 2015).

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch die folgende ZVT festgelegt:

- Nicht vorbehandelte Patienten
  - Für Patienten, deren Tumor *BRAF*-V600-Mutation-positiv ist: Vemurafenib
  - Für Patienten, deren Tumor *BRAF*-V600-Mutation-negativ ist: Dacarbazin oder Ipilimumab
- Vorbehandelte Patienten
  - Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie (patientenindividuelle Therapie).

Die im Beratungsgespräch (30.07.2015) festgelegte ZVT wurde durch den G-BA mit Schreiben vom 09.02.2016 infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wie folgt geändert (G-BA 2016a):

- 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).

Als patientenindividuelle Therapie für vorbehandelte Patienten kommen nach derzeitigem Erkenntnisstand und Auffassung von Amgen grundsätzlich folgende Wirkstoffe in Frage:

- Ipilimumab als Monotherapie
- Vemurafenib als Monotherapie
- Dabrafenib als Monotherapie
- Trametinib als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Dabrafenib
- Cobimetinib als Kombinationstherapie mit Vemurafenib
- Nivolumab als Monotherapie
- Pembrolizumab als Monotherapie.

Zielgerichtete Therapien wie die Behandlung mit v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (*BRAF*)- und Mitogen-aktivierte Proteinkinase (*MEK*)-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib bzw. Cobimetinib und Trametinib) und Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-Programmed Cell Death-1 (PD-1)- und Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4)-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab bzw. Ipilimumab) stellen einen Wendepunkt in der Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms dar und haben die Chemotherapie aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils, bei besserer Verträglichkeit, abgelöst (Dummer et al. 2015, AWMF 2016, NCCN 2016).

Eine Chemotherapie (z. B. Dacarbazin) kommt aktuell daher in der Regel nur noch als Ultima Ratio zum Einsatz, z. B. ab der dritten Behandlungslinie oder wenn überlegene Therapieschemata nicht in Frage kommen (Immun- und / oder zielgerichtete Therapie) und somit erst bei Patienten, bei denen nahezu stets auch eine viszerale Metastasierung vorliegt (Stadium IVM1b/c).

Talimogen laherparepvec hingegen ist speziell in den frühen, nur lokal metastasierten Krankheitsstadien bzw. bei alleiniger Haut- oder Lymphknotenfernmetastasierung zugelassen:

„IMLYGIC<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung“ (Amgen 2015). In diesen Stadien wurde in der Regel keine oder maximal eine systemische Vortherapie gegeben. Zudem umfasst Talimogen laherparepvec eine sehr kleine Patientenpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5). Lomustin und Dacarbazin können daher nicht als Vergleichstherapien bei vorbehandelten Patienten gelten. Somit kommen als patientenindividuelle Therapie in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a in Betracht: Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib, Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib, Nivolumab und Pembrolizumab.

Der G-BA hat für Ipilimumab in der Zweitlinientherapie einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care festgestellt (G-BA 2012). Die Überlegenheit von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wird von medizinischen Fachgesellschaften anerkannt (AWMF 2013, Dummer et al. 2015). Aus diesem Grund kann Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten als zweckmäßig benannt werden. Im Februar 2016 beschloss der G-BA für Pembrolizumab in der frühen Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten, für die Ipilimumab die geeignete Therapie ist (G-BA 2016b). Damit ist auch für Pembrolizumab der Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten belegt.

Zudem ist anzumerken, dass in den aktuellen Nutzenbewertungen beim malignen Melanom (Cobimetinib (G-BA 2016c), Trametinib (G-BA 2016d), Neubewertung Dabrafenib (G-BA 2016e)) keine Unterteilung in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten stattfand, obgleich Cobimetinib, Trametinib und Dabrafenib sowohl in der Erstlinie als auch in folgenden Behandlungslinien zugelassen sind.

Im vorliegenden Dossier wurde zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV die Zulassungsstudie OPTiM herangezogen, in der Talimogen laherparepvec mit dem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) verglichen wurde. Die Verwendung von GM-CSF im Kontrollarm folgte einer wissenschaftlichen Rationale und stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz dar:

Zum Zeitpunkt der Festlegung des Studiendesigns für die Zulassungsstudie OPTiM im Jahr 2007 waren lediglich Interleukin-2 (ein Zytokin mit vielfältigen Effekten auf das Immunsystem) und Dacarbazin (ein Zytostatikum) zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen. Die Zulassung von Interleukin-2 war auf die adjuvante Gabe beschränkt, also nach kompletter Resektion eines Melanoms, ohne Nachweis einer Resterkrankung, und entsprach somit nicht der OPTiM-Studienpopulation. Dacarbazin war zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms zugelassen.

Da jedoch auch vorbehandelte Patienten in die OPTiM-Studie eingeschlossen werden konnten und angenommen werden musste, dass diese bereits Dacarbazin erhalten hatten und nach Versagen dieser Therapie rezidiert waren, war auch Dacarbazin nicht als Vergleichsarm geeignet. Verschiedene, zum Zeitpunkt der Planung von OPTiM bereits abgeschlossene,

Studien deuteten hingegen auf eine Wirkung von GM-CSF beim Melanom hin (Si et al. 1996, Spitler et al. 2000, Slingluff et al. 2003). In einer Phase III-Studie wurde GM-CSF gegenüber Placebo als adjuvante Therapie des malignen Melanoms im Stadium IIIB, IIIC oder IV, nach dessen kompletter operativer Entfernung (ohne Nachweis einer Resterkrankung) untersucht (Lawson et al. 2010). Dosis und Dosierungsschema von GM-CSF in dieser Studie waren ähnlich wie in der OPTiM-Studie. Dies führte zur Wahl von GM-CSF als Kontrollarm in der OPTiM-Studie.

Eine vollumfängliche Charakterisierung und Unterteilung der Zielpopulation bezüglich des *BRAF*-V600-Mutationsstatus, wie vom G-BA bei der Festlegung der ZVT definiert, konnte im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt werden, da eine regelhafte Testung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die OPTiM-Studie nicht klinischer Standard war. Zudem kann Talimogen laherparepvec als onkolytische Immuntherapie unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus angewendet werden (Amgen 2015). Für die zur Nutzenbewertung in den Nutzendimensionen Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (dauerhafte Ansprechrates und Gesamtansprechrates) und Sicherheit dargelegten patientenrelevanten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen in Abhängigkeit vom *BRAF*-Mutationsstatus und Therapielinie durchgeführt, um den vom G-BA vorgenommenen Therapiesplit für die verschiedenen Teilpopulationen zu adressieren (siehe Modul 4).

Zusammenfassend wird daher im vorliegenden Dossier der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec gegenüber der Vergleichstherapie GM-CSF, unabhängig vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Vorbehandlung, dargestellt. In Subgruppenanalysen wurden darüber hinaus Behandlungseffekte in Abhängigkeit vom *BRAF*-Mutationsstatus und der Therapielinie untersucht (siehe Modul 4).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Informationsbeschaffung wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2015) und das G-BA Schreiben zur Änderung der ZVT herangezogen (G-BA 2016a). Für die Angaben zu den jeweiligen Anwendungsgebieten wurden frühere Beschlussfassungen, Leitlinien und Fachliteratur herangezogen (G-BA 2012, AWMF 2013, Dummer et al. 2015, AWMF 2016, G-BA 2016c, G-BA 2016d, G-BA 2016e, G-BA 2016b, NCCN 2016).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Amgen GmbH (Amgen). 2015. Fachinformation. IMLYGIC® 10<sup>6</sup> / 10<sup>8</sup> Plaquebildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF (AWMF). 2013. Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 - Februar 2013. Langfassung.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2016. Konsultationsfassung: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV).
5. Dummer R., Hauschild A., et al. 2015. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26 Suppl 5: v126-132.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012. 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 - Ipilimumab.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-069.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2015-B-069 Talimogene Laherparepvec zur Behandlung des Melanoms.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. 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 - Pembrolizumab.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016c. 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 - Cobimetinib.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016d. 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 - Trametinib.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016e. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet).
13. Lawson D.H., Lee S.J., et al. 2010. Phase III cooperative group study of yeast-derived granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus placebo as adjuvant treatment of patients with completely resected stage III-IV melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Melanoma - Version 2.2016.
15. Si Z., Hersey P., et al. 1996. Clinical responses and lymphoid infiltrates in metastatic melanoma following treatment with intralestional GM-CSF. *Melanoma Research* 6: 247-255.
16. Slingluff C.L., Jr., Petroni G.R., et al. 2003. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(21): 4016-4026.
17. Spitler L.E., Grossbard M.L., et al. 2000. Adjuvant Therapy of Stage III and IV Malignant Melanoma Using Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18(8): 1614-1621.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das maligne Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Haut (Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10: C43) mit steigender Inzidenz (AWMF 2013).

#### Ursachen und Risikofaktoren

Ursache für die Entstehung des malignen Melanoms sind unter anderem Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die durch UV-Strahlung ausgelöst werden und zu einer Entartung von Melanozyten führen (Shain et al. 2015). Melanozyten sind Zellen der Epidermis, die für die Produktion des Hautpigments Melanin verantwortlich sind (Pigmentzellen) (Garbe et al. 2011). In seltenen Fällen betrifft das Melanom auch Schleimhäute oder die Aderhaut der Augen; diese beiden Formen unterscheiden sich jedoch biologisch von den Melanomen der Haut (Garbe et al. 2012, AWMF 2013).

Verschiedene intrinsische und extrinsische Faktoren fördern darüber hinaus die Entwicklung eines Melanoms. Zu den intrinsischen Faktoren zählen ein heller Hauttyp, die Anzahl vorhandener melanozytärer Naevi (Muttermale), eine positive Familienanamnese mit mindestens zwei betroffenen Verwandten ersten Grades sowie verschiedene Genvarianten, die die Entwicklung von bösartigen Tumoren begünstigen. Dazu gehören beispielsweise Mutationen der Gene *BRAF*, *CDKN2A*, *CDK4* und *RBI* (Miller et al. 2006, Schadendorf et al. 2013, NCCN 2016).

Der wichtigste extrinsische Faktor ist die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung (UV-Strahlung) (Brehmer et al. 2012). UV-Strahlung (UV-A und UV-B) kann tief in die Haut eindringen und führt dort zu Schädigungen in der DNA. Daraus wiederum resultiert eine gestörte Replikation der Zellen, die zur malignen Entartung führen kann (Rünger et al. 2012). Im Zusammenhang mit der UV-Strahlung spielen der Hauttyp, das Alter der Patienten sowie die Dauer, Häufigkeit und Intensität der UV-Exposition eine Rolle (u. a. Solariumnutzung) (Veierod et al. 2010, AWMF 2013).

### Natürlicher Verlauf

Charakteristisch für das maligne Melanom sind die frühe Entstehung von Metastasen und damit eine schnelle Progression. Zunächst wächst der Tumor in horizontaler, dann in vertikaler Richtung (Miller et al. 2006). Sobald der Tumor in direkter Verbindung mit dem Blut- und Lymphkreislauf steht, besteht die Gefahr der Metastasenbildung. Durch Blut oder Lymphe werden dann Fragmente des Tumors in naheliegendes Gewebe bzw. zum nächstgelegenen Lymphknoten transportiert. Man spricht von Mikrometastasen, die sich anschließend zu Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor) oder In-Transit-Metastasen (kutane / subkutane Metastasen im Verlauf der Lymphgefäße vor der regionären Abflusstation) und schließlich zu Lymphknotenmetastasen entwickeln. Im letzten Stadium (viszerale Erkrankung) treten Fernmetastasen in anderen Organen auf (AWMF 2013). Besonders häufig betroffen sind Lunge und Leber. Auch in den Knochen, im Gehirn, im Magen-Darm-Trakt und in den Nebennieren können Metastasen auftreten (DGHO 2014, Dummer et al. 2015, NCCN 2016).

### Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Diagnose des malignen Melanoms erfolgt in mehreren Schritten: Bei der körperlichen Untersuchung werden die verdächtigen Läsionen nach der ABCDE-Regel (Asymmetrie, Begrenzung, Colorit, Durchmesser und Erhabenheit) oder dem Ugly-Duckling-Zeichen beurteilt (Dummer et al. 2015, Jensen et al. 2015). Mittels Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) erfolgt die Differentialdiagnose von Pigmenttumoren. Ebenso wird der Patient ggf. auf Tumorsatelliten, In-Transit-Metastasen, vergrößerte Lymphknoten und Hinweise auf Fernmetastasen untersucht. Bestätigt wird der Befund ggf. durch eine Biopsie oder Exzision (AWMF 2013, Schadendorf et al. 2013, NCCN 2016). Die Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und das Ausmaß der Metastasierung sind als prognostische Faktoren für den Erkrankungsverlauf anzusehen. Die Klassifikation des Tumors basiert auf der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die Stadieneinteilung wird anhand der TNM-Klassifikation vorgenommen. Die AJCC und TNM-Kriterien basieren auf Balch et al. (Balch et al. 2009), welche in der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ (AWMF 2013) aufgeführt sind und nachfolgend dargestellt werden (vgl. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: TNM-Stadieneinteilung und AJCC-Klassifikation des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (T)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
<b>0</b>	In-situ-Tumoren	Keine	Keine
<b>Stadium I</b>			
<b>IA</b>	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IB</b>	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm <sup>2</sup> ≥ 1	Keine	Keine
	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine

Stadium	Primärtumor (T)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
<b>Stadium II</b>			
<b>IIA</b>	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIB</b>	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	Keine	Keine
<b>IIC</b>	> 4,0 mm mit Ulzeration	Keine	Keine
<b>Stadium III</b>			
<b>IIIA</b>	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu drei Lymphknoten	Keine
<b>IIIB</b>	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu drei Lymphknoten	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen	Keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und / oder In-Transit-Metastasen	Keine
<b>IIIC</b>	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Bis zu drei makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en)- oder In-Transit-Metastase(n) <u>ohne</u> regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	Vier oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten- und / oder In-Transit-Metastasen <u>mit</u> regionären Lymphknotenmetastasen	Keine
<b>Stadium IV</b>			
<b>IV</b>			<u>Ja:</u> M1a: Fernmetastasen der Haut, der Subcutis oder der Lymphknoten M1b: Lungenmetastasen M1c: Alle anderen Organmetastasen oder erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH)
LDH: Lactatdehydrogenase; mm: Millimeter Quellen: (Balch et al. 2009, AWMF 2013), adaptiert			

## Prognose

Die Prognose für Patienten mit malignem Melanom ist abhängig vom Stadium der Erkrankung und weiteren biologischen Risikofaktoren. Sie verschlechtert sich deutlich bei Fortschreiten der Erkrankung. So besteht insbesondere für Patienten ab Stadium IIIB eine deutlich geringere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit als für Patienten in den frühen Stadien (Thompson et al. 2005, Balch et al. 2009).

## Charakterisierung der Zielpopulation

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.

Talimogen laherparepvec ist damit im Gegensatz zu anderen verfügbaren Therapien speziell in den nur lokal fortgeschrittenen bzw. nur in Haut und Lymphknoten metastasierten Erkrankungsstadien zugelassen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

In Deutschland werden jährlich ca. 20.000 Neuerkrankungen des malignen Melanoms diagnostiziert. Mehr als die Hälfte (60 %) davon werden in einem noch frühen, in der Regel heilbaren Tumorstadium (IA) entdeckt (Balch et al. 2009, RKI 2015). Im Jahr 2012 hatte das maligne Melanom einen Anteil von 4 % an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland (RKI 2015). Viele Patienten erkranken bereits in relativ jungem Alter am malignen Melanom, das Durchschnittsalter beträgt 59 Jahre bei Frauen bzw. 67 Jahre bei Männern (RKI 2015).

Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten in frühen, mit kurativem Ansatz chirurgisch resezierbaren Stadien in der Regel über 70 % beträgt (Stadium IA: ca. 97 %; IB: ca. 92 %; IIA: ca. 81 %; IIB: ca. 70 %; IIC: ca. 53 %; IIIA: ca. 78 %), verschlechtert sich die Prognose mit Fortschreiten der Erkrankung trotz der Verfügbarkeit verschiedener neuer Therapien erheblich. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenen, häufig nicht mehr kurativ resezierbaren Lymphknoten- bzw. In-Transit- oder Satellitenmetastasen 59 % (Stadium IIIB) bzw. 40 % (Stadium IIIC). Treten Fernmetastasen (Stadium IV) auf, beträgt das 5-Jahres-Überleben nur noch 11 % bis 20 % (Thompson et al. 2005, Balch et al. 2009, ACS 2015). Es besteht daher weiterhin insbesondere in den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien ein erheblicher therapeutischer Bedarf.

## **Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms**

Immuntherapien wie Anti-PD-1- und Anti-CTLA-4-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab bzw. Ipilimumab) und zielgerichtete Therapien wie *BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib bzw. Cobimetinib und Trametinib) stellen einen Wendepunkt in der Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms dar.

### **Immuntherapie**

Die erste immuntherapeutische Substanz, die beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom zugelassen wurde, war Ipilimumab (Zulassung in der EU: 2011, (BMS 2015)). Durch Inhibition des Antigens CTLA-4 kann dieser monoklonale Antikörper die T-Zell-vermittelte Immunantwort des Körpers verstärken. Mit Ipilimumab konnte zwar im Gegensatz zur bisher angewandten zytostatischen Therapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt werden, jedoch geht diese mit einer relativ hohen Toxizität einher (Hodi et al. 2010).

Neue Antikörper zur Immuntherapie des Melanoms richten sich gegen das Molekül PD-1. PD-1 wirkt inhibitorisch auf die Aktivierung der T-Lymphozyten und ist somit in der Lage, die Immunantwort gegen Tumorzellen zu unterdrücken (Freeman et al. 2000, Blank et al. 2004). Antikörper gegen PD-1 (u. a. Nivolumab, Pembrolizumab) haben sich in den aktuellen Therapieleitlinien des malignen Melanoms bereits in kürzester Zeit manifestiert (Dummer et al. 2015, NCCN 2016). Nivolumab und Pembrolizumab wurden im Juni bzw. Juli 2015 für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen zugelassen (EMA 2015a, EMA 2015b, BMS 2016, MSD 2016).

### ***BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren**

Bei 40 % bis 50 % der Melanom-Patienten sind Mutationen im *BRAF*-Onkogen nachweisbar, bei etwa 95 % davon handelt es sich um die *BRAF*-Mutationen V600E oder V600K. Patienten, die ein Melanom mit *BRAF*-V600-Mutation aufweisen, sollen laut Leitlinien mit einem spezifischen *MEK*- oder *BRAF*-Inhibitor bzw. deren Kombination (oder alternativ mit einer Immuntherapie) behandelt werden (AWMF 2013, Dummer et al. 2015, NCCN 2016). Zugelassen sind die *BRAF*-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib. Für beide Substanzen wurde eine Überlegenheit gegenüber Dacarbazin in klinischen Phase III-Studien nachgewiesen (Chapman et al. 2011, Hauschild et al. 2012, Grob et al. 2014). Aufgrund von auftretenden Resistenzen gegenüber *BRAF*-Inhibitoren gibt es die Möglichkeit, diese Therapie mit einem *MEK*-Inhibitor (z. B. Trametinib oder Cobimetinib) zu kombinieren, um auch die Umgehungssignalwege zu inhibieren (Larkin et al. 2014, Long et al. 2014, Robert et al. 2015a). So ist Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer *BRAF*-V600-Mutation zugelassen (Novartis 2016). Cobimetinib wird bei gleichem Anwendungsgebiet in Kombination mit Vemurafenib angewendet (Roche 2015).

Zielgerichtete Therapien wie *BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib bzw. Cobimetinib und Trametinib) und Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-PD-1- und Anti-CTLA-4-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab bzw. Ipilimumab) stellen einen Wendepunkt in der Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms dar und haben Chemotherapien aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils, bei besserer Verträglichkeit, vollständig abgelöst. Bisher konnte für Chemotherapeutika weder in Monotherapie noch bei der Kombination verschiedener Zytostatika eine Verbesserung der Überlebensraten gezeigt werden (Dummer et al. 2015). Ein Einsatz von Zytostatika (z. B. Dacarbazin) spielt im betrachteten Anwendungsgebiet keine Rolle mehr. Eine Chemotherapie entspricht gemäß aktueller Leitlinien nicht mehr der klinischen Praxis, da diese den therapeutischen Bedarf nicht decken können und nur dann empfohlen werden, wenn überlegene Therapieschemata nicht in Frage kommen (Dummer et al. 2015) (AWMF 2016).

### Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Talimogen laherparepvec

Im Jahr 2012 verstarben in Deutschland insgesamt 1.266 Frauen und 1.644 Männer an einem malignen Melanom (vgl. Abbildung 3-1) (ZfKD 2016a).

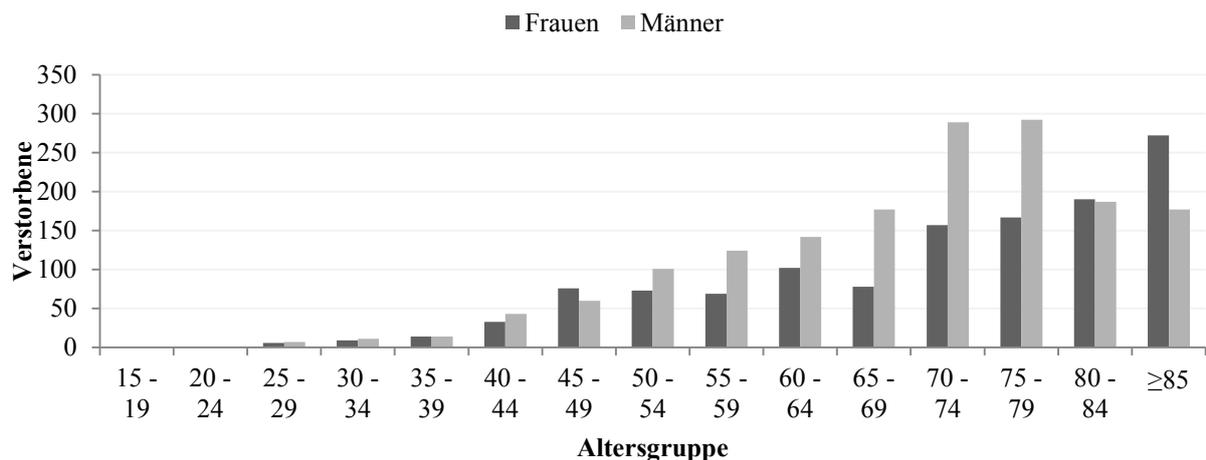


Abbildung 3-1: Mortalität für Deutschland beim malignen Melanom nach Alter und Geschlecht im Jahr 2012

Quelle: (ZfKD 2016a), adaptiert

Trotz einer deutlichen Verbesserung in der Ansprechrate, der Dauer des Ansprechens und des Gesamtüberlebens durch neue Therapieoptionen wie Ipilimumab, *BRAF*-, und *MEK*-Inhibitoren und Anti-PD-1-Antikörper besteht nach wie vor ein erheblicher therapeutischer Bedarf. So sprechen circa 60 % der Patienten mit metastasiertem Melanom nicht auf diese neuen Behandlungen an und nur einer von zehn Patienten erreicht ein vollständiges Ansprechen (Hodi et al. 2010, Robert et al. 2015b, Robert et al. 2015c, Weber et al. 2015). Zudem sind auch diese Therapien zum Teil mit starken Nebenwirkungen und hieraus resultierenden Therapieabbrüchen verbunden (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus besteht speziell in den früheren, nur lokal metastasierten Krankheitsstadien bzw. bei alleiniger Haut- oder Lymphknotenfernmastasierung (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) eine therapeutische Lücke. Während einzelne Hautmetastasen operativ entfernt werden können, stellen multiple (> 5 bis 10), nicht mehr operable Satelliten- oder In-Transit-Metastasen ein therapeutisches Problem dar (AWMF 2016). Vor Einsatz einer systemischen Therapie sollte in diesem Falle gemäß Leitlinienempfehlungen zunächst eine lokale Therapieoption erwogen werden, auch da mitunter das Wachstumstempo des Tumors noch nicht bekannt ist und eine konservativere Lokalthherapie somit sinnvoll erscheint (NCCN 2016).

Talimogen laherparepvec kann dazu beitragen, die Versorgungslücke im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a zu schließen. Als gentechnisch verändertes Virus zählt Talimogen laherparepvec zur neuen, hochinnovativen Therapieform der onkolytischen Immuntherapien. Das Virus wird direkt in den Tumor injiziert, führt lokal zur Tumorlyse und aktiviert daraufhin im gesamten Körper das Immunsystem (Amgen 2015). Im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen wirkt Talimogen laherparepvec somit gleichzeitig lokal und systemisch. Im Vergleich zu bisher verfügbaren Therapieoptionen weist Talimogen laherparepvec eine sehr gute Verträglichkeit auf. Im Unterschied zur Immuntherapie mittels Checkpoint-Inhibitoren aktiviert Talimogen laherparepvec das körpereigene Immunsystem bereits zu Beginn des „Cancer-Immunity Cycles“ (vgl. Modul 2).

Talimogen laherparepvec ist eine bedeutende Erweiterung der gegenwärtigen Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom speziell in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a.

Zusammenfassend adressiert Talimogen laherparepvec den therapeutischen Bedarf u. a. indem es:

- im Gegensatz zu den bisherigen Therapien gleichzeitig lokal durch direkte Zerstörung der Tumorzellen und systemisch durch eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems wirkt,
- unabhängig von *BRAF*-Mutation 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Talimogen laherparepvec ist zur Behandlung der Stadien IIIB, IIIC und IVM1a (ohne viszerale Erkrankung) des malignen Melanoms zugelassen. Aufgrund der spezifischen Zulassung in den früheren Krankheitsstadien des nicht resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms ist eine Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung anhand von Registern derzeit nicht möglich. Nachfolgend werden die Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) dargestellt. Anschließend erfolgt eine Schätzung der Zielpopulation basierend auf Beschlüssen des G-BA und Publikationen relevanter Studien.

#### Prävalenz des malignen Melanoms

Die 1-Jahres-Prävalenz (Anzahl der zu einem Zeitpunkt lebenden Patienten, die innerhalb des vorhergehenden Jahres erkrankt waren) des malignen Melanoms der Haut (ICD-10: C43) lag für das zuletzt verfügbare Datenjahr 2011 bei 9.868 Frauen und 9.812 Männern. Die 1-Jahres-Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht ist in Tabelle 3-2 dargestellt (ZfKD 2016b).

Tabelle 3-2: 1-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms nach Altersgruppe und Geschlecht im Jahr 2011

Altersgruppe in Jahren	Anzahl Frauen	Anzahl Männer
0 bis 44	2.516	1.375
45 bis 54	1.835	1.475
55 bis 64	1.578	1.900
65 bis 74	1.916	2.911
75+	2.023	2.151
<b>Summe</b>	<b>9.868</b>	<b>9.812</b>
Quelle: (ZfKD 2016b)		

Die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der zu einem Zeitpunkt lebenden Patienten, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre erkrankt waren) des malignen Melanoms lag für das Jahr 2012 bei 47.100 Frauen und 45.000 Männern (RKI 2015).

### Inzidenz des malignen Melanoms

Die Inzidenz des malignen Melanoms für das Jahr 2012 betrug 10.420 Neuerkrankungen bei Frauen bzw. 10.400 bei Männern (RKI 2015). Die Verteilung nach Alter und Geschlecht ist in Abbildung 3-2 dargestellt. Die rohe Neuerkrankungsrate des malignen Melanoms lag im Jahr 2012 bei 26,5 (Männer) bzw. bei 25,3 (Frauen) je 100.000 Personen (RKI 2015).

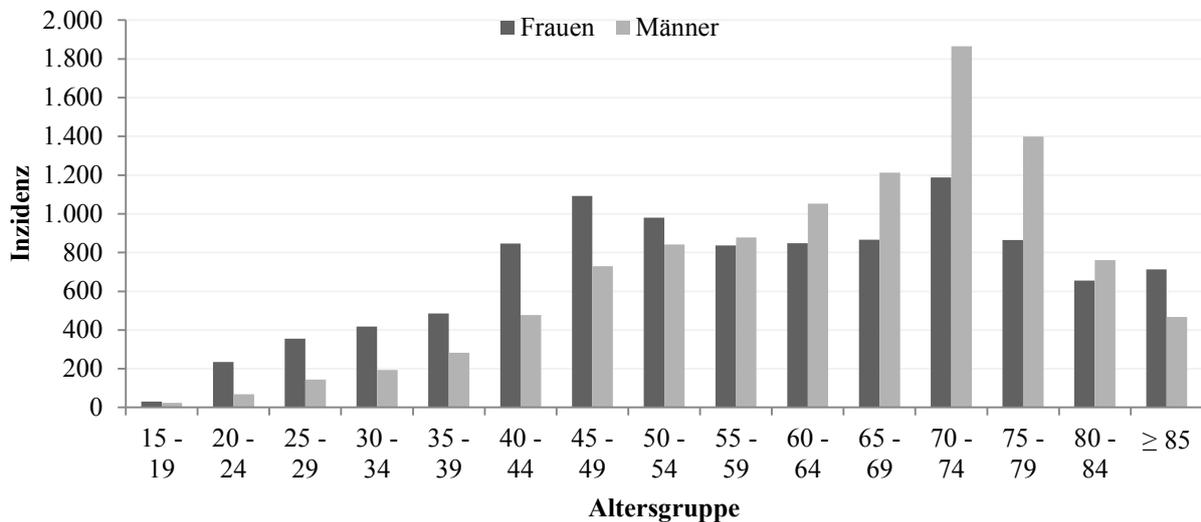


Abbildung 3-2: Inzidenz des malignen Melanoms nach Altersgruppe und Geschlecht im Jahr 2012

Quelle: (ZfKD 2016c), adaptiert

### Häufigkeit und Verteilung der Krankheitsstadien

Basierend auf dem G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab (G-BA 2016) und relevanten Studienpublikationen beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren malignen Melanom, erfolgt nachfolgend eine Berechnung der Verteilung der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Patienten) auf verschiedene Erkrankungsstadien. Da Talimogen laherparepvec nur in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a zugelassen ist, kann die bei Nivolumab durch den G-BA beschlossene Gesamtpopulation hier nicht vollumfänglich angewendet werden (vgl. Tabelle 3-3) (G-BA 2016).

Tabelle 3-3: Anzahl GKV-Patienten beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom pro Jahr

Patientenpopulation malignes Melanom	Nicht-vorbehandelte Patienten		Vorbehandelte Patienten
	<i>BRAF</i> <sup>+</sup>	<i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	
Anzahl	230 bis 690	270 bis 810	-
	500 bis 1.500		2.000 bis 3.000
<b>Gesamt</b>	<b>2.500 bis 4.500</b>		
<p>Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung betrug im Jahr 2014 86,7 %. Dies entspricht 70,31 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2015) bei 81,08 Millionen Einwohnern (DESTATIS 2016).</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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (G-BA 2016), eigene Berechnungen</p>			

Gemäß Tabelle 3-3 wird geschätzt, dass in Deutschland insgesamt jährlich 2.500 bis 4.500 Patienten an einem fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom erkrankt sind. Dies schließt Patienten im Stadium III bis IV ein. Um die weitere Verteilung dieser Patienten auf die Stadien IIIA, IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b und IVM1c zu bestimmen, wurden klinische Studien von Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, Nivolumab und Pembrolizumab herangezogen. Aus diesen wurde der prozentuale Anteil der Patienten in den verschiedenen Erkrankungsstadien bei Studieneinschluss erhoben (vgl. Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prozentuale Verteilung des Metastasierungsstadiums beim malignen Melanom anhand klinischer Studien

Studie <sup>a</sup>	Ipilimumab	Vemurafenib	Dabrafenib	Trametinib	Cobimetinib	Nivolumab			Pembrolizumab				
						Check-mate 066	Check-mate 037	Check-mate 067	KEYNOTE 002 <sup>b</sup>				
<b>Stadium III</b>													
<b>M0*</b>	1,5 %	6 %	3 %	6 %	9 %	39 % <sup>c</sup>	25 % <sup>c</sup>	42 % <sup>c</sup>	1 %	1 %			
<b>Stadium IV</b>													
<b>M1a</b>	9,2 %	10 %	12 %	15 %	16 %				5 %	7 %			
<b>M1b</b>	17,9 %	18 %	18 %	18 %	16 %	12 %	9 %						
<b>M1c</b>	71,4 %	66 %	66 %	61 %	59 %	61 %	75 %	58 %	82 %	83 %			
<p>*: M0 = keine Metastasen. Das hier dargestellte Metastasierungsstadium M0 (keine Metastasen) umfasst nur die Stadien IIIB und / oder IIIC, jedoch nicht das Stadium IIIA, da es sich hierbei um Patienten mit resezierbaren Tumoren handelt, die nicht in die jeweiligen Studien eingeschlossen waren. M1a bis M1c = Metastasierung, entsprechend Stadium IVM1a bis IVM1c.</p> <p>a: Bei Datenverfügbarkeit zur Verteilung in der Gesamtpopulation wurde diese herangezogen, andernfalls die Verteilung im Studienarm mit der genannten Intervention.</p> <p>b: Darstellung beider Pembrolizumab-Arme (2 mg/kg und 10 mg/kg).</p> <p>c: Da die Angaben mehrere Metastasierungsstadien umfassen, werden sie in der Berechnung nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p> <p>Quellen: (Hodi et al. 2010, Chapman et al. 2011, Hauschild et al. 2012, Hauschild et al. 2014, Larkin et al. 2014, McArthur et al. 2014, Ribas et al. 2015, Robert et al. 2015a, Weber et al. 2015)</p>													

Die in Tabelle 3-4 dargestellten Studien schließen Patienten ein, die ein nicht resezierbares oder fortgeschrittenes Melanom aufwiesen. Die hier dargestellte Verteilung umfasst im Stadium III ein Patientenkollektiv der Stadien IIIB und / oder IIIC. Patienten im Stadium IIIA sind hingegen nicht inkludiert, da diese aufgrund der Resezierbarkeit des Tumors die Einschlusskriterien der Studien nicht erfüllt hatten.

Aus der in Tabelle 3-4 dargestellten prozentualen Verteilung der jeweiligen Stadien ergibt sich folgende durchschnittliche Verteilung (Minimum; Maximum):

- Stadium IIIB/C: 4 % (1 %; 9 %)
- Stadium IVM1a: 11 % (5 %; 16 %)
- Stadium IVM1b: 16 % (9 %; 18 %)
- Stadium IVM1c: 68 % (58 %, 83 %)

Da für Talimogen laherparepvec ausschließlich Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a als Zielpopulation relevant sind, wurde anschließend der

prozentuale Anteil der Stadien IIIB/C (4 %) und IVM1a (11 %) an der GKV-Gesamtpopulation von 2.500 bis 4.500 Patienten berechnet, vgl. Tabelle 3-5. Hieraus ergibt sich ein Jahres-Durchschnitt von 100 bis 180 Patienten im fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Stadium III und 275 bis 495 Patienten im Stadium IVM1a.

Tabelle 3-5: GKV-Patienten nach Metastasierungsstadium in den Stadien IIIB / IIIC und IVM1a

	<b>%-Verteilung (Min.; Max.)</b>	<b>Durchschnitt (Min.; Max.)</b>	
<b>Gesamtpopulation<sup>a</sup></b>	-	2.500	4.500
<b>Stadium</b>			
<b>IIIB / IIIC</b>	4 % (1 %; 9 %)	100 (25; 225)	180 (45; 405)
<b>IVM1a</b>	11 % (5 %; 16 %)	275 (125; 400)	495 (225; 720)
Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung betrug im Jahr 2014 86,7 %. Dies entspricht 70,31 Millionen GKV-Versicherten (BMG 2015) bei 81,08 Millionen Einwohnern (DESTATIS 2016).			
a: Basierend auf G-BA Beschluss vom 07.01.2016 (Nutzenbewertung Nivolumab) (G-BA 2016)			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum			
Quelle: Tabelle 3-3, eigene Berechnungen			

Da derzeit keine ausreichenden Registerdaten aus Deutschland zur Verfügung stehen, um eine weitere Unterteilung des Stadiums III in die Stadien IIIB und IIIC vorzunehmen und damit die für Talimogen laherparepvec relevante Verteilung zu bestimmen, wurde keine weitere Trennung in Stadium IIIB bzw. IIIC vorgenommen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Berechnung eine deutliche Überschätzung des tatsächlichen Anteils der Patienten im nicht resezierbaren Stadium III im deutschen Versorgungsgeschehen darstellt.

Insgesamt sind somit in Deutschland pro Jahr ca. 100 bis 180 GKV-Patienten an einem nicht resezierbaren Melanom im Stadium IIIB und Stadium IIIC erkrankt, sowie 275 bis 495 Patienten im Stadium IVM1a.

Aufgrund der, durch die ZVT gegebenen, Trennung zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten erfolgt in Tabelle 3-6 eine Differenzierung der Patienten in Behandlungslinien (vgl. Abschnitt 3.1). Grundlage ist die vorgegebene Verteilung von 500 bis 1.500 nicht-vorbehandelten Patienten (alle Stadien) und 2.000 bis 3.000 vorbehandelten Patienten (alle Stadien) (vgl. Tabelle 3-3). Hieraus ergibt sich für die untere Grenze eine Verteilung von nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten von 1/5 bzw. 4/5 und für die obere Grenze eine Verteilung von 1/3 bzw. 2/3.

Tabelle 3-6: GKV-Patienten nach Behandlungslinie in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a

	Gesamt (IIIB, IIIC, IVM1a)	Nicht-vorbehandelte Patienten		Vorbehandelte Patienten	
<b>Gesamt</b>	<b>375 bis 675</b>	<b>75</b>	<b>225</b>	<b>300</b>	<b>450</b>
<i>Verteilung</i>	-	1/5	1/3	4/5	2/3
<b>IIIB / IIIC</b>	100 bis 180	20	60	80	120
<b>IVM1a</b>	275 bis 495	55	165	220	330
Vgl. Tabelle 3-5; nicht resezierbares malignes Melanom (GKV-Patienten) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; vgl.: vergleiche Quellen: Tabelle 3-4, Tabelle 3-5, (G-BA 2016), eigene Berechnungen					

Zusammenfassend ergibt sich eine Zielpopulation (GKV) für Talimogen laherparepvec pro Jahr von ca. 375 bis 675 Patienten in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a (vgl. Tabelle 3-6) mit ca. 75 bis 225 nicht-vorbehandelten Patienten und 300 bis 450 Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben. Es ist anzunehmen, dass ca. 46 % (Menzies et al. 2011) der nicht-vorbehandelten Patienten eine *BRAF*-V600-Mutation aufweisen (35 bis 104 Patienten), (vgl. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl GKV-Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a

Patientenpopulation malignes Melanom	Nicht-vorbehandelte Patienten		Vorbehandelte Patienten
	<i>BRAF</i> +	<i>BRAF</i> wt	
Anzahl	35 bis 104	40 bis 121	-
	75 bis 225		300 bis 450
<b>Gesamt</b>	<b>375 bis 675</b>		
<i>BRAF</i> : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; <i>BRAF</i> +: <i>BRAF</i> -V600-Mutation-positiv; <i>BRAF</i> wt: <i>BRAF</i> -V600-wildtyp; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (Menzies et al. 2011), Tabelle 3-6, eigene Berechnungen			

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

Es ist davon auszugehen, dass die Inzidenz und Prävalenz für das nicht resezierbare, lokal oder entfernt metastasierte Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung ebenso wie bei der Gesamtpopulation der Patienten mit malignem Melanom relativ konstant bleibt (vgl. Tabelle 3-7).

Die zu erwartenden Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre wurden basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und des RKI geschätzt. Hierfür wurden die Fallzahlen zu Prävalenz und Inzidenz des malignen Melanoms aus den letzten verfügbaren Datenjahren (2008 bis 2012) analysiert. Da nach der Einführung des Hautkrebscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten mit malignem Melanom sprunghaft anstieg, werden nur die Fallzahlen der Jahre 2009 bis 2011 berücksichtigt. Zudem wurde die Prognose des RKI für Neuerkrankungen für das Jahr 2016 berücksichtigt (RKI 2015, ZfKD 2016a), vgl. Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Fallzahlen in der Indikation des malignen Melanoms

Parameter / Jahr	2009	2010	2011	2012	2016 <sup>a</sup>
1-Jahres-Prävalenz	19.240	19.067	19.680	-	-
Inzidenz	20.485	20.612	21.046	20.806	24.500

a: Prognose für 2016, Neuerkrankungen (Männer 12.300, Frauen 12.200)  
Quellen: (RKI 2015, ZfKD 2016c)

Anhand dieser Werte wurde die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate für die Prävalenz und Inzidenz unter der Annahme berechnet, dass die Wachstumsrate in den nächsten fünf Jahren konstant bleibt. Diese Annahmen sind auf die Zielpopulation übertragbar. Die Berechnung wurde wie folgt durchgeführt:

- Wachstumsrate  $(t_0, t) = \left( \frac{A(t)}{A(t_0)} \right)^{\frac{1}{N}} - 1$
- $N = t - t_0$  stellt die Anzahl der Zeiteinheiten zwischen  $t_0$  und  $t$  und  $A(t)$  die betrachtete Größe zum jeweiligen Zeitpunkt  $t$  dar.
- Berechnung der durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate bezüglich 1-Jahres-Prävalenz zwischen den Jahren 2008 und 2011:

$$\left( \frac{19.680}{19.240} \right)^{\frac{1}{(2011-2009)}} - 1 = 0,0114 = 1,1 \%$$

Mit den somit berechneten Wachstumsraten, 1,1 % für die 1-Jahres-Prävalenz und 2,6 % für die Inzidenz (einschließlich Prognose für das Jahr 2016), könnte sich die für Talimogen laherparepvec relevante Patientenpopulation durchschnittlich in den nächsten fünf Jahren jährlich um ca. 1,9 % erhöhen.

Derzeit befindet sich die Therapie des malignen Melanoms im Umbruch, daher ist die Prognose der Wachstumsrate der Prävalenz mit Unsicherheiten behaftet. Der Einfluss neuer Therapien zur Behandlung des malignen Melanoms auf die Mortalitätsraten kann aktuell noch nicht endgültig bewertet werden, wobei davon auszugehen ist, dass sich die Sterblichkeit nicht erhöht. Die oben dargestellte Wachstumsrate kann daher lediglich als Schätzung dienen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Talimogen laherparepvec	433 bis 779	375 bis 675
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

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. Die Berechnungen zur Zielpopulation umfassen alle Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a und basieren auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung für Nivolumab (G-BA 2016) und relevanten Studienpublikationen beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren malignen Melanom. Der Anteil der GKV-Versicherten beträgt 86,7 % (Jahr 2014) bei 81,08 Millionen Einwohnern (DESTATIS 2016). Von jährlich 375 bis 675 GKV-versicherten Patienten mit malignem Melanom in den für Talimogen laherparepvec relevanten Stadien (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ergibt sich eine Gesamtpopulation von 433 bis 779 Patienten.

Aus der, in Tabelle 3-9 genannten, Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich nachfolgende Verteilung der nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten (vgl. Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl GKV-Patienten beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a

Patientenpopulation malignes Melanom	Nicht-vorbehandelte Patienten		Vorbehandelte Patienten
	<i>BRAF</i> <sup>+</sup>	<i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	
Anzahl	35 bis 104	40 bis 121	-
	75 bis 225		300 bis 450
<b>Gesamt</b>	<b>375 bis 675</b>		
<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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (Menzies et al. 2011), Tabelle 3-6, eigene Berechnungen			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Talimogen laherparepvec	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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der Fachinformation von Talimogen laherparepvec und Modul 2, Abschnitt 2.2.1. Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt den Ausführungen zu Abschnitt 4.4.2 von Modul 4A. Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe wurde Abschnitt 3.2.4 entnommen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation wurden basierend auf Leitlinien und Fachliteratur erhoben.

Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurde auf der Homepage des RKI und des ZfKD nach relevanten Daten gesucht. Zudem wurden Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation des malignen Melanoms auf Datenrelevanz geprüft und herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. American Cancer Society (ACS). 2015. Melanoma Skin Cancer.
2. Amgen GmbH (Amgen). 2015. Fachinformation. IMLYGIC® 10<sup>6</sup> / 10<sup>8</sup> Plaquebildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF (AWMF). 2013. Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ Version 1.1 - Februar 2013. Langfassung.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2016. Konsultationsfassung: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms.
5. Balch C.M., Gershenwald J.E., et al. 2009. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(36): 6199-6206.
6. Blank C., Brown I., et al. 2004. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer research* 64(3): 1140-1145.
7. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2015. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2014.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). 2015. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). 2016. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2016.
10. Brehmer F., Ulrich M., et al. 2012. Strategies for early recognition of cutaneous melanoma-present and future. *Dermatology practical & conceptual* 2(3): 29-37.

11. Chapman P.B., Hauschild A., et al. 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine* 364(26): 2507-2516.
12. DESTATIS. 2016. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (Stand: 30.09.2014). Zugriff 21.04.2016. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html)
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2014. Melanom. Leitlinie.
14. Dummer R., Hauschild A., et al. 2015. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26 Suppl 5: v126-132.
15. European Medicines Agency (EMA). 2015a. Summary of opinion (initial authorisation): Keytruda (Pembrolizumab).
16. European Medicines Agency (EMA). 2015b. Summary of opinion (initial authorisation): Opdivo (Nivolumab).
17. Freeman G.J., Long A.J., et al. 2000. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *The Journal of experimental medicine* 192(7): 1027-1034.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. 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 – Nivolumab.
19. Garbe C., Eigentler T.K., et al. 2011. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *The oncologist* 16(1): 5-24.
20. Garbe C., Peris K., et al. 2012. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer* 48(15): 2375-2390.
21. Grob J.J., Amonkar M.M., et al. 2014. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25(7): 1428-1436.
22. Hauschild A., Grob J.J., et al. 2012. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380(9839): 358-365.
23. Hauschild A., Grob J., et al. 2014. An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (D) vs. Dacarbazine (DTIC) in patients (PTS) with BRAF V 600E mutation-positive metastatic melanoma (MM). *Annals of Oncology*, 25(4): iv374-iv393.
24. Hodi F.S., O'Day S.J., et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 363(8): 711-723.
25. Jensen D.J. & Elewski B.E. 2015. The ABCDEF Rule: Combining the "ABCDE Rule" and the "Ugly Duckling Sign" in an Effort to Improve Patient Self-Screening Examinations. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 8(2): 15.

26. Larkin J., Ascierto P.A., et al. 2014. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine* 371(20): 1867-1876.
27. Long G.V., Stroyakovskiy D., et al. 2014. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine* 371(20): 1877-1888.
28. McArthur G.A., Chapman P.B., et al. 2014. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology* 15(3): 323-332.
29. Menzies A.M., Visintin L., et al. 2011. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29(15 (May 20 Supplement)): Abstr 8507.
30. Miller A.J. & Mihm Jr. M.C. 2006. Mechanisms of Disease Melanoma. *The New England journal of medicine* 355(1): 51-65.
31. MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD). 2016. Fachinformation. KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Februar 2016.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Melanoma - Version 2.2016.
33. Novartis Pharma GmbH (Novartis). 2016. Fachinformation. Mekinist® Filmtabletten. Stand der Information März 2016.
34. Ribas A., Puzanov I., et al. 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 16(8): 908-918.
35. Robert Koch-Institut (RKI). 2015. Krebs in Deutschland 2011 / 2012.
36. Robert C., Karaszewska B., et al. 2015a. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *The New England journal of medicine* 372(1): 30-39.
37. Robert C., Long G.V., et al. 2015b. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine* 372(4): 320-330.
38. Robert C., Schachter J., et al. 2015c. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 372(26): 2521-2532.
39. Roche Pharma AG (Roche). 2015. Fachinformation. Cotellic® 20 mg Filmtabletten. Stand der Information November 2015.
40. Runger T.M., Farahvash B., et al. 2012. Comparison of DNA damage responses following equimutagenic doses of UVA and UVB: a less effective cell cycle arrest with UVA may render UVA-induced pyrimidine dimers more mutagenic than UVB-induced ones. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* 11(1): 207-215.
41. Schadendorf D., Kochs C., et al. 2013. Handbook of Cutaneous Melanoma - A Guide to Diagnosis and Treatment, Springer Healthcare Ltd.
42. Shain A.H., Yeh I., et al. 2015. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *The New England journal of medicine* 373(20): 1926-1936.

43. Thompson J.F., Scolyer R.A., et al. 2005. Cutaneous melanoma. *Lancet* 365(9460): 687-701.
44. Veierod M.B., Adami H.O., et al. 2010. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 19(1): 111-120.
45. Weber J.S., D'Angelo S.P., et al. 2015. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16(4): 375-384.
46. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (ZfKD). 2016a. Datenbankabfrage zum malignen Melanom: Mortalität, Fallzahlen in Deutschland (Abfrage: 25.01.2016; Datenstand 17.12.2015). <http://www.krebsdaten.de/abfrage>
47. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (ZfKD). 2016b. Datenbankabfrage zum malignen Melanom: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland (Datenstand 17.12.2015). <http://www.krebsdaten.de/abfrage>
48. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (ZfKD). 2016c. Datenbankabfrage zum malignen Melanom: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (Datenstand 17.12.2015). <http://www.krebsdaten.de/abfrage>

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	In Zyklen	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> 15 Behandlungen <sup>a</sup>	1
			<u>Gemäß Fachinformation:</u> 13 bis 26 Behandlungen <sup>b</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien<sup>c</sup></b>				
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>d</sup></b>				
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	Kontinuierlich	365 Tage	1
Ipilimumab (YERVOY®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	In Zyklen	4 Zyklen	1
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>d</sup></b>				
Ipilimumab (YERVOY®)	Vorbehandelte Patienten	In Zyklen	4 Zyklen	1
Vemurafenib (Zelboraf®)		Kontinuierlich	365 Tage	1
Dabrafenib (Tafinlar®)		Kontinuierlich	365 Tage	1
Trametinib (Mekinist®)		Kontinuierlich	365 Tage	1
Kombinations-therapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)		<u>Trametinib (Mekinist®):</u> Kontinuierlich <u>Dabrafenib (Tafinlar®):</u> Kontinuierlich	<u>Trametinib (Mekinist®):</u> 365 Tage <u>Dabrafenib (Tafinlar®):</u> 365 Tage	1
Kombinations-therapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)		<u>Cobimetinib (Cotellic®):</u> In Zyklen <u>Vemurafenib (Zelboraf®):</u> Kontinuierlich	<u>Cobimetinib (Cotellic®):</u> 273 Tage <u>Vemurafenib (Zelboraf®):</u> 365 Tage	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nivolumab (OPDIVO®)		In Zyklen	26 Zyklen	1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)		In Zyklen	17 Zyklen	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 30,02 Wochen in der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) (Amgen 2016).</p> <p>b: 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 VerfO aufgeführt.</p> <p>c: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben wurde, wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>d: 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>: <i>BRAF</i>-V600-Mutation-positiv; <i>BRAFwt</i>: <i>BRAF</i>-V600-wildtyp; ggf.: gegebenenfalls; VerfO: Verfahrensordnung</p> <p>Quellen: (Amgen 2015, BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)**

Die Angaben zum Behandlungsmodus sind in Tabelle 3-12 aufgeführt und stellen die durchschnittliche Behandlungsdauer für Talimogen laherparepvec in der Zielpopulation (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) dar (basierend auf den Daten der OPTiM-Studie: 30,02 Wochen) (Amgen 2016). Des Weiteren wird die Behandlungsdauer entsprechend den methodischen Anforderungen (maximale Therapiedauer pro Jahr) laut Fachinformation (Stand: Dezember 2015) dargestellt (Amgen 2015). Die erste Behandlung mit Talimogen laherparepvec erfolgt mit einer Dosiskonzentration von  $10^6$  Plaque-bildenden Einheiten (PFU)/ml, alle weiteren Behandlungen mit einer Dosiskonzentration von  $10^8$  PFU/ml. Die zweite Behandlung findet drei Wochen nach Behandlungsbeginn statt, alle nachfolgenden Behandlungstermine zwei Wochen nach der vorhergehenden Behandlung (vgl. Tabelle 3-13).

Die Therapie mit Talimogen laherparepvec sollte gemäß Fachinformation für mindestens sechs Monate fortgeführt werden, solange noch eine injizierbare Läsion bzw. injizierbare Läsionen vorhanden sind. Die Behandlungsdauer kann im Allgemeinen auch sechs Monate unterschreiten. Die Behandlung kann vorzeitig beendet werden, wenn der Arzt entscheidet, dass der Patient nicht von der Behandlung mit Talimogen laherparepvec profitiert oder eine andere Behandlung erforderlich ist (Amgen 2015).

Tabelle 3-13: Dosierung von Talimogen laherparepvec laut Fachinformation

Behandlungstermin	Behandlungsintervall	Maximale Injektionsmenge	Konzentration
Erster Behandlungstermin (Initialisierung)	-	Bis zu 4 ml	10 <sup>6</sup> PFU/ml
Zweiter Behandlungstermin (Zweitbehandlung)	3 Wochen nach Behandlungsbeginn	Bis zu 4 ml	10 <sup>8</sup> PFU/ml
Alle nachfolgenden Behandlungstermine (Folgebehandlungen)	2 Wochen nach der vorhergehenden Behandlung	Bis zu 4 ml	10 <sup>8</sup> PFU/ml
10 <sup>6</sup> (1 Million) PFU/ml; 10 <sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml ml.: Milliliter; PFU: Plaque-bildende Einheiten Quelle: (Amgen 2015)			

### ***Anzunehmende durchschnittliche Behandlungsdauer***

Basierend auf den Daten der OPTiM-Studie wird von einer durchschnittlichen Behandlungsdauer mit Talimogen laherparepvec von 30,02 Wochen (ca. 7,5 Monate; Standardabweichung 18,92 Wochen) ausgegangen, dies entspricht 15 Behandlungen (Amgen 2016).

Es ist anzunehmen, dass die tatsächliche Behandlungsdauer von Talimogen laherparepvec pro Patient in der Regel im Versorgungsalltag bei weniger als 30 Wochen bzw. 15 Behandlungen liegt.

### ***Behandlungsdauer gemäß Fachinformation***

Laut Fachinformation entspricht eine sechsmonatige Therapiedauer 13 Behandlungen (ausgehend vom Therapiebeginn, Zweitbehandlung drei Wochen nach Behandlungsbeginn und zweiwöchentlichen Folgebehandlungen). Es wird daher für die Berechnungen von einer Spanne von 13 (6 Monate bzw. 26 Wochen) bis 26 Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Die Definition der ZVT ist in Abschnitt 3.1.1 dargelegt. Im Folgenden werden die Angaben zu den Behandlungsmodi sowie die Kostenberechnungen getrennt nach Wirkstoffen / Wirkstoffkombinationen der in Abschnitt 3.1.1 definierten ZVT dargestellt.

**Ipilimumab (YERVOY®)**

Gemäß der Fachinformation wird Ipilimumab intravenös alle drei Wochen für maximal vier Zyklen (Induktionsregime) angewendet (BMS 2015). Es ergeben sich vier Behandlungstage pro Jahr.

**Vemurafenib (Zelboraf®)**

Entsprechend dem Beschluss des G-BA zur Neubewertung von Vemurafenib wurde „als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist“ (G-BA 2014a). Gemäß der Fachinformation wird Vemurafenib zweimal täglich angewendet bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten (Roche 2015a). Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

**Dabrafenib (Tafinlar®)**

Die Angaben zur Behandlung mit Dabrafenib wurden der Fachinformation entnommen (Novartis 2015). Es wird eine kontinuierliche Behandlung mit einer zweimal täglichen Gabe empfohlen. Die Behandlungsdauer wird nicht eingeschränkt, es sei denn, die Behandlung führt zu keinem Nutzen für den Patienten oder inakzeptable Toxizität tritt ein. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

**Trametinib (Mekinist®)**

Der Behandlungsmodus für die Behandlung mit Trametinib wurde der Fachinformation entnommen (Novartis 2016). Es wird empfohlen, Trametinib einmal täglich anzuwenden. Die Behandlungsdauer wird nicht eingeschränkt, es sei denn, die Behandlung führt zu keinem Nutzen für den Patienten oder inakzeptable Toxizität tritt ein. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

**Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)**

Der Behandlungsmodus für die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib wurde den Fachinformationen entnommen (Novartis 2015, Novartis 2016). Es wird eine einmal tägliche Gabe von Trametinib und eine zweimal tägliche Gabe von Dabrafenib empfohlen. Die Dauer der Behandlung wird nicht eingeschränkt. Gemäß den Fachinformationen sollte die Therapie so lange fortgeführt werden, bis für die Patienten kein Nutzen mehr gesehen wird oder untragbare Toxizität eintritt. Es wird daher von 365 Behandlungstagen ausgegangen.

**Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)**

Die Angaben zur Kombinationstherapie mit Cobimetinib und Vemurafenib wurde den Fachinformationen entnommen (Roche 2015b, Roche 2015a). Cobimetinib wird in einem 28 Tage-Zyklus angewendet. Dieser besteht aus 21 aufeinanderfolgenden Tagen, an denen Cobimetinib eingenommen wird, gefolgt von sieben behandlungsfreien Tagen. Die Dauer der Behandlung wird nicht eingeschränkt. Gemäß den Fachinformationen sollte die Therapie so lange fortgeführt werden, bis für die Patienten kein Nutzen mehr gesehen wird oder untragbare Toxizität eintritt. Es wird daher von gerundet 273 Behandlungstagen pro Jahr für Cobimetinib ausgegangen.

Die Einnahme von Vemurafenib erfolgt laut Fachinformation wie in der Monotherapie kontinuierlich zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten (Roche 2015a). Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

### **Nivolumab (OPDIVO®)**

Die Angaben zur Therapie mit Nivolumab wurden der Fachinformation entnommen (BMS 2016). Es wird empfohlen, Nivolumab intravenös alle zwei Wochen anzuwenden. Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Sollte die Behandlung zu keinem klinischen Nutzen mehr führen oder Unverträglichkeiten vorliegen, wird empfohlen, die Behandlung nicht weiter fortzusetzen. Es wird daher von 26 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

### **Pembrolizumab (KEYTRUDA®)**

Gemäß der Fachinformation wird für Pembrolizumab eine intravenöse Gabe alle drei Wochen empfohlen (MSD 2016). Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Eine Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität weitergeführt werden. Es wird daher von 17 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	In Zyklen	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> 15 Behandlungen <sup>a</sup>
			<u>Gemäß Fachinformation:</u> 13 bis 26 Behandlungen <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien<sup>c</sup></b>			
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>d</sup></b>			
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	Kontinuierlich	365
Ipilimumab (YERVOY®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	In Zyklen	4
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>d</sup></b>			
Ipilimumab (YERVOY®)	Vorbehandelte Patienten	In Zyklen	4
Vemurafenib (Zelboraf®)		Kontinuierlich	365
Dabrafenib (Tafinlar®)		Kontinuierlich	365
Trametinib (Mekinist®)		Kontinuierlich	365
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)		<u>Trametinib</u> (Mekinist®): Kontinuierlich <u>Dabrafenib</u> (Tafinlar®): Kontinuierlich	<u>Trametinib</u> (Mekinist®): 365 <u>Dabrafenib</u> (Tafinlar®): 365
Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)		<u>Cobimetinib</u> (Cotellic®): In Zyklen <u>Vemurafenib</u> (Zelboraf®): Kontinuierlich	<u>Cobimetinib</u> (Cotellic®): 273 <u>Vemurafenib</u> (Zelboraf®): 365
Nivolumab (OPDIVO®)		In Zyklen	26
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)		In Zyklen	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Durchschnittliche Behandlungsdauer: 30,02 Wochen in der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) (Amgen 2016).</p> <p>b: 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 VerfO aufgeführt.</p> <p>c: Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben wurde, wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>d: 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>: <i>BRAF</i>-V600-Mutation-positiv; <i>BRAFwt</i>: <i>BRAF</i>-V600-wildtyp; ggf.: gegebenenfalls; VerfO: Verfahrensordnung</p> <p>Quellen: (Amgen 2015, BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016)</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> 15	3 ml <sup>a</sup>	Durchschnittlich 37 Durchstechflaschen (37 ml) <sup>b, c</sup> Erste Gabe: durchschnittlich 2,69 ml mit 10 <sup>6</sup> PFU/ml Zweit- und Folgebehandlungen: durchschnittlich 2,59 ml mit 10 <sup>8</sup> PFU/ml
		<u>Gemäß Fachinformation:</u> 13 bis 26	1 ml bis 4 ml <sup>d</sup>	13 bis 104 Durchstechflaschen 13 ml bis 104 ml <sup>b, c</sup> : <u>Minimum</u> Erste Gabe: 1 ml mit 10 <sup>6</sup> PFU/ml Zweit- und Folgebehandlungen: 12 ml mit 10 <sup>8</sup> PFU/ml <u>Maximum</u> Erste Gabe: 4 ml mit 10 <sup>6</sup> PFU/ml Zweit- und Folgebehandlungen: 100 ml mit 10 <sup>8</sup> PFU/ml
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien<sup>e</sup></b>				
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>f</sup></b>				
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	365	1.920 mg; 2 x 960 mg	700.800 mg (2.920 Tabletten)
Ipilimumab (YERVOY®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	4	250 mg	1.000 mg 4 Durchstechflaschen mit 50 mg + 4 Durchstechflaschen mit 200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>f</sup></b>				
Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> )	Vorbehandelte Patienten	4	250 mg	1.000 mg 4 Durchstechflaschen mit 50 mg + 4 Durchstechflaschen mit 200 mg
Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		365	1.920 mg; 2 x 960 mg	700.800 mg (2.920 Tabletten)
Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		365	300 mg; 2 x 150 mg	109.500 mg (1.460 Kapseln)
Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> )		365	2 mg	730 mg (365 Tabletten)
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) / Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		365	<u>Trametinib</u> (Mekinist <sup>®</sup> ): 2 mg	730 mg (365 Tabletten)
			<u>Dabrafenib</u> (Tafinlar <sup>®</sup> ): 300 mg 2 x 150 mg	109.500 mg (1.460 Kapseln)
Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic <sup>®</sup> ) / Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		365	<u>Cobimetinib</u> (Cotellic <sup>®</sup> ): 60 mg 3 x 20 mg	16.380 mg (819 Tabletten)
			<u>Vemurafenib</u> (Zelboraf <sup>®</sup> ): 1.920 mg; 2 x 960 mg	700.800 mg (2.920 Tabletten)
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )		26	240 mg	6.240 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg + 26 Durchstechflaschen mit 40 mg
Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> )		17	200 mg	3.400 mg 68 Durchstechflaschen mit 50 mg

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<p>a: Der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe lag in der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) bei 2,69 ml bzw. 2,59 ml. Im Folgenden wird mit Verwurf gerechnet und daher ein durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe von 3 ml angenommen.</p> <p>b: Der durchschnittliche Verbrauch in der OPTiM-Studie (Zielpopulation Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) lag bei 37 ml.</p> <p>c: Bei der ersten Gabe beträgt die Konzentration 10<sup>6</sup> PFU/ml, bei der Zweitbehandlung und den Folgebehandlungen jeweils 10<sup>8</sup> PFU/ml (Amgen 2015).</p> <p>d: Das je Läsion zu injizierende Volumen ist größenabhängig und wird entsprechend der Läsionsgröße ermittelt (&gt; 5 cm bis zu 4 ml; &gt; 2,5 cm bis 5 cm bis zu 2 ml; &gt; 1,5 cm bis 2,5 cm bis zu 1 ml; &gt; 0,5 cm bis 1,5 cm bis zu 0,5 ml; ≤ 0,5 cm bis zu 0,1 ml). Das maximale Gesamtvolumen für jede Behandlung beträgt 4 ml (Amgen 2015). Die Angaben inkludieren Verwurf.</p> <p>e: In den jeweiligen Fachinformationen der ZVT wurde keine maximale Behandlungsdauer angegeben. Daher wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>f: 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>: <i>BRAF</i>-V600-Mutation-positiv; <i>BRAFwt</i>: <i>BRAF</i>-V600-wildtyp; cm: Zentimeter; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PFU: Plaque-bildende Einheiten</p> <p>Quellen: (Amgen 2015, BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Amgen 2015, BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016). Gemäß dem Vorgehen des G-BA wurde hierzu der unisex-Standardpatient, basierend auf Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung, berücksichtigt. Dieser weist eine durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m und ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg auf (DESTATIS 2014). Bei körpergewichtsabhängigen Dosierungen wurden daher 76,3 kg als Berechnungsgrundlage herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Lauer Fischer GmbH 2016) (Stand: 01.06.2016) entnommen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Tabletten- / Kapselanzahl bzw. Anzahl an Durchstechflaschen angegeben.

### **Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)**

Für Talimogen laherparepvec ist die zu injizierende Menge von der Läsionsgröße (längster Durchmesser) abhängig und daher patientenindividuell. Die maximal zu injizierende Menge beträgt 4 ml ( $10^6$  PFU/ml bzw.  $10^8$  PFU/ml) je Behandlung (Amgen 2015). Für die kleinste in der Fachinformation aufgeführte Läsionsgröße ( $\leq 0,5$  cm) ist ein Injektionsvolumen von bis zu 0,1 ml vorgesehen. Pro Behandlung werden daher eine bis vier Durchstechflaschen benötigt (erste Gabe:  $10^6$  PFU/ml; Zweit- und Folgebehandlungen:  $10^8$  PFU/ml; Verwurf inkludiert).

#### ***Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß durchschnittlicher Behandlungsdauer:***

Basierend auf den Daten der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) beträgt die durchschnittliche Behandlungsdauer 30,02 Wochen und damit durchschnittlich 15 Behandlungen. Im Durchschnitt wurden 37 ml und damit 37 Durchstechflaschen angewendet. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer sowie der Verbrauch im Behandlungsalltag geringer sind.

#### ***Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß Fachinformation:***

Des Weiteren wird die Behandlungsdauer entsprechend der methodischen Anforderungen (maximale Therapiedauer pro Jahr) laut Fachinformation dargestellt (Amgen 2015). Auf Basis der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Behandlungsdauer geringer ist und der maximal mögliche Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß Fachinformation eine erhebliche Überschätzung darstellt.

Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Talimogen laherparepvec für mindestens sechs Monate fortgeführt werden. Daraus ergeben sich 13 bis 26 Behandlungen pro Jahr. Dies entspricht dem folgenden minimalen und maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch. Die Behandlungsdauer kann patientenindividuell auch weniger als sechs Monate betragen.

#### ***Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch:***

Erste Gabe:

1 Durchstechflasche mit  $10^6$  PFU/ml  $\times$  1 Behandlung = 1 ml mit  $10^6$  PFU/ml

Zweit- und Folgebehandlungen:

1 Durchstechflasche mit  $10^8$  PFU/ml  $\times$  12 Behandlungen = 12 ml mit  $10^8$  PFU/ml

#### ***Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch:***

Erste Gabe:

4 Durchstechflaschen mit  $10^6$  PFU/ml  $\times$  1 Behandlung = 4 ml mit  $10^6$  PFU/ml

Zweit- und Folgebehandlungen:

4 Durchstechflaschen mit  $10^8$  PFU/ml  $\times$  25 Behandlungen = 100 ml mit  $10^8$  PFU/ml

**Ipilimumab (YERVOY®)**

Gemäß der Fachinformation wird Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg intravenös alle drei Wochen für maximal vier Zyklen (Induktionsregime) angewendet (BMS 2015). Dies entspricht 228,9 mg pro Behandlungstag. Damit ist eine 10 ml Durchstechflasche (5 mg/ml) mit 50 mg Ipilimumab und eine 40 ml Durchstechflasche (5 mg/ml) mit 200 mg Ipilimumab pro Behandlungstag zu berücksichtigen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde wie folgt berechnet:

$$(1 \text{ Durchstechflasche mit } 50 \text{ mg} + 1 \text{ Durchstechflasche mit } 200 \text{ mg}) \times 4 \text{ Behandlungen} = 1.000 \text{ mg}$$

**Vemurafenib (Zelboraf®)**

Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 960 mg (vier Tabletten à 240 mg) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg) (Roche 2015a). Es finden sich in der Fachinformation zu Vemurafenib keine Empfehlungen für die Dauer der Behandlung. Es wird daher von einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Dies entspricht dem folgenden Jahresdurchschnittsverbrauch:

$$2 \times (4 \text{ Tabletten mit } 240 \text{ mg}) \times 365 \text{ Behandlungen} = 700.800 \text{ mg (2.920 Tabletten)}$$

**Dabrafenib (Tafinlar®)**

Entsprechend der Fachinformation (Novartis 2015) wird eine kontinuierliche Behandlung mit einer zweimal täglichen Gabe von 150 mg Dabrafenib, und damit zweimal täglich zwei Kapseln mit jeweils 75 mg (Gesamttagesdosis: 300 mg), empfohlen. Die Behandlungsdauer wird nicht eingeschränkt, daher wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 109.500 mg (1.460 Kapseln).

$$2 \times (2 \text{ Kapseln mit } 75 \text{ mg}) \times 365 \text{ Behandlungen} = 109.500 \text{ mg (1.460 Kapseln)}$$

**Trametinib (Mekinist®)**

Die Dosierungs- und Anwendungsangaben wurden der Fachinformation entnommen (Novartis 2016). Die empfohlene Dosis für Trametinib beträgt einmal täglich 2 mg Trametinib (eine Tablette). Die Dauer der Anwendung wird nicht eingeschränkt. Es wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresverbrauch wird somit wie folgt berechnet:

$$1 \text{ Tablette mit } 2 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungen} = 730 \text{ mg (365 Tabletten)}$$

**Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)**

Die Dosierungs- und Anwendungsangaben wurden den Fachinformationen entnommen (Novartis 2015, Novartis 2016). Die empfohlene Dosis für die Kombinationstherapie beträgt einmal täglich 2 mg Trametinib (eine Tablette) und zweimal täglich 150 mg Dabrafenib (zwei Kapseln mit 75 mg entsprechen einer Gesamttagesdosis von 300 mg). Die Dauer der Anwendung wird nicht eingeschränkt. Für die Kombinationstherapie wird daher von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Der Jahresverbrauch setzt sich somit wie folgt zusammen:

*Trametinib*

1 Tablette mit 2 mg  $\times$  365 Behandlungen = 730 mg (365 Tabletten)

*Dabrafenib*

2  $\times$  (2 Kapseln mit 75 mg)  $\times$  365 Behandlungen = 109.500 mg (1.460 Kapseln)

**Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)**

Gemäß der Fachinformation wird Cobimetinib in 28 Tage-Zyklen bestehend aus 21 Behandlungstagen und sieben Ruhetagen angewendet (Roche 2015b). Die empfohlene Dosis besteht aus 60 mg Cobimetinib (3  $\times$  20 mg Tabletten). Die Dauer der Anwendung wird nicht eingeschränkt. Es wird daher von 273 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Vemurafenib wird laut Fachinformation wie in der Monotherapie angewendet (Roche 2015a, Roche 2015b). Die empfohlene Dosis beträgt 960 mg (vier Tabletten à 240 mg) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg) (Roche 2015a). Es finden sich in der Fachinformation zu Vemurafenib keine Empfehlungen für die Dauer der Behandlung. Es wird daher von einer Anwendungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Der Jahresverbrauch berechnet sich daher wie folgt:

*Cobimetinib*

3 Tabletten mit 20 mg  $\times$  273 Behandlungen = 16.380 mg (819 Tabletten)

*Vemurafenib*

2  $\times$  (4 Tabletten mit 240 mg)  $\times$  365 Behandlungen = 700.800 mg (2.920 Tabletten)

**Nivolumab (OPDIVO®)**

Die Angaben zur Therapie mit Nivolumab wurden der Fachinformation entnommen (BMS 2016). Es wird empfohlen, Nivolumab intravenös alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 3 mg/kg anzuwenden. Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Es wird daher von 26 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Unter der Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 76,3 kg ergibt sich eine Dosis von 228,9 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht dem Verbrauch von zwei 10 ml Durchstechflaschen mit jeweils 100 mg (10 mg/ml) und einer 4 ml Durchstechflasche mit 40 mg (10 mg/ml), bzw. insgesamt 240 mg Nivolumab. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird dementsprechend wie folgt berechnet:

(2 Durchstechflaschen mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 40 mg)  $\times$  26 Behandlungen = 6.240 mg

**Pembrolizumab (KEYTRUDA®)**

Gemäß der Fachinformation wird für Pembrolizumab eine intravenöse Gabe von 2 mg/kg alle drei Wochen empfohlen (MSD 2016). Eine maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben. Es wird daher von 17 Zyklen pro Jahr ausgegangen. Unter der Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 76,3 kg ergibt sich eine Dosis von 152,6 mg pro Behandlungstag.

Dies entspricht dem Verbrauch von vier Durchstechflaschen mit 50 mg Pembrolizumab (25 mg/ml) pro Behandlung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird dementsprechend wie folgt berechnet:

$$(4 \text{ Durchstechflaschen mit } 50 \text{ mg}) \times 17 \text{ Behandlungen} = 3.400 \text{ mg}$$

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	1 Durchstechflasche (1 ml mit 10 <sup>6</sup> PFU/ml)	2.949,97
	1 Durchstechflasche (1 ml mit 10 <sup>8</sup> PFU/ml)	2.949,97
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>		
Vemurafenib (Zelboraf®)	240 mg Tabletten (56 Tabletten pro Packung)	1.892,20
Ipilimumab (YERVOY®)	1 Durchstechflasche (50 mg)	3.957,73
	1 Durchstechflasche (200 mg)	15.658,95

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>	
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>			
Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> )	1 Durchstechflasche (50 mg)	3.957,73	3.733,21
	1 Durchstechflasche (200 mg)	15.658,95	14.766,17
Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )	240 mg Tabletten (56 Tabletten pro Packung)	1.892,20	1.785,64
Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )	50 mg Kapseln (120 Kapseln pro Packung)	5.310,32	5.008,55
	75 mg Kapseln (120 Kapseln pro Packung)	7.936,81	7.485,04
Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> )	0,5 mg Filmtabletten (30 Tabletten pro Packung)	2.332,14	2.200,45
	2,0 mg Tabletten (30 Tabletten pro Packung)	9.156,63	8.635,20
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) / Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )	0,5 mg Filmtabletten (30 Tabletten pro Packung)	2.332,14	2.200,45
	2,0 mg Tabletten (30 Tabletten pro Packung)	9.156,63	8.635,20
	50 mg Kapseln (120 Kapseln pro Packung)	5.310,32	5.008,55
	75 mg Kapseln (120 Kapseln pro Packung)	7.936,81	7.485,04
Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic <sup>®</sup> ) / Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )	20 mg Tabletten (63 Tabletten pro Packung)	7.164,93	6.757,24
	240 mg Tabletten (56 Tabletten pro Packung)	1.892,20	1.785,64
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )	1 Durchstechflasche (40 mg)	731,65	689,98
	1 Durchstechflasche (100 mg)	1.803,94	1.702,42
Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> )	1 Durchstechflasche (50 mg)	2.245,20	2.118,48

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<p>a: 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>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PFU: Plaque-bildende Einheiten</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe online (Lauer Fischer GmbH 2016) (Stand: 01.06.2016)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie Preise und Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer Fischer GmbH 2016) (Stand: 01.06.2016). Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) wurden vom Apothekenabgabepreis (AAP) abgezogen (BMJV 2016). Vom AAP wurde gemäß § 130 SGB V Abs. 1 ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung abgezogen (GKV-Spitzenverband und DAV 2013).

### **Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)**

Der Apothekenverkaufspreis von Talimogen laherparepvec wurde auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) berechnet (vgl. Tabelle 3-17) (BMJV 2014, BMJV 2016). Die Kosten für eine Durchstechflasche mit 10<sup>6</sup> PFU/ml bzw. mit 10<sup>8</sup> PFU/ml sind identisch.

Tabelle 3-17: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte – Talimogen laherparepvec

<b>Bezeichnung</b>	<b>Preise in Euro</b>
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	2.398,50
Apothekenabgabepreis (AAP)	2.949,97
abzüglich Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel (7 % vom ApU)	- 167,90
abzüglich Apothekenabschlag	- 1,77
<b>Kosten je Durchstechflasche (10<sup>6</sup> bzw. 10<sup>8</sup> PFU/ml)</b>	<b>= 2.780,30</b>
<p>AAP: Apothekenabgabepreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; bzw.: beziehungsweise; ml: Milliliter; PFU: Plaque-bildende Einheiten</p>	

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

Der GKV-relevante Preis für alle unter den zweckmäßigen Vergleichstherapien aufgeführten Präparate sowie für die unterschiedlichen Wirkstärken wurde entsprechend der derzeit

gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet. Es wurden die Packungsgrößen gewählt, mit denen die Behandlung am wirtschaftlichsten durchgeführt werden kann.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die GKV-Kosten pro Packung (vgl. Tabelle 3-16) (BMJV 2016).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	Nicht zutreffend.		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>				
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	Nicht zutreffend.		
Ipilimumab (YERVOY®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	Nicht zutreffend.		
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>				
Ipilimumab (YERVOY®)	Vorbehandelte Patienten	Nicht zutreffend.		
Vemurafenib (Zelboraf®)		Nicht zutreffend.		
Dabrafenib (Tafinlar®)		Nicht zutreffend.		
Trametinib (Mekinist®)		Nicht zutreffend.		
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)		Nicht zutreffend.		
Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)		Nicht zutreffend.		
Nivolumab (OPDIVO®)		Nicht zutreffend.		
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)		Nicht zutreffend.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: 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>: BRAF-V600-Mutation-positiv; <i>BRAFwt</i>: <i>BRAF</i>-V600- wildtyp; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie in Tabelle 3-18 dargelegt, sind nicht erforderlich. Gemäß der tragenden Gründe zum Beschluss für Dabrafenib, Vemurafenib, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab wird von der Darstellung anfallender Kosten, die über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, abgesehen. Darunter fallen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten regelhafter Laborleistungen, Kosten für die Applikationen des Arzneimittels, Routineuntersuchungen, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs (G-BA 2014b, G-BA 2014c, G-BA 2014a, G-BA 2016a, G-BA 2016b).

Des Weiteren werden keine Kosten für die Ermittlung des *BRAF*-V600-Mutationsstatus erhoben. Gemäß vorangegangener Nutzenbewertungen wird die Testung als Routinediagnostik im Rahmen der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom angesehen (IQWiG 2015).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapien pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	Nicht zutreffend.		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>				
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	Nicht zutreffend.		
Ipilimumab (YERVOY®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	Nicht zutreffend.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>				
Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> )	Vorbehandelte Patienten	Nicht zutreffend.		
Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
Kombinations-therapie Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) / Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
Kombinations-therapie Cobimetinib (Cotellic <sup>®</sup> ) / Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> )		Nicht zutreffend.		
<p>a: 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>: BRAF-V600-Mutation-positiv; <i>BRAF</i><sup>wt</sup>: <i>BRAF</i>-V600-wildtyp; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

### Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien - Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Art der Leistung sowie Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-21 dargestellt. Die Kosten wurden dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 (Hilfstaxe Anlage 3) entnommen (GKV-Spitzenverband und DAV 2015). Die Anzahl pro Patient pro Jahr und die Kosten pro Patient pro Jahr berechnen sich aus den ermittelten Kosten und der Anzahl der Behandlungen pro Zyklus.

Gemäß der Beschlussfassung von Ipilimumab wird die Hilfstaxe aus den folgenden Gründen nicht vollumfänglich zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen (G-BA 2014d):

- Die Hilfstaxe wird dynamisch verhandelt.
- Das Vorhandensein von in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, bei denen keine Bindung an die Hilfstaxe bestehen.
- Die Hilfstaxe kann unter Umständen nicht alle relevanten Wirkstoffe umfassen.

Die Kostenberechnung erfolgt auf der Basis der in der Lauer-Taxe gelisteten Preise (vgl. Abschnitt 3.3.5).

Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapien)

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Nicht zutreffend.				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>					
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht zutreffend.				
Ipilimumab (YERVOY®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	4	284,00
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>a</sup></b>					
Ipilimumab (YERVOY®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	4	284,00
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht zutreffend.				
Dabrafenib (Tafinlar®)	Nicht zutreffend.				
Trametinib (Mekinist®)	Nicht zutreffend.				

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)	Nicht zutreffend.				
Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht zutreffend.				
Nivolumab (OPDIVO®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	17	1.207,00
<p>a: 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>Quelle: Hilfstaxe Anlage 3 (GKV-Spitzenverband und DAV 2015)</p>					

### Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen bei der Anwendung von Ipilimumab (YERVOY®)

Entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation ist vor der Infusion von Ipilimumab aus dem Konzentrat die Herstellung einer parenteralen Lösung erforderlich (BMS 2015). Gemäß der Anlage 3 zur Hilfstaxe (Stand: 01.01.2015) ist ein Zuschlag von 71,00 € je applikationsfertiger Einheit für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband und DAV 2015).

### Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen bei der Anwendung von Nivolumab (OPDIVO®) und Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Entsprechend den Vorgaben in der Fachinformationen ist vor der Infusion der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab die Herstellung einer parenteralen Lösung erforderlich (BMS 2016, MSD 2016). Gemäß der Anlage 3 zur Hilfstaxe (Stand: 01.01.2015) ist ein Zuschlag von 71,00 € je applikationsfertiger Einheit für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband und DAV 2015).

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC <sup>®</sup> )	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<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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>d</sup></b>			
Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	93.108,37	3.258.793,00 bis 9.683.270,63
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>d</sup></b>			
Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> )	Vorbehandelte Patienten	73.997,52	22.199.256,00 bis 33.298.884,00
Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		93.108,37	27.932.511,43 bis 41.898.767,14
Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		91.067,99	27.320.396,00 bis 40.980.594,00
Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> )		105.061,60	31.518.480,00 bis 47.277.720,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist <sup>®</sup> ) / Dabrafenib (Tafinlar <sup>®</sup> )		<u>Trametinib</u> (Mekinist <sup>®</sup> ) 105.061,60	<u>Trametinib</u> (Mekinist <sup>®</sup> ) 31.518.480,00 bis 47.277.720,00
		<u>Dabrafenib</u> (Tafinlar <sup>®</sup> ) 91.067,99	<u>Dabrafenib</u> (Tafinlar <sup>®</sup> ) 27.320.396,00 bis 40.980.594,00
		<u>Summe</u> 196.129,59	<u>Summe</u> 58.838.876,00 bis 88.258.314,00
Kombinationstherapie 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
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )		106.465,32	31.939.596,00 bis 47.909.394,00
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>

Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

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 (Amgen 2016).

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 Verfo aufgeführt.

d: 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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>BRAF</i> : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; <i>BRAF+</i> : <i>BRAF</i> -V600-Mutation-positiv; <i>BRAF</i> wt: <i>BRAF</i> -V600-wildtyp; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

### Jahrestherapiekosten für Talimogen laherparepvec (IMLYGIC<sup>®</sup>)

Für Talimogen laherparepvec ist die zu injizierende Menge von der Läsionsgröße (längster Durchmesser) abhängig und daher patientenindividuell unterschiedlich. Die maximal zu injizierende Menge beträgt 4 ml ( $10^6$  PFU/ml bzw.  $10^8$  PFU/ml) je Behandlung (Amgen 2015). Für die kleinste in der Fachinformation aufgeführte Läsionsgröße ( $\leq 0,5$  cm) ist ein Injektionsvolumen von bis zu 0,1 ml vorgesehen. Pro Behandlung werden daher unter Einbeziehung des Verwurfs eine bis vier Durchstechflaschen benötigt.

#### **Kosten gemäß anzunehmender durchschnittlicher Behandlungsdauer:**

Basierend auf der OPTiM-Studie (Zielpopulation, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) 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. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer sowie auch der Verbrauch näherungsweise den Behandlungsalltag widerspiegeln. Daraus ergeben sich innerhalb eines Jahres notwendige Kosten von 102.871,10 € je Patient.

$$2.780,30 \text{ €} \times 37 \text{ Durchstechflaschen} = 102.871,10 \text{ €}$$

#### **Kosten gemäß Fachinformation:**

Die Behandlung mit Talimogen laherparepvec sollte laut Fachinformation für mindestens sechs Monate fortgeführt werden (Amgen 2015). Daraus ergeben sich 13 bis 26 Behandlungen pro Jahr, wobei 13 Durchstechflaschen bis 104 Durchstechflaschen benötigt werden (erste Gabe: 1 bis 4 ml mit  $10^6$  PFU/ml; Zweit- und Folgebehandlungen: 12 ml bis 100 ml mit  $10^8$  PFU/ml). Es ergeben sich innerhalb eines Jahres notwendige Kosten von 36.143,90 € bis 289.151,20 € je Patient.

#### **Kosten für minimalen Jahresdurchschnittsverbrauch:**

$$\text{Erste Gabe (} 10^6 \text{ PFU/ml): } 2.780,30 \text{ €} \times 1 \text{ Behandlung} = 2.780,30 \text{ €}$$

$$\text{Zweit- und Folgebehandlungen (} 10^8 \text{ PFU/ml): } 2.780,30 \text{ €} \times 12 \text{ Behandlungen} = 33.363,60 \text{ €}$$

$$\text{Summe: } 2.780,30 \text{ €} + 33.363,60 \text{ €} = 36.143,90 \text{ €}$$

*Kosten für maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch:*

Erste Gabe ( $10^6$  PFU/ml):  $(4 \times 2.780,30 \text{ €}) \times 1 \text{ Behandlung} = 11.121,20 \text{ €}$

Zweit- und Folgebehandlungen ( $10^8$  PFU/ml):  $(4 \times 2.780,30 \text{ €}) \times 25 \text{ Behandlungen} = 278.030,00 \text{ €}$

Summe:  $11.121,20 \text{ €} + 278.030,00 \text{ €} = 289.151,20 \text{ €}$

**Jahrestherapiekosten für Ipilimumab (YERVOY®)**

Die Gabe von Ipilimumab erfolgt mit einer Dosierung von 3 mg/kg alle drei Wochen für maximal vier Dosen (Induktionsregime) pro Jahr (BMS 2015). Für einen Behandlungstag werden eine 10 ml (5 mg/ml; insgesamt 50 mg Ipilimumab) und eine 40 ml (5 mg/ml; insgesamt 200 mg Ipilimumab) Durchstechflasche mit insgesamt 250 mg Ipilimumab benötigt. Die notwendigen Kosten pro Jahr betragen je Patient 73.997,52 €.

$(3.733,21 \text{ €} + 14.766,17 \text{ €}) \times 4 \text{ Behandlungen} = 73.997,52 \text{ €}$

**Jahrestherapiekosten für Vemurafenib (Zelboraf®)**

Vemurafenib wird in Tablettenform gemäß Fachinformation zweimal täglich mit einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg angewendet (4 Tabletten mit 240 mg) (Roche 2015a). Rechnerisch wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Insgesamt werden dabei 2.920 Tabletten und damit 52,14 Packungen mit 56 Tabletten verbraucht. Es ergeben sich innerhalb eines Jahres notwendige Kosten für das Medikament von 93.108,37 € je Patient.

$1.785,64 \text{ €} \times 52,14 \text{ Packungen} = 93.108,37 \text{ €}$

**Jahrestherapiekosten für Dabrafenib (Tafinlar®)**

Dabrafenib wird zweimal täglich in einer Dosierung von 150 mg (zwei Kapseln mit 75 mg) angewendet (Gesamtagesdosis: 300 mg) (Novartis 2015). Rechnerisch wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Insgesamt werden 1.460 Kapseln und damit 12,17 Packungen mit jeweils 120 Kapseln verbraucht. Es ergeben sich innerhalb eines Jahres notwendige Kosten für Dabrafenib von 91.067,99 € je Patient.

$7.485,04 \text{ €} \times 12,17 \text{ Packungen} = 91.067,99 \text{ €}$

**Jahrestherapiekosten für Trametinib (Mekinist®)**

Gemäß Fachinformation wird Trametinib täglich mit einer Dosis von 2 mg angewendet (Novartis 2016). Pro Jahr ergeben sich 365 Behandlungstage. Dies entspricht einem Verbrauch von 12,17 Packungen mit jeweils 30 Tabletten pro Patient. Die notwendigen Kosten betragen somit 105.061,60 € pro Jahr.

$8.635,20 \text{ €} \times 12,17 \text{ Packungen} = 105.061,60 \text{ €}$

**Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)*****Trametinib (Mekinist®)***

In der Kombinationstherapie wird Trametinib laut Fachinformation täglich mit einer Dosis von 2 mg angewendet (Novartis 2016). Pro Jahr ergeben sich 365 Behandlungstage. Dies entspricht einem Verbrauch von 12,17 Packungen mit jeweils 30 Tabletten pro Patient. Die notwendigen Kosten betragen somit 105.601,60 € pro Jahr.

$$8.635,20 \text{ €} \times 12,17 \text{ Packungen} = 105.061,60 \text{ €}$$

***Dabrafenib (Tafinlar®)***

In der Kombinationstherapie mit Trametinib werden 150 mg Dabrafenib wie in der Monotherapie kontinuierlich zweimal täglich gegeben (Novartis 2015). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von vier Kapseln täglich mit jeweils 75 mg (Gesamttagesdosis: 300 mg). Bei der Annahme von 365 Behandlungstagen werden pro Patient jährlich 1.460 Kapseln benötigt. Dies entspricht 12,17 Packungen mit jeweils 120 Stück. Die notwendigen Kosten betragen somit 91.067,99 € pro Jahr.

$$7.485,04 \text{ €} \times 12,17 \text{ Packungen} = 91.067,99 \text{ €}$$

***Gesamtkosten Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)***

Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie, bestehend aus Dabrafenib und Trametinib, in Höhe von 196.129,59 € je Patient.

$$105.061,60 \text{ €} + 91.067,99 \text{ €} = 196.129,59 \text{ €}$$

**Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic®) / Vemurafenib (Zelboraf®)*****Cobimetinib (Cotellic®)***

Cobimetinib wird täglich mit einer Dosis von 60 mg angewendet (Roche 2015b). Pro Jahr ergeben sich 273 Behandlungstage. Dies entspricht einem Verbrauch von 13 Packungen mit jeweils 63 Tabletten pro Patient. Die notwendigen Kosten betragen somit 87.844,12 € pro Jahr.

$$6.757,24 \text{ €} \times 13 \text{ Packungen} = 87.844,12 \text{ €}$$

***Vemurafenib (Zelboraf®)***

Vemurafenib wird in Tablettenform zweimal täglich mit einer Tagesgesamtdosis von 1.920 mg angewendet (4 Tabletten mit 240 mg) (Roche 2015a). Rechnerisch wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Insgesamt werden dabei 2.920 Tabletten und damit 52,14 Packungen mit je 56 Tabletten verbraucht. Es ergeben sich innerhalb eines Jahres notwendige Kosten für das Medikament von 93.108,37 € je Patient.

$$1.785,64 \text{ €} \times 52,14 \text{ Packungen} = 93.108,37 \text{ €}$$

**Gesamtkosten Kombinationstherapie Vemurafenib (Zelboraf®) / Cobimetinib (Cotellic®)**

Insgesamt ergeben sich Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie, bestehend aus Vemurafenib und Cobimetinib, in Höhe von 180.952,49 € je Patient.

$$87.844,12 \text{ €} + 93.108,37 \text{ €} = 180.952,49 \text{ €}$$

**Jahrestherapiekosten für Nivolumab (OPDIVO®)**

Nivolumab wird alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 3 mg/kg und damit von 228,9 mg pro Behandlungstag angewendet. Rechnerisch wird von 26 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Damit werden 52 10 ml Durchstechflaschen (100 mg) und 26 4 ml Durchstechflaschen (40 mg) mit jeweils 10 mg/ml pro Jahr benötigt. Die notwendigen jährlichen Kosten betragen je Patient 106.465,32 €.

$$(2 \times 1.702,42 \text{ €} + 689,98 \text{ €}) \times 26 \text{ Behandlungen} = 106.465,32 \text{ €}$$

**Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab (KEYTRUDA®)**

Pembrolizumab wird mit einer Dosierung von 2 mg/kg alle drei Wochen angewendet (MSD 2016). Rechnerisch wird von 17 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen. Insgesamt werden damit jährlich 68 Durchstechflaschen mit 50 mg Pembrolizumab (25 mg/ml) benötigt. Die notwendigen Kosten pro Jahr betragen je Patient 144.056,64 €.

$$(4 \times 2.118,48 \text{ €}) \times 17 \text{ Behandlungen} = 144.056,64 \text{ €}$$

**Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation in der GKV insgesamt**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der jeweiligen Anzahl der Patienten pro Patientengruppe aus Tabelle 3-11 multipliziert. Dies entsprach für die zweckmäßigen Vergleichstherapien 35 bis 104 nicht-vorbehandelten, *BRAF*-V600-Mutation-positiven Patienten, 40 bis 121 nicht-vorbehandelten, *BRAF*-V600-wildtyp Patienten und 300 bis 450 vorbehandelten Patienten. Für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten für Talimogen laherparepvec wurde die gesamte Zielpopulation mit 375 bis 675 Patienten zugrunde gelegt.

**Zusammenfassung der Jahrestherapiekosten pro Patient**

Tabelle 3-23: Zusammenfassung Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Talimogen laherparepvec (IMLYGIC®)	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	<u>Durchschnittlicher Verbrauch</u> <sup>a</sup> : <b>102.871,10</b>
		<u>Gemäß Fachinformation</u> <sup>b</sup> : <b>36.143,90 bis 289.151,20</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>c</sup></b>		
Vemurafenib (Zelboraf®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>+</sup>	93.108,37
Ipilimumab (YERVOY®)	Nicht vorbehandelte Patienten; <i>BRAF</i> <sup>wt</sup>	73.997,52
<b>Gesamtkosten:</b>		<b>73.997,52 bis 93.108,37</b>
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>c</sup></b>		
Ipilimumab (YERVOY®)	Vorbehandelte Patienten	73.997,52
Vemurafenib (Zelboraf®)		93.108,37
Dabrafenib (Tafinlar®)		91.067,99
Trametinib (Mekinist®)		105.061,60
Kombinationstherapie Trametinib (Mekinist®) / Dabrafenib (Tafinlar®)		<u>Trametinib</u> (Mekinist®) 105.061,60 <u>Dabrafenib</u> (Tafinlar®) 91.067,99 <u>Summe</u> 196.129,59

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kombinationstherapie Cobimetinib (Cotellic <sup>®</sup> ) / Vemurafenib (Zelboraf <sup>®</sup> )		<u>Cobimetinib</u> (Cotellic <sup>®</sup> ) 87.844,12
		<u>Vemurafenib</u> (Zelboraf <sup>®</sup> ) 93.108,37
		<u>Summe</u> 180.952,49
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> )		106.465,32
Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> )		144.056,64
<b>Gesamtkosten:</b>		<b>73.997,52 bis 196.129,59</b>
<p>Dargestellte Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>a: 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 (Amgen 2016).</p> <p>b: 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 VerFO aufgeführt.</p> <p>c: 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>: <i>BRAF</i>-V600-Mutation-positiv; <i>BRAFwt</i>: <i>BRAF</i>-V600-wildtyp; bzw.: beziehungsweise</p>		

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

### **Versorgungssituation in Deutschland**

Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Melanoms findet zurzeit ein Umbruch in der Therapielandschaft statt. Neben neuen Therapieoptionen wie dem humanen Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und Anti-PD-1-Antikörpern (Nivolumab und Pembrolizumab) werden *BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib bzw. Trametinib, Cobimetinib) angewendet (vgl. Abschnitt 3.2). Jedoch wird auch unter der Therapie mit Ipilimumab, Vemurafenib und Dabrafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Melanom, basierend auf den klinischen Studien, häufig nur eine mediane Überlebenszeit von unter zwei Jahren erreicht (Hodi et al. 2010, Chapman et al. 2011, Hauschild et al. 2012).

Talimogen laherparepvec ist speziell für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zugelassen. Mit Talimogen laherparepvec wurde erstmalig eine onkolytische Immuntherapie in Form eines Virus und erstmalig eine spezifische Behandlung der Stadien IIIB, IIIC und IVM1a für die Therapie des malignen Melanoms zugelassen. Die Wirkung ist im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen lokal und systemisch und setzt bereits am Anfang des „Cancer-Immunity Cycles“ ein. Das Wirkprinzip von Talimogen laherparepvec ist unabhängig von Behandlungslinie und *BRAF*-Mutationsstatus. Dies stellt insbesondere für Patienten in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a eine bedeutende Erweiterung der therapeutischen Optionen dar.

### **Kontraindikation**

Gemäß der Fachinformation (Amgen 2015) sollte von der Gabe von Talimogen laherparepvec bei Patienten, die schwer immungeschwächt sind (Patienten mit schwerer angeborener oder erworbener zellulärer und / oder humoraler Immunschwäche) abgesehen werden.

### **Therapieabbrüche**

Untersuchungen zu der Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter der Therapie mit Talimogen laherparepvec im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Aus diesem Grund werden für eine Abschätzung die Daten der OPTiM-Studie betrachtet. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten bei 4,9 % der Patienten in der Zielpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) sowie bei 2,4 % der Patienten in der gesamten Studienpopulation (ITT-Population, Stadium IIIB bis IVM1c) auf (Amgen 2014, Andtbacka et al. 2015). Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der guten Verträglichkeit auch im Versorgungsalltag nur eine geringe Anzahl an Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen wird (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

### **Patientenpräferenzen**

Daten für Abschätzung oder Quantifizierung einer zielgerichteten Entscheidung von Patienten für eine Therapie mit Talimogen laherparepvec liegen nicht vor. Rückschlüsse zum Einfluss auf Versorgungsanteile können somit nicht erfolgen.

### **Marktanteil (ambulant / stationär)**

Der Anteil stationär aufgenommener Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt werden, wird als sehr gering eingeschätzt und ist daher zu vernachlässigen.

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

Da Talimogen laherparepvec speziell für die Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a zugelassen ist und in diesen frühen lokal oder entfernt metastasierten Stadien verwendet wird, um ein dauerhaftes Ansprechen zu erreichen, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und das körpereigene Immunsystem zu aktivieren, besitzt es eine Sonderstellung in der Therapie des malignen Melanoms. Aufgrund dessen wird derzeit angenommen, dass der gesamte Marktanteil in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a ca. 10 % in 2016 beträgt. Basierend auf internen Schätzungen könnte sich der Marktanteil von Talimogen laherparepvec bis 2021 unter anderem aufgrund der ansteigenden Prävalenz beim malignen Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a auf 26 % erhöhen. Aufgrund der Sonderstellung von Talimogen laherparepvec in der Therapie des malignen Melanoms (Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a) ist derzeit nicht final abschätzbar, wie sich die Versorgungsanteile in den nächsten fünf Jahren entwickeln.

Daraus ergibt sich basierend auf der in Abschnitt 3.2.4 berechneten Zielpopulation (Stadien IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) ein Versorgungsanteil von ca. 38 bis 68 Patienten für Talimogen laherparepvec im Jahr 2016 und 98 bis 176 Patienten im Jahr 2021.

Aufgrund der Entwicklungen der Versorgungsanteile, unter der Annahme von konstanten Kosten zwischen 2016 und 2021, werden sich die Jahrestherapiekosten im ambulanten Bereich entsprechend der Versorgungsanteile konstant entwickeln. 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 10.081.367,80 € bis höchstens 18.105.313,60 € im Jahr 2021 betragen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.*

*Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

#### **Abschnitt 3.3.1:**

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation von IMLYGIC® (Amgen 2015) und aus den Fachinformationen der ZVT herangezogen (BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016).

#### **Abschnitt 3.3.2:**

Die Angaben zum Verbrauch wurden aus den jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (Amgen 2015, BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016).

#### **Abschnitt 3.3.3:**

Die Berechnungen der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien beruhen auf dem Preis, der bei der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten für die Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 15.06.2016 eingereicht wurde bzw. auf den Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Abrufdatum: 01.06.2016), den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V (BMJV 2014, BMJV 2016, IFA 2016, Lauer Fischer GmbH 2016).

#### **Abschnitt 3.3.4:**

Um die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen abzuschätzen, wurden die Fachinformation von IMLYGIC® sowie die Fachinformationen der ZVT herangezogen

(Amgen 2015, BMS 2015, Novartis 2015, Roche 2015a, Roche 2015b, BMS 2016, MSD 2016, Novartis 2016).

Die Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband und DAV 2015).

#### **Abschnitt 3.3.5:**

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformation von IMLYGIC® (Amgen 2015) sowie aus den Fachinformationen der ZVT zugrunde gelegt. Ferner wurden die Angaben zu Kosten (BMJV 2014) und der zu berücksichtigenden Rabatte (gemäß § 130a SGB V und § 130 SGB V) berücksichtigt. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Zielpopulation zugrunde gelegt.

#### **Abschnitt 3.3.6:**

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde die Fachinformation von IMLYGIC® (Amgen 2015) und interne Berechnungen zugrunde gelegt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Amgen GmbH (Amgen). 2014. Clinical Study Report 005/05 - A Randomized Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with OncoVEXGM-CSF Compared to Subcutaneously Administered GM-CSF in Melanoma Patients with Unresectable Stage IIIb, IIIc, and IV Disease.
2. Amgen GmbH (Amgen). 2015. Fachinformation. IMLYGIC® 10<sup>6</sup> / 10<sup>8</sup> Plaquebildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
3. Amgen GmbH (Amgen). 2016. Nachberechnungen zur Zielpopulation, Studie 005/05 (Stand: Mai 2016).
4. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., et al. 2015. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(25): 2780-2788.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2014. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). 2016. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477).
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). 2015. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Dezember 2015.

8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). 2016. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2016.
9. Chapman P.B., Hauschild A., et al. 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine 364(26): 2507-2516.
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2014. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014a. Tragende Gründe 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 - Vemurafenib.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014c. Tragende Gründe 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 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014d. 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 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Tragende Gründe 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 – Nivolumab.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. Tragende Gründe 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 - Pembrolizumab.
17. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. (GKV-Spitzenverband und DAV). 2013. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013.
18. Spitzenverband Bund der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband e.V. (GKV-Spitzenverband und DAV). 2015. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung).
19. Hauschild A., Grob J.J., et al. 2012. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 380(9839): 358-365.
20. Hodi F.S., O'Day S.J., et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine 363(8): 711-723.

21. Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA). 2016. IFA-Auftragsbestätigungen. Artikel Neuaufnahme. Imlygic 10/6 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml und Imlygic 10/8 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml. Antrag durch Amgen GmbH zum 15.06.2016. data on file.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
23. Lauer Fischer GmbH. 2016. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online. Zugriff 01.06.2016. <http://www2.lauer-fischer.de/>
24. MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD). 2016. Fachinformation. KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Februar 2016.
25. Novartis Pharma GmbH (Novartis). 2015. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln / Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. Stand der Information Oktober 2015.
26. Novartis Pharma GmbH (Novartis). 2016. Fachinformation. Mekinist® Filmtabletten. Stand der Information März 2016.
27. Roche Pharma AG (Roche). 2015a. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand der Information Oktober 2015.
28. Roche Pharma AG (Roche). 2015b. Fachinformation. Cotellic® 20 mg Filmtabletten. Stand der Information November 2015.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang II B der Produktinformation von IMLYGIC<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2015a).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Es sind keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, erforderlich.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals spezielle Notfallmaßnahmen**

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

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

IMLYGIC<sup>®</sup> enthält gentechnisch veränderte Organismen, für deren Handhabung / Entsorgung die entsprechenden institutionellen Richtlinien der jeweiligen Einrichtung gelten.

#### **Behandlung und Behandlungsdauer**

##### ***Dosierung***

Es ist möglich, dass vor Erreichen eines Ansprechens die vorhandene(n) Läsion(en) bei Patienten an Größe zunehmen oder sich eine neue Läsion entwickelt. So lange noch eine injizierbare Läsion / injizierbare Läsionen vorhanden ist / 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.

Die Behandlung mit IMLYGIC<sup>®</sup> kann wieder aufgenommen werden, wenn nach einem kompletten Ansprechen neue Läsionen auftreten und der behandelnde Arzt davon ausgeht, dass der Patient von der Behandlung profitieren wird.

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierung

Behandlungs-termin	Behandlungs-intervall	Maximale Injektions-menge	Konzentration	Priorisierung der zu injizierenden Läsionen
Erster	-	Bis zu 4 ml	10 <sup>6</sup> (1 Millionen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injizieren Sie zuerst die größte(n) Läsion(en).</li> <li>• Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.</li> </ul>
Zweiter	3 Wochen nach Behandlungsbeginn	Bis zu 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injizieren Sie zuerst neue Läsionen (Läsionen, die sich eventuell nach Behandlungsbeginn gebildet haben).</li> <li>• Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.</li> </ul>
Alle nachfolgenden Behandlungstermine (einschließlich Wiederaufnahme der Behandlung)	2 Wochen nach der vorhergehenden Behandlung	Bis zu 4 ml	10 <sup>8</sup> (100 Millionen) PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injizieren Sie zuerst neue Läsionen (Läsionen, die sich eventuell nach der vorhergehenden Behandlung gebildet haben).</li> <li>• Priorisieren Sie die Injektion der verbleibenden Läsionen anhand der Läsionsgröße, bis das maximale Injektionsvolumen erreicht wurde.</li> </ul>
ml: Milliliter; PFU: Plaque-bildende Einheiten Quelle: (Amgen 2015a)				

Das in jede Läsion zu injizierende Volumen von IMLYGIC<sup>®</sup> hängt von der Läsionsgröße ab und sollte entsprechend Tabelle 3-25 festgelegt werden. Das Gesamtinjektionsvolumen für jede Behandlung darf maximal 4 ml betragen.

Tabelle 3-25: Auswahl des Injektionsvolumens von IMLYGIC® anhand der Läsionsgröße

Läsionsgröße (längste Ausdehnung)	Injektionsvolumen von IMLYGIC®
> 5 cm	Bis zu 4 ml
> 2,5 cm bis 5 cm	Bis zu 2 ml
> 1,5 cm bis 2,5 cm	Bis zu 1 ml
> 0,5 cm bis 1,5 cm	Bis zu 0,5 ml
≤ 0,5 cm	Bis zu 0,1 ml
cm: Zentimeter; ml: Milliliter Quelle: (Amgen 2015a)	

**Art der Anwendung**

IMLYGIC® wird als intraläsionale Injektion in kutane, subkutane, und / oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder per Ultraschallkontrolle nachweisbar sind, angewendet.

Sollte medizinisches Fachpersonal unbeabsichtigt IMLYGIC® ausgesetzt worden sein, siehe Abschnitte 4.4 und 6.6 der Fachinformation (Stand: Dezember 2015) (Amgen 2015a).

Medizinisches Fachpersonal, das immungeschwächt oder schwanger ist, darf IMLYGIC® nicht applizieren und darf nicht in unmittelbarem Kontakt mit der / den Injektionsstelle(n) von IMLYGIC® oder mit Körperflüssigkeiten der behandelten Patienten kommen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation (Amgen 2015a)).

Die nachfolgenden Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von IMLYGIC® bei Patienten müssen eingehalten werden:

**Vor der Injektion**

- Tauen Sie die Durchstechflasche(n) bei Raumtemperatur auf (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Amgen 2015a)).
- Ziehen Sie die gewünschte Menge an IMLYGIC® aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf.
- Die Injektionsstelle kann mit einem Lokalanästhetikum behandelt werden.
- Injizierbare Anästhetika dürfen in die Umgebung der Läsion, nicht aber direkt in die Läsion injiziert werden.
- Reinigen Sie die Läsion und die umgebenden Bereiche mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie sie trocknen.

### *Injektion*

- Injizieren Sie IMLYGIC® intraläsional in kutane, subkutane und/ oder nodale Läsionen, die sichtbar, tastbar oder per Ultraschallkontrolle nachweisbar sind.
- Legen Sie das Injektionsvolumen für jede Läsion anhand Tabelle 3-25 fest.
- Wählen Sie nur eine einzige Einstichstelle und injizieren Sie IMLYGIC® fächerförmig soweit der Radius der Nadel innerhalb der Läsion reicht, um eine gleichmäßige und vollständige Verteilung zu erreichen. Wenn eine Läsion größer ist als die Reichweite der Nadel, können mehrere Einstichstellen verwendet werden.
- Verteilen Sie IMLYGIC® gleichmäßig und vollständig innerhalb der Läsion, indem Sie die Nadel zurückziehen, ohne sie ganz aus der Läsion zu ziehen. Ändern Sie die Richtung der Nadel so oft wie erforderlich, während Sie die restliche Dosis von IMLYGIC® injizieren. Fahren Sie so lange fort, bis die Gesamtdosis gleichmäßig und vollständig verteilt ist.
- Wenn Sie die Nadel entfernen, ziehen Sie diese langsam aus der Läsion, um ein Auslaufen oder ein Zurückspritzen von IMLYGIC® an der Einstichstelle zu vermeiden.
- Wiederholen Sie diese Schritte für andere Läsionen, die injiziert werden müssen. Verwenden Sie immer eine neue Nadel, wenn die Nadel vollständig aus der Läsion entfernt wurde und wenn eine andere Läsion injiziert wird.

### *Nach der Injektion*

- Üben Sie mit einem sterilen Verbandmull für mindestens 30 Sekunden Druck auf die Injektionsstelle aus.
- Wischen Sie die Injektionsstelle und ihre Umgebung mit Alkohol ab und bedecken Sie die injizierte Läsion mit einer saugfähigen Kompresse und einem trockenen Okklusivverband.

### *Entsorgung*

Alle Materialien, die mit IMLYGIC® in Kontakt gekommen sind (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Nadel, jegliche Watte oder Verbandmull) müssen entsprechend der lokalen institutionellen Vorgehensweisen entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation, Stand: Dezember 2015 (Amgen 2015a)).

### **Besondere Patientengruppen**

#### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMLYGIC® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Ältere Patientengruppen**

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Amgen 2015a)).

**Leber- und Nierenfunktionsstörung**

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Wirkung einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von IMLYGIC<sup>®</sup> zu untersuchen.

Dennoch ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung notwendig.

**Prämedikation**

Es ist keine Prämedikation erforderlich.

**Begleitmedikation / Kontrazeption**

Frauen, die schwanger werden können, sollten angewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, um während der IMLYGIC<sup>®</sup>-Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden.

**Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit IMLYGIC<sup>®</sup> durchgeführt. Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe können die Wirksamkeit von IMLYGIC<sup>®</sup> beeinträchtigen, wenn sie systemisch oder topisch direkt an der Injektionsstelle angewendet werden. Berücksichtigen Sie die Risiken und Nutzen einer IMLYGIC<sup>®</sup>-Behandlung bevor Aciclovir oder andere antivirale Wirkstoffe, die zur Behandlung von Herpesinfektionen indiziert sind, angewendet werden.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von IMLYGIC<sup>®</sup> entnommen worden.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von IMLYGIC<sup>®</sup> entnommen worden (Amgen 2015b). Es liegt kein Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) vor.

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von IMLYGIC<sup>®</sup> in jedem Mitgliedsstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen Zulassungsbehörde über den Inhalt und das Format des Informationsprogramms und zum kontrollierten Vertrieb einigen. Dies schließt Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und jeglichen anderen Aspekt des Programms mit ein.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem IMLYGIC<sup>®</sup> vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal und Patienten / Pflegekräfte, von denen erwartet wird, dass sie IMLYGIC<sup>®</sup> verschreiben, abgeben und anwenden, Zugang zu folgendem Lehrmaterial haben bzw. dieses erhalten: Lehrmaterial für Ärzte sowie Informationsmaterial für Patienten (einschließlich Patientenausweis).

Das kontrollierte Vertriebsprogramm zielt darauf ab, die Lieferkette für das Produkt so zu gestalten, dass die Bedingungen für die Kühlung eingehalten werden und der Vertrieb von IMLYGIC<sup>®</sup> an qualifizierte Zentren bis hin zum Patienten kontrolliert wird.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem IMLYGIC<sup>®</sup> vermarktet wird, ein System etabliert wird, welches darauf abzielt, den Vertrieb von IMLYGIC<sup>®</sup> über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus zu kontrollieren.

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-26: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die vorläufigen Ergebnisse der Studie 20120325 (Multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Korrelation zwischen objektiver Ansprechrate und dem Ausgangswert der intratumoralen CD8+-Zelldichte bei Patienten mit nicht reseziertem Melanom im Stadium IIIB bis IVM1c, die mit Talimogen laherparepvec behandelt werden) einreichen.	31.12.2018
Einreichung der vorläufigen Ergebnisse der Studie 20110266 (Multizentrische, randomisierte, offene Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von neoadjuvanter Behandlung mit Talimogen laherparepvec mit chirurgischem Eingriff vs. alleinigem chirurgischem Eingriff bei resektablem Melanom im Stadium IIIB bis IVM1a).	31.12.2019
Einreichung der vorläufigen Ergebnisse zur Wirksamkeit des Phase III-Teils der Studie 20110265 (Multizentrische Studie zur Beurteilung der Kombination von Talimogen laherparepvec mit Pembrolizumab).	30.06.2019

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben basieren auf dem Risk-Management-Plan (RMP) und werden zusammenfassend im EPAR veröffentlicht (EMA 2015).

Der RMP, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von IMLYGIC® zu minimieren und einen bestimmungsmäßigen Gebrauch (on-label-use) zu sichern. Tabelle 3-27 beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung (proposed risk minimization activities). Des Weiteren werden in Tabelle 3-28 laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Disseminierte Herpesinfektion bei schwer immungeschwächten Patienten (z. B. Patienten mit schwerer angeborener oder erworbener zellulärer und / oder humoraler Immunschwäche)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Unbeabsichtigte Exposition von medizinischem Fachpersonal gegenüber Talimogen laherparepvec	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Obstruktive Atemwegserkrankung	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> <li>• Abschnitt 4, mögliche Nebenwirkungen</li> </ul>	Keine

<b>Sicherheits- bedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Immunvermittelte Ereignisse	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> <li>• Abschnitt 4, mögliche Nebenwirkungen</li> </ul>	Keine
Plasmozytom an der Injektionsstelle	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> <li>• Abschnitt 4, mögliche Nebenwirkungen</li> </ul>	Keine
Tiefe Venenthrombose	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4, mögliche Nebenwirkungen</li> </ul>	Keine
Zellulitis an der Injektionsstelle	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> <p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Disseminierte Herpesinfektion bei immungeschwächten Patienten (wie zum Beispiel Patienten mit HIV / AIDS, Leukämie, Lymphom, variablem Immundefektsyndrom oder die chronisch hochdosierte Steroide oder andere Immunsuppressiva benötigen)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Übertragung von Talimogen laherparepvec von Patienten auf enge Kontaktpersonen oder medizinisches Fachpersonal durch direkten Kontakt mit injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten und daraus resultierende symptomatische Infektionen (primär oder reaktiviert)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Symptomatische Infektion mit Talimogen laherparepvec in Nicht-Tumor-Gewebe bei behandelten Patienten	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Symptomatische Herpesinfektion bedingt durch Latenz und Reaktivierung von Talimogen laherparepvec oder HSV-1-Wildtyp bei Patienten	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Immungeschwächte Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt werden und an bestehenden Infektion leiden	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen</li> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Kombination mit anderen Therapien wie Chemotherapie oder Immunsuppressiva	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Rekombination von Talimogen laherparepvec mit HSV-1-Wildtyp-Virus kann auftreten	Keine	Keine
Wundheilungsstörungen an der Injektionsstelle	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Keine
Verzögerte Anschlussstherapie bei Patienten ohne Ansprechen	Keine	Keine
Beeinträchtigte Wirksamkeit bei Patienten, die wegen Komplikationen mit systemischem Aciclovir behandelt werden	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Talimogen laherparepvec vermittelte Anti-GM-CSF Antikörper-Reaktion	Keine	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Zusätzliche Daten zu klinischer Bioverteilung und Ausscheidung in Melanom-Patienten	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</li> </ul>	Keine
Schwangere und stillende Frauen	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2, Was sollten Sie vor und während der Anwendung von IMLYGIC® beachten?</li> </ul>	Kontrolliertes Vertriebsprogramm, Lehrmaterial für Ärzte, Patientensicherheitsbroschüre, Patientenausweis
Pädiatrische Patienten	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> </ul>	Keine
Patienten im Alter unter 40 Jahren	Keine	Keine
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</li> </ul>	Keine
Behandlung von Patienten mit kardialen Beeinträchtigungen	Keine	Keine
Patienten mit anderer ethnischer Herkunft als kaukasisch	Keine	Keine
Langzeit Sicherheitsdaten	Keine	Keine
Langzeit Nutzendaten	Keine	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen	Keine	Keine
Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul>	Keine
Behandlung von Patienten mit mehr als 3 viszerale Läsionen	Keine	Keine
Behandlung von Patienten mit metastatischen Läsionen größer als 3 cm	Keine	Keine
Behandlung von Patienten mit okularem Melanom	Keine	Keine
Behandlung von Patienten mit mukosalem Melanom	Keine	Keine
Quelle: (Amgen 2015c)		

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

Tabelle 3-28: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

<b>Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts</b>
Studie 20120139 Registerstudie A registry study to evaluate the survival and long-term safety of subjects with melanoma who previously received talimogene laherparepvec Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Talimogen laherparepvec</li> <li>• Beobachtung des Gesamtüberlebens</li> </ul>	Langfristige Sicherheitsdaten Langfristige Nutzendaten	Laufend	Abschließender Studienbericht erwartet: Juli 2023
Studie 20130193 Prospektive Kohortenstudie A post-marketing, prospective cohort study of patients treated with talimogene laherparepvec in clinical practice to characterize the risk of herpetic illness among patients, close contacts, and healthcare providers; and long-term safety in treated patients Kategorie 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschätzen der Inzidenzrate von Herpesläsionen, die Talimogen laherparepvec DNA enthalten, bei Patienten über 5 Jahre nach Beginn ihrer Behandlung mit Talimogen laherparepvec</li> <li>• Abschätzen der anteiligen Inzidenz von Patienten mit Herpesläsion, die Talimogen laherparepvec DNA enthalten, innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Talimogen laherparepvec</li> <li>• Abschätzen der Inzidenzrate von Herpesmanifestationen (z. B. Keratitis, Enzephalitis, disseminierte Infektion) bei immungeschwächten Patienten, die Talimogen laherparepvec erhalten haben</li> <li>• Abschätzen der Inzidenzrate von Herpesläsionen, die Talimogen laherparepvec DNA enthalten, bei Patienten nach Beendigung ihrer Behandlung mit Talimogen laherparepvec (d. h.</li> </ul>	Disseminierte Herpesinfektion bei schwer immungeschwächten Patienten (Patienten mit schwerer angeborener oder erworbener zellulärer und / oder humoraler Immunschwäche) Unbeabsichtigte Exposition von Talimogen laherparepvec bei Medizinischem Fachpersonal Disseminierte Herpesinfektion bei immungeschwächten Patienten (wie zum Beispiel Patienten mit HIV / AIDS, Leukämie, Lymphom, variablem Immundefektsyndrom oder die chronisch hochdosierte Steroide oder andere Immunsuppressiva benötigen) Übertragung von Talimogen laherparepvec von Patienten auf enge Kontaktpersonen oder medizinisches Fachpersonal durch direkten Kontakt mit injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten und daraus resultierende symptomatische Infektionen (primär oder reaktiviert)	Geplant	Jährliche Zwischenberichte im Zuge des Regelmäßig Aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUR / PBRER) und des Jährlichen Sicherheitsberichts (DSUR) Abschließender Studienbericht erwartet: Q1 2025

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

<b>Studie / Aktivität</b> <b>Art, Titel und Kategorie</b> <b>(1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts</b>
	symptomatische Reaktivierung) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl von engen Kontaktpersonen und Medizinischem Fachpersonal mit Herpesläsion, die Talimogen laherparepvec DNA enthalten</li> <li>• Charakterisieren von Herpesmanifestationen (z. B. Keratitis, Enzephalitis, disseminierte Infektion) bei engen Kontaktpersonen und Medizinischem Fachpersonal</li> <li>• Charakterisieren von Nebenwirkungen und schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Talimogen laherparepvec erhalten haben</li> <li>• Beschreibung von Demographie, Krankheitscharakteristika und der Verwendung der Behandlung bei Patienten, die Talimogen laherparepvec in der realen, klinischen Praxis erhalten</li> <li>• Charakterisieren des Gesamtüberlebens von Patienten, die Talimogen laherparepvec in der realen, klinischen Praxis erhalten</li> </ul>	Symptomatische Infektion mit Talimogen laherparepvec in Nicht-Tumor-Gewebe bei behandelten Patienten Symptomatische Herpesinfektion durch Latenz und Reaktivierung von Talimogen laherparepvec oder HSV-1-Wildtyp bei Patienten Immungeschwächte Patienten, die mit Talimogen laherparepvec behandelt werden und an Begleitinfektionen leiden Kombination mit anderen Therapien wie Chemotherapie oder Immunsuppressiva Langfristige Sicherheitsdaten Langfristige Nutzendaten		
Studie 20120324 Studie zur Bioverteilung und Ausscheidung von Talimogen laherparepvec, durchgeführt in den USA A phase 2, multicenter, single-arm trial to evaluate the biodistribution and shedding of talimogene laherparepvec in subjects with unresected, stage IIIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschätzen des Anteils an Personen mit nachweisbarer Talimogen laherparepvec DNA in Blut und Urin zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Gabe von Talimogen laherparepvec innerhalb der ersten 3 Zyklen</li> <li>• Abschätzen der Inzidenz der Ausscheidung von Talimogen laherparepvec DNA aus Blut und Urin gesamt und nach HSV-1 Serostatus (seronegativ versus seropositiv) zu Studienbeginn während jedem der ersten</li> </ul>	Unbeabsichtigte Exposition von Medizinischem Fachpersonal gegenüber Talimogen laherparepvec Übertragung von Talimogen laherparepvec von Patienten auf enge Kontaktpersonen oder medizinisches Fachpersonal durch direkten Kontakt mit injizierten Läsionen oder Körperflüssigkeiten und daraus resultierende symptomatische Infektionen (primär oder reaktiviert) Symptomatische Infektion mit Talimogen	Laufend in den USA	Studienbericht mit primärer Analyse erwartet: August 2016 Abschließender Studienbericht erwartet: Februar 2017

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

Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheitsbedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts
to IVM1c melanoma Kategorie 3	<p>3 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschätzen der Nachweisrate und Personeninzidenz von Talimogen laherparepvec DNA und Viren außerhalb vom Okklusionsverband und der injizierten Läsion</li> <li>• Abschätzen der Nachweisrate und Personeninzidenz von Talimogen laherparepvec DNA und Viren in Abstrichen der Mundschleimhaut während und nach Ende der Behandlung</li> <li>• Abschätzen der Nachweisrate und Personeninzidenz von Talimogen laherparepvec DNA und Viren in Genitalabstrichen während und nach Ende der Behandlung, bei Personen, denen Talimogen laherparepvec unterhalb der Taille injiziert wurde</li> <li>• Abschätzen der Nachweisrate von Talimogen laherparepvec DNA in Läsionen, die vermutlich ursprünglich herpetisch waren</li> <li>• Beschreiben des Nutzens von Talimogen laherparepvec, erhoben sowohl durch die objektive Ansprechrate als auch durch die beste Gesamtansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die dauerhafte Ansprechrate erreicht bei Personen mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB bis IVM1c</li> <li>• Beschreibung des Sicherheitsprofils von Talimogen laherparepvec bei Personen mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium</li> </ul>	<p>laherparepvec in Nicht-Tumor-Gewebe bei behandelten Patienten</p> <p>Symptomatische Herpesinfektion durch Latenz und Reaktivierung von Talimogen laherparepvec oder HSV-1-Wildtyp bei Patienten</p> <p>Zusätzliche klinische Daten zur Bioverteilung und Ausscheidung in Melanom-Patienten</p>		

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

<b>Studie / Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts</b>
	IIIB bis IVM1c			
Studie 20110261 Unverblindete klinische Studie Phase 1, open label, dose de-escalation study to evaluate the tolerability, safety, and activity of talimogene laherparepvec in children from birth to < 18 years of age with melanoma or with advanced non-CNS tumors that are amenable to direct injection and for which no effective treatment is known Kategorie 3	Zu bestimmen	Pädiatrische Patienten	Geplant	Abschließender Studienbericht erwartet: Q2 2021

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

<b>Studie / Aktivität</b> <b>Art, Titel und Kategorie</b> <b>(1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Behandelte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status</b>	<b>Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichts</b>
Studiennummer: zu bestimmen Kontrollierte klinische Studie Randomized, controlled study to evaluate the safety and efficacy of talimogene laherparepvec in children from birth to < 18 years of age with a pediatric solid malignant tumor as part of a multi-modal treatment approach Kategorie 3	Zu bestimmen	Pädiatrische Patienten	Geplant	Abschließender Studienbericht erwartet: Q2 2026
Quelle: (Amgen 2015)				

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Das Ziel der Informationsbeschaffung war die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Talimogen laherparepvec. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation und dem RMP entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Amgen GmbH (Amgen). 2015a. Fachinformation. IMLYGIC<sup>®</sup> 10<sup>6</sup> / 10<sup>8</sup> Plaquebildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015.
2. Amgen GmbH (Amgen). 2015b. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Imlygic<sup>®</sup>.
3. Amgen Europe B.V. (Amgen). 2015c. Imlygic<sup>®</sup> - EU Safety Risk Management Plan
4. European Medicines Agency (EMA). 2015. EPAR - Imlygic<sup>®</sup>.