

IQWiG-Berichte – Nr. 431

**Talimogen laherparepvec
(Melanom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-37
Version: 1.0
Stand: 09.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Talimogen laherparepvec (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-37

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Markus Böhm, Universitätsklinikum Münster, Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Raphaela Gorris
- Michaela Florina Kerekes
- Cornelia Rüdig
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Talimogen Laherparepvec, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Talimogene Laherparepvec, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	8
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	11
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.3.2 Studienpool	14
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	15
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	15
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	15
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	15
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	15

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	16
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	16
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	16
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	16
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	17
3	Kosten der Therapie	18
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	18
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	18
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1	Behandlungsdauer	20
3.2.2	Verbrauch	20
3.2.3	Kosten.....	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6	Versorgungsanteile	21
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	21
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
5	Literatur	27
Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie.....		29
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec	3
Tabelle 3: Talimogen laherparepvec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ...	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec	6
Tabelle 5: Talimogen laherparepvec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ...	9
Tabelle 6: Talimogen laherparepvec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .	22
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	24
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF	29
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierender Faktor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Talimogen laherparepvec gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Talimogen laherparepvec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	Ipilimumab
3	vorbehandelte Erwachsene	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 3 benennt er mehrere Wirkstoffe, die seiner Meinung nach für eine patientenindividuelle Therapie von vorbehandelten Erwachsenen infrage kommen. Die Auswahl des pU beschränkt die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten allerdings. Es ist nicht auszuschließen, dass auch die vom pU nicht genannten Wirkstoffe (Dacarbazin, Lomustin) bei vorbehandelten Patienten patientenindividuell geeignet sind.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien, die Talimogen laherparepvec bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1) oder einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (Fragestellung 2) oder bei vorbehandelten Erwachsenen (Fragestellung 3) im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen.

Der pU identifiziert einzig die Zulassungsstudie von Talimogen laherparepvec (Studie OPTiM). Diese vergleicht Talimogen laherparepvec bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV mit dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierenden Faktor (GM-CSF). Für einen indirekten Vergleich liegen aber für keine der zweckmäßigen Vergleichstherapien adäquate Studien mit einem Vergleich mit dem Brückenkomparator GM-CSF vor. Somit ist für keine Fragestellung ein direkter oder ein indirekter Vergleich von Talimogen laherparepvec und der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Nichtsdestotrotz stellt der pU die Zulassungsstudie OPTiM zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec für alle Fragestellungen gemeinsam im Dossier dar, da es sich bei dieser Studie um die nach seiner Meinung beste verfügbare Evidenz handelt.

Dem Vorgehen des pU, die Studie OPTiM für alle Fragestellungen für die Nutzenbewertung heranzuziehen, wird nicht gefolgt. Der Komparator der Studie, GM-CSF, entspricht nicht der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten. Da GM-CSF nicht zur Behandlung des Melanoms zugelassen ist, kommt der Wirkstoff auch nicht als mögliche patientenindividuelle Therapie für vorbehandelte Patienten infrage. Somit ist die vom pU vorgelegte Studie für keine Fragestellung geeignet, um den Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

Es liegen somit keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Talimogen laherparepvec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec.

Tabelle 3: Talimogen laherparepvec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt
nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	Ipilimumab	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden 3 Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	Ipilimumab
3	vorbehandelte Erwachsene	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 3 benennt er mehrere Wirkstoffe, die seiner Meinung nach für eine patientenindividuelle Therapie von vorbehandelten Erwachsenen infrage kommen. Die Auswahl des pU beschränkt die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten allerdings. Es ist nicht auszuschließen, dass auch die vom pU nicht genannten Wirkstoffe (Dacarbazin, Lomustin) bei vorbehandelten Patienten patientenindividuell geeignet sind.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Da der pU seine Informationsbeschaffung auf alle 3 Fragestellungen gemeinsam bezieht und im Dossier seine eingeschlossene Studie unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus (BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf [Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B]) und der Vorbehandlung ebenfalls für alle Fragestellungen zusammen darstellt, wird im Folgenden auf eine Unterteilung der Nutzenbewertung nach den oben genannten Fragestellungen verzichtet.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Talimogen laherparepvec (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Talimogen laherparepvec (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Talimogen laherparepvec (letzte Suche am 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Talimogen laherparepvec (letzte Suche am 08.07.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine direkt vergleichenden Studien, die Talimogen laherparepvec bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1) oder einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (Fragestellung 2) oder bei vorbehandelten Erwachsenen (Fragestellung 3) im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen.

Der pU identifiziert einzig die Zulassungsstudie von Talimogen laherparepvec (Studie OPTiM [3]). Diese vergleicht Talimogen laherparepvec bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV mit dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierenden Faktor (GM-CSF). Der pU gibt an, dass für keine der zweckmäßigen Vergleichstherapien adäquate Studien für einen Vergleich mit dem Brückenkomparator GM-CSF vorliegen. Somit sei für keine Fragestellung ein direkter oder ein indirekter Vergleich von Talimogen laherparepvec und der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Nichtsdestotrotz stellt der pU die Zulassungsstudie OPTiM zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec für alle Fragestellungen gemeinsam im Dossier dar, da es sich bei dieser Studie um die nach seiner Meinung beste verfügbare Evidenz handelt. Er begründet dies wie folgt:

Zum Zeitpunkt der Festlegung des Studiendesigns sei neben Interleukin-2 lediglich Dacarbazin zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen gewesen. Die Zulassung von Interleukin-2 bezöge sich dabei auf eine adjuvante Gabe, was nicht der Population der Studie

OPTiM entsprochen habe. Da auch vorbehandelte Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten, musste laut pU davon ausgegangen werden, dass diese bereits Dacarbazin erhalten und unter dieser Therapie ein Rezidiv erlitten hatten. Daher war laut pU auch Dacarbazin als Vergleichsarm nicht geeignet.

Da eine regelhafte Testung des BRAF-V600-Mutationsstatus zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Patienten in die Studie OPTiM nicht klinischer Standard war, konnte eine vollumfängliche Unterteilung der Zielpopulation der Studie bezüglich des Mutationsstatus, wie vom G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert, nicht vorgenommen werden. Talimogen laherparepvec könne aber unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus angewendet werden.

Dem Vorgehen des pU, die Studie OPTiM für alle Fragestellungen für die Nutzenbewertung heranzuziehen, wird nicht gefolgt. Der Komparator der Studie, GM-CSF, entspricht nicht der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten. Da GM-CSF nicht zur Behandlung des Melanoms zugelassen ist, kommt der Wirkstoff auch nicht als mögliche patientenindividuelle Therapie für vorbehandelte Patienten infrage. Somit ist die vom pU vorgelegte Studie für keine Fragestellung geeignet, um den Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie OPTiM sind in Anhang A tabellarisch dargestellt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec zur Behandlung von nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1), mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (Fragestellung 2) oder für vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 3) liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1), mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (Fragestellung 2) oder für vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 3) keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Talimogen laherparepvec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt
nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	Ipilimumab	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Population der Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie:

- für nicht vorbehandelte Erwachsene
 - mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1): Vemurafenib
 - mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (Fragestellung 2): Ipilimumab
- für vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 3)
 - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zur Fragestellung 3 benennt der pU dabei folgende Wirkstoffe, die seiner Meinung nach als patientenindividuelle Therapie infrage kommen: 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 sowie Pembrolizumab als Monotherapie. Er begründet seine Auswahl damit, dass die genannten zielgerichteten Therapien einen Wendepunkt in der Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms darstellen und die Chemotherapie aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils bei besserer Verträglichkeit abgelöst haben. Eine Chemotherapie (wie Dacarbazin oder Lomustin) komme in der Regel nur noch als Ultima Ratio zum Einsatz, beispielsweise in der dritten Behandlungslinie oder wenn überlegene Therapieschemata nicht infrage kommen. Da es sich bei der Zielpopulation von Talimogen laherparepvec aber um Patienten in einem frühen, nur lokal metastasierten Krankheitsstadium handele, wären diese in der Regel nicht oder mit nur einer systemischen Therapie vorbehandelt. Daher kämen Lomustin und Dacarbazin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Die Erläuterungen des pU zur systemischen Therapie sind zwar nachvollziehbar. Die Therapiemöglichkeiten für vorbehandelte Erwachsene scheinen aber durch die Auswahl des pU eingeschränkt, da nicht auszuschließen ist, dass patientenindividuell auch eine Chemotherapie bei vorbehandelten Patienten geeignet ist.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung im Vergleich zu den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien Vemurafenib, Ipilimumab und patientenindividuelle Therapie. Die Bewertung sollte unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt.

Vergleichsintervention für nicht vorbehandelte Patienten

Für nicht vorbehandelte Patienten benennt der pU als Einschlusskriterium für die Vergleichsintervention die Wirkstoffe Vemurafenib und Ipilimumab, ohne sich dabei auf den BRAF-Mutationsstatus zu beziehen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (Fragestellung 1) ist analog zur Festlegung des G-BA Vemurafenib, für Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (Fragestellung 2) Ipilimumab.

Endpunkte

Der pU verweist in den Einschlusskriterien auf die Liste der Endpunkte in der von ihm eingeschlossenen Studie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da insbesondere Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglicherweise auch mit anderen Instrumenten erhoben werden können als in der Studie des pU. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne weitere Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in den Datenbanken MEDLINE, Embase sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche nach der Indikation mit Begriffen zum metastasierten Melanom (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4 A, Abschnitt A1, Zeile 28-29) stark eingeschränkt. Durch diese Einschränkung können u.a. eingeschlossene Studien [4,5] aus vorangegangenen Dossiers zur selben Indikation [6,7] nicht zuverlässig gefunden werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register

und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu GM-CSF (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in den Datenbanken MEDLINE, Embase sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche nach der Indikation mit Begriffen zum metastasierten Melanom (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4 A, Abschnitt A1, Zeile 28-29) stark eingeschränkt. Durch diese Einschränkung können u. a. eingeschlossene Studien [4,5] aus vorangegangenen Dossiers zur selben Indikation [6,7] nicht zuverlässig gefunden werden.

Weiterhin hat der pU in Embase für die Intervention (z. B. Modul4 A, Anhang A2, Embase, S. 190-191, Suchzeilen 82 bis 87) auf die Verwendung von Schlagwörtern verzichtet. Relevante Schlagwörter wie „granulocyte macrophage colony stimulating factor“ wurden damit nicht berücksichtigt. In der Literatur [8] wird darauf hingewiesen, dass eine vollständige Suchstrategie sowohl Schlagwörter als auch Freitextbegriffe beinhalten sollte.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu GM-CSF (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Talimogen laherparepvec findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu GM-CSF ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert für keine der 3 Fragestellungen eine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU identifiziert aber die Zulassungsstudie von Talimogen laherparepvec (Studie OPTiM [3]). Diese vergleicht Talimogen laherparepvec bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV, unabhängig von der Vorbehandlung und dem BRAF-Mutationsstatus, mit GM-CSF.

Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Der Komparator der Studie, GM-CSF, entspricht nicht der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten. Da GM-CSF nicht zur Behandlung des Melanoms zugelassen ist, kommt der Wirkstoff auch nicht als mögliche patientenindividuelle Therapie für vorbehandelte Patienten infrage. Eine Darstellung der Studie OPTiM liegt in Anhang A vor. Die Begründung, weshalb die Studie als nicht relevant angesehen wird, befindet sich in Abschnitt 2.3.

Indirekter Vergleich

Der pU identifiziert für einen indirekten Vergleich auf der Seite von Talimogen laherparepvec die Studie OPTiM und deren Verlängerungsstudie. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU aber keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich über den Brückenkompator GM-CSF.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossene Studie OPTiM. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Aussagen des pU zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, beziehen sich ausschließlich auf die Studie OPTiM (Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF). Zum Vergleich von Talimogen laherparepvec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hat der pU keine Daten vorgelegt.

Auf der Basis der Studie OPTiM, die nach Ansicht des pU grundsätzlich dazu geeignet ist auf Endpunktebene Hinweise auf einen Zusatznutzen zu liefern, leitet der pU für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV, unabhängig von der Vorbehandlung und dem BRAF-Mutationsstatus einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talimogen laherparepvec ab.

Darüber hinaus präsentiert der pU Ergebnisse aus Studien weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und setzt diese in Relation zu den Ergebnissen der Studie OPTiM. Daraus leitet er aber keinen Zusatznutzen ab. Er weist vielmehr selbst darauf hin, dass die Patientenpopulationen der Studien mit weiteren Therapieoptionen Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, des BRAF-Mutationsstatus sowie der Vorbehandlung im Vergleich zur Population der OPTiM Studie aufweisen. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt, ein Vergleich der Ergebnisse der OPTiM Studie mit denen der anderen Studien ist deshalb nicht aussagekräftig.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da für die Beantwortung der 3 Fragestellungen keine relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie zur Bewertung von Talimogen laherparepvec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung [9].

Nach Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielgruppe in „Nicht vorbehandelte Patienten“ (Patientengruppe A) und „Vorbehandelte Patienten“ (Patientengruppe B). Die Gruppe der „Nicht vorbehandelten Patienten“ unterteilt sich noch mal in „Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor“ und „Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor“.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Talimogen laherparepvec durch die Verbesserung des Überlebens bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit eine Versorgungslücke bei therapienaiven und systemisch vorbehandelten Patienten speziell in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a schließt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es aufgrund der spezifischen Zulassung nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Er bezieht sich daher auf Prävalenzangaben aus dem Beschluss zu Nivolumab vom G-BA [10]. Demnach gibt es unter erwachsenen gesetzlich versicherten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom 230 bis 690 therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor und 270 bis 810 therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor sowie 2000 bis 3000 vorbehandelte Patienten.

Da die Zulassung von Talimogen laherparepvec speziell auf den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a eingeschränkt ist, versucht der pU den Anteil dieser Stadien von den IIIA, IVM1b und IVM1c zu separieren. Dazu zitiert er mehrere Zulassungsstudien [3,5,11-16], woraus er einen durchschnittlichen Anteil berechnet hat – Stadium IIIB/C: 4 % (Min: 1 %; Max: 9 %) und Stadium IVM1a: 11 % (Min: 5 %; Max: 16 %).

Somit resultieren 75 bis 225 nicht vorbehandelte GKV-Patienten, davon 35 bis 104 Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor und 40 bis 121 Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor sowie 300 bis 450 vorbehandelte Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Anteilswerte des Stadiums IIIB/C und des Stadiums IVM1a basieren auf Zulassungsstudien und sind mit großer Unsicherheit behaftet. Erstens ist es fraglich, inwiefern die Population der Zulassungsstudien durch Ein- und Ausschlusskriterien die Zielpopulation repräsentieren kann. Zweitens schwanken die Anteilswerte beispielsweise beim Stadium IIIB/C stark. So beträgt der maximale Anteilswert das 9-Fache des minimalen Anteilswerts.

Dadurch, dass die Anteilswerte des Stadiums IIIB/C und des Stadiums IVM1a mit großer Unsicherheit behaftet sind, ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ebenfalls mit großer Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren zunimmt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

Für nicht vorbehandelte Patienten:

- Vemurafenib (für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor)
- Ipilimumab (für Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor).

Für vorbehandelte Patienten:

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

Der pU stellt im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten mit Vorbehandlung die Kombinationstherapien Cobimetinib mit Vemurafenib und Dabrafenib mit Trametinib dar sowie die Monotherapien Dabrafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib.

Angaben zu den ebenfalls im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anwendbaren Wirkstoffen Dacarbazin sowie Lomustin (in der Kombinationstherapie) fehlen im Dossier.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [9,10,17-21].

Talimogen laherparepvec wird einmal alle 2 Wochen für mindestens 6 Monate in Läsionen injiziert.

Nivolumab wird alle 2 Wochen verabreicht und Ipilimumab alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen. Pembrolizumab wird alle 3 Wochen verabreicht.

Bei Cobimetinib erfolgen täglichen Tabletteneinnahmen für 3 Wochen gefolgt von 1 Woche Behandlungspause. Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib werden täglich eingenommen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [9,10,17-21].

Bei Talimogen laherparepvec gibt der pU nicht nur den minimalen und maximalen Verbrauch laut Fachinformation an, sondern auch den durchschnittlichen Verbrauch basierend auf der Zulassungsstudie OPTiM. Dieses bleibt bei der Bewertung unberücksichtigt.

Die Dosierung von Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab richtet sich nach dem Körpergewicht, welches der pU anhand der Angaben des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet.

3.2.3 Kosten

Die Angaben zu Talimogen laherparepvec sind erstmalig mit Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2016 abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Cobimetinib, Dabrafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt außer Kosten, die sich aus der Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergeben, keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.

Bei einigen Therapien sind zusätzliche EBM-Ziffern anzusetzen, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion. Auch können bei allen Infusionstherapien entsprechende EBM-Positionen für eine zytostatische Infusionstherapie berücksichtigt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten, diese sind plausibel.

Kosten, die sich aus der Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergeben, werden vom pU nicht mit in die Jahrestherapiekosten eingerechnet. Es fallen zusätzliche GKV-Kosten an, die der pU nicht dargestellt hat.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht in 2016 von einem zu erwartenden Marktanteil von ca. 10 % aus und erwartet eine Steigerung auf 26 % bis zum Jahr 2021. Da Talimogen laherparepvec eine Sonderstellung in der Therapie des malignen Melanoms einnimmt, kann der Marktanteil nach Aussage des pU allerdings nicht final abgeschätzt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist mit großer Unsicherheit behaftet.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten, diese sind plausibel. Kosten, die sich aus der Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergeben, werden vom pU nicht mit in die Jahrestherapiekosten eingerechnet. Es fallen zusätzliche GKV-Kosten an, die der pU nicht dargestellt hat.

Zu Dacarbazin und Lomustin, welche im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie ebenfalls eingesetzt werden können, enthält das Dossier keine Angaben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Talimogen laherparepvec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Talimogen laherparepvec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt
nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	Ipilimumab	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Talimogen laherparepvec	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung) davon:	375–675	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist mit großer Unsicherheit behaftet.
	nicht vorbehandelt davon	75–225	
	mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	35–104	
	mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	40–121	
	vorbehandelt	300–450	

a: Angaben des pU

BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahres- therapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Talimogen laherparepvec		Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasier- tem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung	36 143,90– 289 151,20	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten, diese sind plausibel. Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben, werden vom pU nicht mit in die Jahrestherapiekosten eingerechnet. Es fallen zusätzliche GKV- Kosten an, die der pU nicht dargestellt hat.
Vemurafenib		nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	93 108,37	
Ipilimumab		nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor	73 997,52	
Patientenindi- viduelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksich- tigung des Zulassungs- status und der jeweiligen Vorthherapie ^b	Cobimetinib + Vemurafenib	vorbehandelte Erwachsene	180 952,49	Zu Dacarbazin und Lomustin, welche im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie ebenfalls eingesetzt werden können, enthält das Dossier keine Angaben.
	Dabrafenib + Trametinib		196 129,59	
	Dabrafenib		91 067,99	
	Ipilimumab		73 997,52	
	Nivolumab		106 465,32	
	Pembrolizumab		144 056,64	
	Trametinib		105 061,60	
	Vemurafenib		93 108,37	
a: Angaben des pU b: vom pU im Dossier dargestellte Wirkstoffe BRAF: Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Behandlung mit IMLYGIC® sollte durch einen qualifizierten Arzt, der in der Behandlung von Krebserkrankungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.“

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

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

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2015; 33(25): 2780-2788.
4. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med 2012; 366(3): 207-215.
5. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16(8): 908-918.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. 11.12.2013 [Zugriff: 16.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-33 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 339). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. EUnetHTA. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [online]. [Zugriff: 28.08.2015]. URL: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/2015-07-13_Guideline_Information_Retrieval_final.pdf.
9. Amgen. Fachinformation. IMLYGIC® 106 / 108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. Stand der Information Dezember 2015. 2015.
10. Bms. Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Mai 2016. 2016.
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9839): 358-365.

12. Hauschild A, Grobb J, L D, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. 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). Ann Oncol 2014; 25(4): iv374-iv393.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711-723.
14. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R et al. 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 2014; 15(3): 323-332.
15. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.
16. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B et al. 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 2015; 16(4): 375-384.
17. Roche. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand der Information Oktober 2015. 2015.
18. Msd. Fachinformation. KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Februar 2016. 2016.
19. Novartis. Fachinformation. Mekinist® Filmtabletten. Stand der Information März 2016. 2016.
20. Novartis. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln / Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. Stand der Information Oktober 2015. 2015.
21. Bms. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information Dezember 2015. 2015.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
OPTiM	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit nicht resezierbarem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IV)^b ▪ Injizierbare Erkrankung: mindestens 1 kutane, subkutane oder nodale Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser oder Läsionen mit einem aggregierten längsten Durchmesser von ≥ 10 mm ▪ ECOG performance status 0 oder 1 ▪ keine klinisch aktiven Hirn- oder jegliche Knochenmetastasen ▪ ≤ 3 viszerale Metastasen^c	Talimogen laherparepvec (N = 296^d) GM-CSF (N = 141) Davon relevante Teilpopulation^e: Talimogen laherparepvec (n = 163) GM-CSF (n = 86)	▪ Screening: 28 Tage ▪ Behandlung: mindestens 24 Wochen^f oder bis zur CR; nach Woche 24: Weiterbehandlung innerhalb der Studie bis zu 12 oder 18^g Monate oder bis zum klinisch relevanten Krankheitsprogress, Auftreten intolerabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligung ▪ Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Studienende^h	64 Zentren in Kanada, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 04/2009 – 09/2014	primär: dauerhafte Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

a: Endpunkte werden ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU aufgeführt.

b: stratifiziert randomisiert nach folgenden Merkmalen: Stelle des ersten Wiederauftretens, Vorhandensein von Lebermetastasen, Krankheitsstadium, Vorbehandlung

c: außer Lungenmetastasen oder Lymphknotenmetastasen mit Assoziation zu viszerale Organen

d: Ein Patient wurde 3-mal randomisiert. Die ersten beiden Male wurde der Patient in den Kontrollarm randomisiert; jedes Mal beendete er die Studie, ohne behandelt worden zu sein. Beim dritten Mal wurde der Patient in den Interventionsarm randomisiert und wurde behandelt. Dieser Patienten wurde als zum Interventionsarm randomisiert gezählt, aber aus der ITT- und der Per-Protocol-Population ausgeschlossen. Die Randomisierungen zum Kontrollarm wurden nicht gezählt.

e: Erwachsene mit nicht resezierbarem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a)

f: auch bei Progression einschließlich dem Auftreten neuer Läsionen, sofern keine andere Melanom-Therapie benötigt wird

g: für Patienten mit Response zum Zeitpunkt 12 Monate

h: bis 36 Monate nach dem Datum der Randomisierung des letzten Patienten bzw. bis zum Tod des letzten Patienten

CR: Komplettremission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierender Faktor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Talimogen laherparepvec vs. GM-CSF

Studie	Intervention	Vergleich
OPTiM	Talimogen laherparepvec 1. Zyklus (Zykluslänge 35 Tage) 1. Injektion (Tag 1): 10^6 PFU/ml injiziert in die Läsionen^a (insgesamt maximal 4 ml) 2. Injektion (Tag 22 ± 5 nach der ersten Injektion): 10^8 PFU/ml injiziert in die Läsionen^a (insgesamt maximal 4 ml) nachfolgende Zyklen (Zykluslänge 28 Tage): 10^8 PFU/ml Talimogen laherparepvec injiziert in die Läsionen^a jeweils an Tag 1 und 15 ± 3 eines Zyklus erlaubte Begleitmedikation: - Interventionsarm: Injektionsstellen können mit einem topischen Anästhetikum vorbehandelt werden - Antiemetika, Antidiarrhoika, Antiallergika - palliative Radiotherapie - Erythropoietin, Erythropoietin-ähnliche Substanzen, Blut- oder Thrombozyten-Transfusion - Breitbandantibiotika - Bisphosphonate - vorübergehend topisches Acyclovir^b - orale oder systemische Steroide ≤ 10 mg Prednison oder -Äquivalente/Tag - vorübergehend Dexamethason oder ähnliche Kortikosteroide ($\leq 1,5$ mg Dexamethason) nach stereotaktischer Radiochirurgie ausgeschlossene Begleitmedikation: - Antitumorthérapien (außer palliative Radiotherapie)	GM-CSF alle Zyklen (Zykluslänge 28 Tage) $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$, sc., täglich für 14 Tage - Ruheperiode von 14 Tagen

a: Alle sinnvoll injizierbaren Läsionen (kutan, subkutan, Lymphknoten [injizierbar mit oder ohne Ultraschall-Unterstützung]) sollen bis zum maximal verfügbaren Volumen einer jeden Behandlung injiziert werden. Der größte injizierbare Tumor zum Zeitpunkt der jeweiligen Behandlung soll dabei zuerst injiziert werden. Neu auftretende, neu messbare und neu dokumentierte Läsionen, die während der Studie auftreten, sollen ebenfalls injiziert werden. Diese Läsionen sollen an jedem Behandlungstag vor den bestehenden Läsionen injiziert werden. Die zu injizierende Menge bezog sich auf den längsten Durchmesser der Läsion(en): Bis zu 0,1 ml für Läsionen bis zu 0,5 cm; bis zu 0,5 ml für Läsionen von $> 0,5$ bis 1,5 cm; bis zu 1,0 ml für Läsionen $> 1,5$ bis 2,5 cm; bis zu 2,0 ml für Läsionen von $> 2,5$ bis 5 cm; bis zu 4,0 ml bei Läsionen > 5 cm.

b: nicht innerhalb von 20 cm einer Talimogen laherparepvec-Injektionsstelle

GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierender Faktor; PFU: Plaque-bildende Einheiten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sc: subkutan; vs.: versus

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Böhm, Markus	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?