



(20931) IMLYGIC, AMGEN Switzerland AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. April 2023

1 Zulassung Swissmedic

IMLYGIC wurde von Swissmedic per 13. Juli 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Imlygic ist als Monotherapie zur Behandlung von nicht resezierbaren Melanomen mit regionalen oder entfernten Metastasen (Stadien IIIB, IIIC, und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Metastasen bei Erwachsenen indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Talimogen laherparepvec (T-VEC) ist ein onkolytisches Virus, abgeleitet von HSV-1. Talimogen laherparepvec wurde modifiziert, sodass es sich in Tumoren repliziert und das immunstimulierende Protein humanes GM-CSF produziert. Talimogen laherparepvec führt zum Absterben von Tumorzellen sowie zur Freisetzung von Antigenen, die von Tumorzellen abstammen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit GM-CSF eine systemische Anti-Tumor-Immunantwort und eine Effektor-T-Zell-Antwort fördert. Mäuse mit einer vollständigen Rückbildung der Primärtumoren nach der Behandlung waren resistent gegenüber einer nachfolgenden Tumor-Reexposition.

Zu den Modifikationen an Talimogen laherparepvec gegenüber HSV-1 zählen die Deletion von ICP34.5 und ICP47. Während antivirale Immunantworten normale Zellen nach einer Infektion mit Talimogen laherparepvec schützen, wurde bei Tumoren gezeigt, dass diese anfällig für Schädigungen und Zelltod durch ICP34.5-defiziente HSV-1-Viren, einschliesslich Talimogen laherparepvec, sind. Die Entfernung von ICP47 verhindert die Downregulation von antigenpräsentierenden Molekülen und erhöht die Expression des HSV-US11-Gens, was wiederum die virale Replikation in Tumorzellen fördert.

Standard of Care

Die Therapie des Melanoms richtet sich stark nach dem Stadium und nach dem Vorhandensein genetischer Marker wie die BRAF V600 Mutation. Für die Therapie des nicht resezierbaren und (früh) metastasierten Melanoms (teilweise auch in der Adjuvanz eingesetzt) werden Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren (PD-1-Antikörper, CTLA-4-Inhibitoren) und gegen BRAF und MEK gerichtete Therapien (Kinaseinhibitoren) eingesetzt. Folgende Faktoren spielen für die Wahl der Behandlung eine Rolle: Alter / PS (Performance Status) / vorangehende Behandlungen (inkl. Ansprechen auf diese) / Stadium der Erkrankung / Grösse, Lokalisation und Anzahl an Läsionen / Anzahl und Typ von Lymphknotenmetastasen.

Studienlage

Basis des Ersteinreichungsgesuches vom 24. Juni 2016 und Neuüberprüfungsgesuches vom 25. Oktober 2016 war neben der Proof-of-Concept-Studie (Senzer N. et al, J Clin Oncol 2009; 27(34):5763-71) hauptsächlich die pivotale OPTiM-Studie. Für die Aufnahme nach Befristung vom 25. März 2019 wurden Langzeitdaten zu 31 Patienten der OPTiM-Studie, Real-World-Daten von mehreren Instituten, sowie ein Auszug aus dem für die Erstaufnahme geforderten Register eingereicht.

Neu eingereicht für dieses Gesuch wurde die Finale Analyse der OPTiM-Studie

Studie 1

Primäre Analyse: Andtbacka, R.H. et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2015, 33 (25), 2780-2788

Finale Analyse: Andtbacka, R.H.I. et al. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III–IV melanoma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2019, 7(1):145

In der Phase-III-OPTiM-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der IMLYGIC-Monotherapie im Vergleich zu subkutan verabreichtem GM-CSF bei Patienten mit einem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV untersucht, das als nicht chirurgisch resezierbar eingestuft wurde.

Die Datenschnittpunkte umfassten:

- Primäre OPTiM-Analyse: 31. März 2014 – die Analyse von primärem Endpunkt (DRR) und primärem Gesamtüberleben basierend auf 290 Ereignissen (medianes Follow-Up: 44.4 Monate)
- Finale OPTiM-Analyse: 05. September 2014 – die finale Analyse der OS, Patienten wurden ≥ 3 Jahre ab der Randomisierung nachverfolgt (medianes Follow-Up: 49 Monate)

Design

Multinationale, unverblindete, randomisierte Phase III-Studie

Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- Stadium IIIB bis IV Melanom, nicht resezierbar
- Injizierbares (direkt oder ultrasound-guided) Melanom vorhanden (mindestens 1 kutane, subkutane oder nodale Läsion, oder eine Läsion-Aggregation $\geq 10\text{mm } \emptyset$)
- Bidimensional messbare Erkrankung
- Serum Laktatdehydrogenase (LDH) $\leq 1.5\text{x}$ upper limit of normal (ULN)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 1
- Lebenserwartung von >4 Monate ab Datum der Randomisierung
- Adäquate Organfunktion
- Eine vorangegangene systemische Melanom-Behandlung war zulässig, aber nicht erforderlich.

Ausschlusskriterien

Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, Knochenmetastasen, extensiver viszeraler Erkrankung, primärem Augen- oder Schleimhautmelanom, Anzeichen einer Immunsuppression oder Patienten, die eine systemische antiherpetische Behandlung erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

436 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und wie folgt stratifiziert:

Tabelle 1: Baseline Charakteristik der untersuchten Population

Characteristic	T-VEC (n = 295)		GM-CSF (n = 141)		Characteristic	T-VEC (n = 295)		GM-CSF (n = 141)	
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%
Age, years					1	82	28	32	23
Median	63		64		Unknown	4	1	12	9
Range	22 to 94		26 to 91		LDH				
< 65	152	52	72	51	≤ ULN	266	90	124	88
≥ 65	143	48	69	49	> ULN	15	5	5	4
Sex					Unknown	14	5	12	9
Male	173	59	77	55	HSV serostatus				
Female	122	41	64	45	Positive	175	59	78	55
Disease substage					Negative	97	33	45	32
IIIB	22	8	12	9	Unknown	23	8	18	13
IIIC	66	22	31	22	BRAF status				
IVM1a	75	25	43	30	Mutation	46	16	23	16
IVM1b	64	22	26	18	Wild type	45	15	23	16
IVM1c	67	23	29	21	Unknown or missing	204	69	95	67
Unknown	1	< 1	0	0					
Line of therapy									
First	138	47	65	46					
Second or later	157	53	76	54					
ECOG performance status									
0	209	71	97	69					

NOTE. Distribution of randomization stratification factors is shown in [Appendix, Table A1](#).
Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HSV, herpes simplex virus; LDH, lactate dehydrogenase; T-VEC, talimogene laherparepvec; ULN, upper limit of normal.

Intervention

Die Patienten erhielten entweder IMLYGIC oder GM-CSF (N = 436; IMLYGIC N = 295, GM-CSF: N = 141).

IMLYGIC wurde als intraläsionale Injektion mit einer Anfangskonzentration von bis zu 4ml 10⁶ PFU/ml an Tag 1 verabreicht, gefolgt von bis zu 4ml 10⁸ PFU/ml ab Tag 21 alle zwei Wochen. GM-CSF wurde in sich wiederholenden Intervallen während 14 Tagen mit einer täglichen Dosis von 125 µg/m² subkutan verabreicht, gefolgt von einer 14-tägigen behandlungsfreien Phase.

Um eine verzögerte immunvermittelte Anti-Tumor-Wirkung zu ermöglichen, wurden die Patienten mindestens¹ sechs Monate lang behandelt (oder bis keine injizierbaren Läsionen mehr vorhanden) und bis zu 18 Monaten, wenn der Patient einen klinischen Nutzen hatte.

Mediane Behandlungsdauer:

Primäre Analyse – 23.0 (0.1-78.9) Wochen für T-VEC bzw. 10 (0.6-72.0) Wochen für GM-CSF (mittlere Behandlungsdauer der ITT-Population 26.83 bzw. 15.76 Wochen (gem. FI)).

Finale Analyse – 23.1 (0.1-176.7) Wochen bzw. 10.0 (0.6-120.0) Wochen.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die dauerhafte Ansprechrate (DRR) gemäss verblindeter zentraler Bewertung der ansprechenden Patienten (Primäre Analyse). Die Finale Analyse basierte auf den Beurteilungen der behandelnden Ärzte ohne verblindete zentrale Bewertung (*Tabelle 2*). DRR wurde definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder teilweisen Ansprechen (PR), welches für mindestens 6 Monate aufrechterhalten werden konnte und vor 12 Monaten nach Randomisierung eintrat.²

Tabelle 2: Primärer Endpunkt DRR in der ITT-Population (Stadien IIIB-IV)

	Primäre Analyse		Finale Analyse	
	IMLYGIC (n=295)	GM-CSF (n=141)	IMLYGIC (n=295)	GM-CSF (n=141)
Dauerhafte Ansprechrate (DRR) [% (n)]	16.3 (48)	2.1 (3)	19.3 (57)	1.4 (2)
95% KI [%]	12.1-20.5	0.0-4.5	12.1-20.5	0.0-4.5
Odds Ratio (95% KI)	8.9 (2.7-29.2)		16.63 (4.0-69.2)	
P-Wert	< 0.001		< 0.0001*	

* Deskriptiver P-Wert

¹ Während dieses Zeitraums wurde die Behandlung auch dann fortgesetzt, wenn sich die vorhandenen Läsionen vergrösserten und/oder sich neue Läsionen bildeten, ausser der Patient entwickelte eine nicht tolerierbare Toxizität oder der klinische Zustand des Patienten machte den Beginn einer neuen Therapie erforderlich.

² CR und PR definition nach WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, 1979

Wichtigste sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), die Gesamtansprechrate (ORR; PR+CR), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF, Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Episode einer klinisch relevanten Krankheitsprogression ohne Ansprechen nach dem Progressionsereignis, oder bis zum Tod). In der Finalen Analyse wurde zusätzlich die Disease Control Rate (DCR, PR+CR+Stable Disease (SD) während min. 6 Monaten) quantifiziert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte in der ITT-Population (Stadien IIIB-IV) zum Zeitpunkt des medianes Follow-ups von 44.4 Monaten (Primäre Analyse) resp. 49 Monate (Finale Analyse)

	Primäre Analyse		Finale Analyse	
	IMLYGIC (n=295)	GM-CSF (n=141)	IMLYGIC (n=295)	GM-CSF (n=141)
CR [%]	10.8	0.7	16.9	0.7
PR [%]	15.6	5	14.6	5.7
SD [%]	-	-	44.7	50.4
PD [%]			21.0	29.8
ORR (95% KI) [%]	26.4 (21.4-31.5)	5.7 (1.9-9.5)	31.5 (26.3-37.2)	6.4 (3.0-11.8)
Medianes OS (95% KI) [Monate]	23.3 (19.5-29.6)	18.9 (16-23.7)	23.3 (19.5-29.6)	18.9 (16.0-23.7)
HR (95% KI; p-wert)	0.79 (0.62-1.00; 0.051)		0.79 (0.62-1.00; 0.0494)	
Median DOR* (Bereich) [Monate]	NE (>0.0- >16.8)	2.8 (1.2 - >14.9)	-	-
HR (95% KI)	0.46 (0.35-0.60)		-	
Mediane TTR (CR+PR) [Monate]	4.1	3.7	-	-
Mediane TTR (CR) [Monate]	-	-	8.6	-
Mediane TTF (95% KI) [Monate]	8.2 (6.5-9.9)	2.9 (2.8-4.0)	-	-
HR (95% KI)	0.42 (0.32-0.54)		-	
DCR [%]	-	-	76.3	56.7

* anhaltendes Ansprechen zum Zeitpunkt der letzten Tumorauswertung
NE: Nicht erreicht, HR: Hazard Ratio

Die geschätzte Gesamtüberlebensrate in der finalen Analyse war nach 1, 2, 3 und 4 Jahren bei Patienten, die dem IMLYGIC-Arm zugewiesen wurden, höher (73,7%, 49,8%, 38,9% bzw. 34.5%) als bei Patienten, die GM-CSF erhielten (69,1%, 40,3%, 30,4% bzw. 23.9%). Die geschätzte 5-Jahresüberlebensrate im IMLYGIC-Arm war 33.4%.

Bei 42 der Responder (54%) in der Primäranalyse nahm die Gesamtgröße der vorhandenen Läsionen um $\geq 25\%$ zu und/oder sie entwickelten eine oder mehrere neue Läsionen, bevor sie schlussendlich ein Ansprechen erreichten (Pseudoprogression).

Explorative Subgruppenanalyse

Explorative Subgruppenanalysen wurden für die verschiedenen Endpunkte auch nach Krankheitsstadium durchgeführt. Sowohl für das Gesamtüberleben (Abbildung 1 und Abbildung 2) wie auch für DRR, ORR und DCR (Tabelle 4) wurden Unterschiede im Nutzen von IMLYGIC zwischen früheren und fortgeschrittenen Stadien des Melanoms beobachtet.

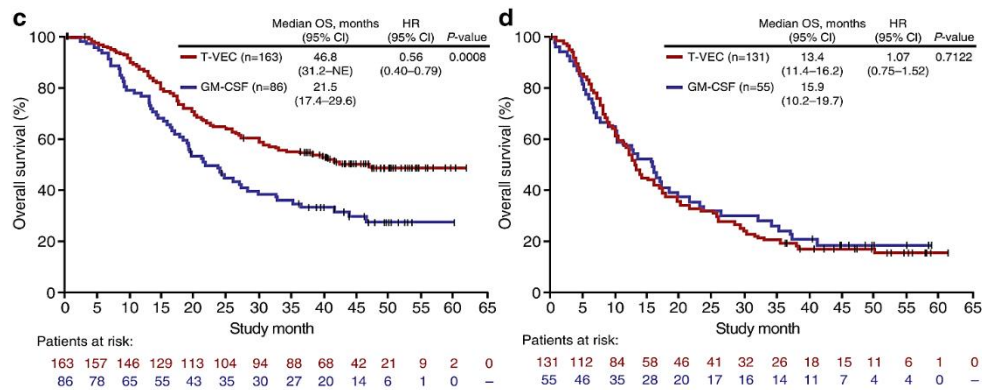


Abbildung 1: Finale deskriptive OS Analyse in C: Stadium IIB-IVM1a und D: Stadium IVM1b/c.

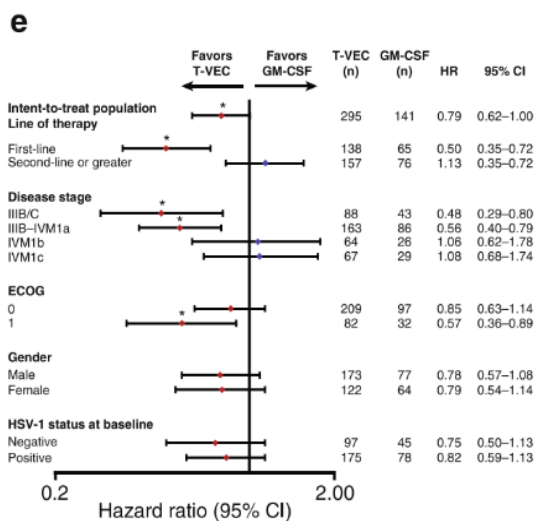


Abbildung 2: Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben (finale Analyse)

Obwohl die Power der Pivotalstudie nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in diesen individuellen Subgruppen ausgelegt war, wurden für Patienten in früheren Stadien und kleinerer Grund-Tumorlast (<14.5 cm²) durch die Behandlung mit IMLYGIC ein grösserer Nutzen beobachtet als für jene mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung.

Tabelle 4: Resultate der Endpunkte DRR, ORR und DCR sowie CR und PR nach Stadien aufgeteilt.

Stadium IIB-IVM1a: IMLYGIC n = 163, GM-CSF n = 86

Stadium IVM1b / IVM1c: IMLYGIC n = 131, GM-CSF n = 55

	Primäre Analyse		Finale Analyse	
	IMLYGIC	GM-CSF	IMLYGIC	GM-CSF
Dauerhafte Ansprechrate (DRR) [%]				
Stadium IIB-IVM1a	25.2	1.2	28.8	0
Stadium IVM1b / IVM1c	5.3	3.6	7.6	3.6
Gesamtansprechrate (ORR) [%]				
Stadium IIB-IVM1a	40.5	2.3	46.0	4.7
Stadium IVM1b / IVM1c	9.2	10.9	13.7	9.0
Krankheitskontrollrate (DCR) [%]				
Stadium IIB-IVM1a	-	-	79.1	54.7
Stadium IVM1b / IVM1c	-	-	73.4	60.0
Vollständiges Ansprechen (CR) [%]				
Stadium IIB-IVM1a	-	-	28.2	1.2
Stadium IVM1b / IVM1c	-	-	3.1	0
Partielles Ansprechen (PR) [%]				
Stadium IIB-IVM1a	-	-	17.8	3.5
Stadium IVM1b / IVM1c	-	-	10.8	9.0

Studie 2 – Harrington KJ et al, Efficacy and safety of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with stage IIB/C and IVM1a melanoma, in: On-co Targets Ther. 2016 Nov 16;9:7081-7093

Design

Subanalyse (Explorative Analyse) der Phase III OPTiM-Studie

Population

Es wurden Patienten mit Melanom im Stadium IIB-IVM1a (N=249, IMLYGIC-Arm n=163, GM-CSF n=86) evaluiert. Dies entspricht 57.1% der OPTiM-ITT Population.

Resultate

Response:

27 Patienten (von 163) im Imlygic-Arm erreichten eine CR, entsprechend 16.6% der Patienten im Imlygic-Arm. 41 Patienten im Imlygic-Arm hatten ein durable response entsprechend 25.2% der Patienten im Imlygic-Arm verglichen mit 1.2% der Patienten im GM-CSF-Arm. 20 Patienten der 41 Patienten mit durable response hatten vor Ansprechen eine Progression.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug rund 4 Monate für Imlygic. Die geschätzte 5-Jahresüberlebensrate beträgt 78% für Patienten mit einem Overall Response.

Health Related Quality of Life (HRQoL):

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aus Sicht BAG nicht bewertbar: Mehr Patienten unter einer Imlygic-Therapie hatten Verbesserungen in FACT-BRM Scores, wie gross diese Verbesserungen waren und inwiefern diese relevant sind, kann der Publikation nicht entnommen werden. Reine prozentuale Differenzen im Anteil der Patienten mit Verbesserungen sind nicht aussagekräftig.

Number Needed to Treat to benefit (NNTB):

100 Patienten müssen mit Imlygic während 18 Monaten therapiert werden, damit 24 Patienten eine durable response erzielen.

Studie 3 – Senzer N. et al. Clinical Trial of a Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Encoding, Second-Generation Oncolytic Herpesvirus in Patients With Unresectable Metastatic Melanoma. Journal of Clinical Oncology. 1. Dez. 2009;27(34):5763-5771

Design

Einarmige offene Phase II-Studie – Proof of Concept-Studie

Ein- und Ausschlusskriterien

Entsprechend der pivotalen *Studie 1*.

Population

Eingeschlossen wurden 50 Patienten mit histologisch bestätigtem Melanom der Stadien IIIC (N=10), IVM1a (N=16), IVM1b (N=4) oder IVM1c (N=20). 74% der Patienten waren vorthera- piert.

Intervention

IMLYGIC-Dosierung gemäss der Phase III-Studie bzw. Fachinformation (FI)

Primärer Endpunkt

ORR: 26% (CR N=8, PR N=5)

Wichtigste Sekundäre Endpunkte

OS: Das mediane OS war > 16 Mt. für alle Patienten wie auch für Patienten der Stadien IV. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 58% für alle Patienten wie auch für die Patienten mit Stadium IV und 40% für die Patienten mit Stadium IVM1c. Die 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten, welche eine PR, CR oder sCR erreichten, betrug 93%.

Safety: Die UAW waren primär auf milde Grippe-ähnliche Symptome limitiert.

Subgruppen

Tabelle 5: Ansprechen auf IMLYGIC-Therapie nach Subgruppen

Variable	Overall No. of Patients (N = 50)	No. of Patients per Response Group			% of Patients With CR + PR (n = 26)
		PR (n = 5)	CR (n = 8)	CR + PR (n = 13)	
Stage					
IIIc	10	2	2	4	40
IV M1a	16	1	4	5	31
IV M1b	4	0	1	1	25
IV M1c	20	2	1	3	15
LDH					
< ULN	37	4	8	12	32
> ULN	13	1	0	1	8
ECOG PS					
0	31	3	5	8	26
1	19	2	3	5	26
Prior therapy					
No*	13	1	3	4	31
Yes	37	4	5	9	24

* Operation, Strahlentherapie und adjuvante Therapie ausgeschlossen

Anmerkung: Aufgezeichnetes Ansprechen bezieht sich auf Ansprechen, das allein mit IMLYGIC® als Behandlung erzielt wurde (d. h. ohne zusätzliche Operation) und umfasst auch kein Ansprechen, das sich nach zusätzlicher verlängerter Behandlung nach dem Protokoll ereignete.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten AEs (alle Grade) waren Fatigue, Schüttelfrost, Fieber, Nausea, Influenza-ähnliche Erkrankung. Die Inzidenz war am höchsten in den ersten drei Zyklen und nahm dann über die Zeit ab. Die häufigsten Grad 3/4 AEs waren Schmerzen in den Extremitäten, Fatigue, Hypokaliämie, Cellulitis, tiefe Venenthrombose, Dehydrierung.

Seit der primären Analyse (Studie 1) wurden keine neuen AEs identifiziert.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines zum Kutanen Melanom

Version 3.2022

- *Stage III (clinical satellite / in-transit)*: T-VEC als initiale Therapieoption bei der limitiert resezierbaren Erkrankung (Kat. 2A) und bei der nicht-resezierbaren Erkrankung (Kat. 1)³. Bei der nicht-resezierbaren Erkrankung wird eine systemische Therapie jedoch bevorzugt.
- *Local satellite in-transit recurrence*: T-VEC als initiale Therapie bei der limitiert resezierbaren Erkrankung (Kat. 2A) und bei der nicht-resezierbaren Erkrankung (Kat. 1)³. Bei der nicht-resezierbaren Erkrankung wird eine systemische Therapie jedoch bevorzugt.
- *Disease limited to nodal recurrence*: Sofern nicht-resezierbar ist T-VEC eine Therapieoption für die Rezidivtherapie (Kat. 2A)³. Eine systemische Therapie wird jedoch bevorzugt.
- *Distant metastatic disease*: Option bei Extrakraniellen Läsionen bei nicht-oligometastasierender Erkrankung (Kat. 2A)³.

Zudem wird T-VEC als *“useful in certain circumstances”* in der Zweitlinientherapie des metastasierten oder unresezierbaren Melanoms erwähnt (Kat 2B). Bei einer Progression trotz systemischer Therapie (Immuntherapie, BRAF/MEK-Inhibitoren) wird als Option T-VEC in Kombination mit Ipilimumab (niedrige Krankheitslast und injizierbare Läsionen, Kat. 2B)³ empfohlen.

European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma

Stand 2022

„Currently, it is unclear what is the place for the combined therapy of T-VEC and anti-PD-1. However, based on the data OPTiM trial, T-VEC can continue to be offered to patients with unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma“ (Level of recommendation B, Level of evidence 1b)

ESMO – Cutaneous melanoma clinical practice Guidelines

Stand 2019

³ Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

„Non-resectable satellite, ITM or inoperable primary tumours of the limbs, without additional metastases, may be treated with isolated limb perfusion using melphalan and/or tumour necrosis factor alpha [III, C]. Alternatively, talimogene laherparepvec (T-VEC) has shown an improved durable response rate compared with subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, especially in stage IIIB/C, IVM1a (AJCC seventh edition [43]) melanoma patients [44] [I, B]. These local procedures should be carefully weighed against systemic treatment, in order not to lower their chances in providing long-term benefit.

Such local treatments either require major surgery or experience using oncolytic viruses and should therefore be restricted to experienced centres.

For unresectable stage IIIB/C, IVM1a, T-VEC is also an option [I, B] “

ASCO Guideline Systemic Therapy for Melanoma

Stand 2020 (update 2022)

Recommendation 3.1:

For patients with BRAF wild-type unresectable/metastatic cutaneous melanoma, the following treatment options should be offered (in no particular order): ipilimumab plus nivolumab followed by nivolumab OR nivolumab OR pembrolizumab. See Table 3 for recommended dosing and scheduling details (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 3.2:

For patients with BRAF-mutant (V600) unresectable/metastatic cutaneous melanoma, the following treatment options should be offered (in no particular order): ipilimumab plus nivolumab followed by nivolumab OR nivolumab OR pembrolizumab OR dabrafenib plus trametinib OR encorafenib plus binimetinib OR vemurafenib plus cobimetinib. See Table 3 for recommended dosing and scheduling details (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 3.3:

After progression on anti-PD1 therapy, patients with unresectable/metastatic BRAF wild-type cutaneous melanoma may be offered ipilimumab or ipilimumab-containing regimens. Talimogene laherparepvec (T-VEC) therapy may be offered to patients with injectable lesions (Type: Informal consensus; Evidence quality: No evidence; Strength of recommendation: Weak).

Recommendation 3.5:

For patients with injectable (cutaneous/subcutaneous/nodal) unresectable lesions who are not eligible or do not desire the recommended systemic therapies, T-VEC may be offered as primary therapy (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Clinical interpretation:

Given the strength of the evidence identified for the options found in Recommendations 3.1 and 3.2 as well as the infrastructure requirements necessary to deliver T-VEC therapy, the Expert Panel feels it is not possible to list T-VEC as an equivalent option solely based on the OPTIM trial and in light of the Chesney et al trial. However, in patients in whom those therapy regimens are contraindicated or patients who are otherwise ineligible for those regimens, or where patients refuse the recommended regimens, T-VEC is a reasonable alternative assuming, the patient has injectable lesions.

UpToDate: Cutaneous melanoma: In-transit metastases

Stand 2022

„For patients with an unresectable local recurrence (with or without regional nodal recurrence) and no evidence of systemic disease, options include neoadjuvant systemic therapy to downstage the recurrence, isolated limb infusion, isolated limb perfusion, and/or intralesional therapy with talimogene laherparepvec (T-VEC).

For patients with a local recurrence and evidence of systemic disease elsewhere, we offer initial systemic therapy using checkpoint inhibitor immunotherapy or targeted agents. [...] Patients who are not candidates for systemic therapy may be evaluated for the use of intralesional therapy with T-VEC. “

S3-Leitlinie Melanom

Stand 2020

„*Talimogene Laherparepvec (T-VEC)* kann als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen eingesetzt werden.“ (Level of Evidence 1b)

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Dem BAG ist nicht bekannt, dass es direktvergleichende Studien mit anderen in diesen Stadien eingesetzten Therapien wie beispielsweise Checkpoint-Inhibitoren gibt. Auch kann der Platz von IMLYGIC in die Therapielandschaft aus Sicht des BAG schwer eruiert werden. Es liegen keine Daten zum Einsatz von IMLYGIC nach adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren und BRAF-/ MEK-Inhibitoren vor. Hervorzuheben ist zudem die enorme Heterogenität der Real-Life-Daten⁴, die eine Einordnung von IMLYGIC zusätzlich erschweren und Fragen zum Nutzen einer Therapie mit IMLYGIC aufwirft.

Eine im August 2022 publizierte RCT Phase III-Studie über die Kombination von T-VEC mit Pembrolizumab zeigte keinen signifikanten Effekt auf PFS oder OS verglichen mit Pembrolizumab und Placebo. ORR, CRR und DRR waren numerisch jedoch höher.⁵

Eine Phase II open-label Studie mit T-VEC in Kombination mit Ipilimumab zeigte ein ähnliches Bild mit einem signifikanten Effekt auf ORR aber keine signifikante Erhöhung von PFS oder OS (unreif).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der primären ITT-Analyse (IIIB/C und Stadium IV) erreichte die klinische Endpunktstudie ihren primären Endpunkt und zeigte damit, dass die Behandlung mit IMLYGIC zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der DRR im Vergleich zu GM-CSF führte. Die Finale Datenanalyse bestätigte diese ersten Resultate von 2015 (NNT/18 Monate = 5.6 für DRR).

Dieser Effekt war gemäss explorativer Subgruppenanalyse ausgeprägter in den Stadien IIIB-IVM1a. Obwohl die Power der Pivotalstudie nicht auf die Beurteilung der Wirksamkeit in diesen individuellen Subgruppen ausgelegt war, hatten Patienten in früheren Stadien und kleinerer Grund-Tumorlast (<14.5 cm²) durch die Behandlung mit IMLYGIC einen grösseren Nutzen als jene mit einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Das IMLYGIC-Volumen, das in die einzelnen Läsionen injiziert werden sollte, hängt von der Läsionsgrösse ab (vgl. Fachinformation). Das Gesamtinjektionsvolumen sollte maximal 4 ml pro Behandlungssitzung betragen.

IMLYGIC ist in 1 ml-Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch in zwei verschiedenen Konzentrationen verfügbar:

- 10⁶ (1 Million) PFU/ml - nur für die Anfangsdosis
- 10⁸ (100 Millionen) PFU/ml - für alle nachfolgenden Dosen (nach 21 Tagen, dann alle 2 Wochen)

Lagerung und Transport muss bei -90 °C bis -70 °C erfolgen.

Gemäss Zulassungsinhaberin ist das mittlere Injektionsvolumen bei 2,6ml für die Anfangsdosis und für alle weiteren Verabreichungen bei 1,98ml. Die kumulative Durchschnittsdosis aller Patienten im frühen metastasierten Stadium beträgt 21,8 ml zu 10⁸ PFU/ml und 2,6 ml zu 10⁶ PFU/ml Einheiten, was zusammen 24,4 ml pro Patient(in) ergibt.

Die verfügbaren Dosisstärken in Durchstechflaschen mit einem entnehmbaren Volumen von 1ml können unter Berücksichtigung der von der Zulassungsinhaberin angegebenen mittleren Injektionsvolumen als zweckmässig angesehen werden.

⁴ Siehe dazu das Faktenblatt IMLYGIC für die 3. EAK 2019

⁵ Chesney et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined With Pembrolizumab for Advanced Melanoma

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (22.10.2015)

The primary endpoint, DRR, was considered appropriate for this type of new agent targeting the tumor as well as the immune system. Therefore, the CAT considered that the efficacy of talimogene laherparepvec in adult patients with unresectable melanoma that is regionally or distantly metastatic (Stage IIIB, IIIC and IVM1a) with no bone, brain, lung or other visceral disease (see section SmPC 4.4 and 5.1) had been demonstrated.

Lesion-level response analyses indicated a loco-regional and systemic effect for talimogene laherparepvec. Nearly two-thirds of injected lesions and one-third of non-injected/non-visceral lesions decreased in size by $\geq 50\%$; and approximately 15% of non-injected/visceral lesions decreased in size by $\geq 50\%$. Overall subject-level responses were seen in subjects with non-injected/non-visceral lesions as well as in subjects with non-injected/visceral lesions.

Although talimogene laherparepvec is associated with an effect on DRR, it cannot be concluded that an effect on overall survival has been established for talimogene laherparepvec in the overall population and there are still uncertainties in the subgroup including stages IIIB, IIIC and IV M1a. A trend in OS favouring talimogene laherparepvec was observed, however due to the exploratory nature of these analyses the magnitude of the OS gain cannot be concluded on.

FDA (27.10.2015)

Risk-Benefit Considerations:

As stated above, the risk of talimogene laherparepvec appears to be reasonable, considering the risks associated with recently approved systemic agents for advanced or metastatic melanoma. These risks include severe immune reactions such as colitis, pneumonitis, and other medical morbidities, while the safety profile for talimogene laherparepvec is tolerable, although a fair comparison was not possible due to the lack of information from a head-to-head comparison.

Benefit from talimogene laherparepvec appears to be tumor shrinkage, either partial response or complete disappearance of cutaneous, subcutaneous, and nodal lesions. This tumor shrinkage benefit has to be considered in the following contexts:

- *There are other therapies for advanced melanoma approved based on the prolongation of overall survival*
- *This benefit of tumor shrinkage in the locoregional recurrence of cutaneous, subcutaneous, or nodal melanoma lesions did not support the following indication that the applicant is seeking: injectable regionally or distantly metastatic melanoma. Clinical reviewers have considerable concerns regarding this proposed indication. It is too broad and allows use of talimogene laherparepvec in subjects with resectable lesions who are otherwise eligible for curative surgical resection. The patient population of Study 005/05 included only unresectable subjects and most of them had recurrent disease.*

Study discontinuations: Administration of talimogene laherparepvec was highly variable, with investigator discretion in the selection of lesions to be injected, the number of lesions to be injected, the total dose administered, the dose administered into each lesion, and the frequency of injections. This variability in dosing makes it difficult to assess the relationship between specific aspects of dosing and the study efficacy results. In addition, because investigator discretion was a substantial factor in dosing, this variability in dosing raises concern whether there is sufficient information to ensure the safe use of talimogene laherparepvec for the labeling.

Beurteilung durch ausländische Institute

NICE (28.09.2016)

Talimogene laherparepvec is recommended, in adults, as an option for treating unresectable, regionally or distantly metastatic (Stage IIIB, IIIC or IVM1a) melanoma that has not spread to bone, brain, lung or other internal organs, only if:

- *treatment with systemically administered immunotherapies is not suitable and*
- *the company provides talimogene laherparepvec with the discount agreed in the patient access scheme.*

NCPE (16.02.2016)

Not considered cost-effective due to non-submission of full pharmacoeconomic evaluation

SMC (07.04.2017)

The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland

G-BA (15.12.2016)

Weder für vorbehandelte noch für nicht vorbehandelte Melanompatienten wird IMLYGIC ein Zusatznutzen zuerkannt.

TGA AusPAR (Mai 2016)

How to use this product in patients with progression (prior to response) is a key issue. In OPTiM, patients continued on therapy unless there was clinical deterioration. Now, there are more options for treatment in melanoma, so to continue on treatment in the hope of a response post-progression may be less appealing than when OPTiM was conducted. This might be a case-by-case decision. If progression is with the appearance of a single lung metastasis, the decision to push ahead with talimogene laherparepvec may differ from where progression is with the appearance of multiple brain metastases.

Consistency of administration technique:

This is discussed in the clinical evaluation: administration may be difficult outside of clinical trials. Also, interpretation of the results of Study 005/05 (and other studies) is clouded by difficulty in knowing how clinicians went about selecting the volume of injection and priority of lesions, in practice. It would appear impractical, for example, to inject more than 4 to 5 lesions at any one patient visit.

The FDA presentation to the FDA Advisory Committee meeting noted 'product administration varied depending on the number of injectable lesions, lesion size, whether a new lesion occurred since the last injection, whether an injected lesion had progressed, and the investigator's choice.

Based on a review of quality, safety and efficacy, TGA approved the registration of Imlygic talimogene laherparepvec 1x10⁶ PFU/mL and 1x10⁸ PFU/ml injection, solution viral indicated for:

Imlygic is indicated as monotherapy for the treatment of melanoma in patients with un-resectable cutaneous, subcutaneous or nodal lesions after initial surgery.

Medizinischer Bedarf

Mit der vorhandenen Limitierung auf die Erstlinienbehandlung von Melanom-Patienten mit geringer Tumorlast scheint IMLYGIC einen Platz in der Therapie in der Schweiz in den letzten Jahren gefunden zu haben. In welchem Setting das Arzneimittel effektiv eingesetzt wird und wie gross der medizinische Bedarf in Zukunft (Entwicklung neuer Therapien, Kombinationstherapien etc.) sein wird, ist schwierig zu beurteilen. Die zur Verfügung stehenden Guidelines setzen T-VEC als alternative Behandlung bei Progression unter systemischer Therapie oder als Primärtherapie, sollte die zur Verfügung stehende systemische Therapie kontraindiziert sein, ein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 23. Januar 2023, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro, Fr. 1.18/GBP, Fr. 0.1351/DKK und Fr. 0.0947/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös, 1 Mio PFU/ml, 1 Durchstf	Fr. 2'038.89
Inj Lös, 100 Mio PFU/ml, 1 Durchstf	Fr. 2'038.89

- die FAP der unterschiedlichen Dosisstärken werden analog dem APV mit einem Flat pricing berechnet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 1 Mio PFU/ml, 1 Durchstf	Fr. 2'038.89	Fr. 2'297.65
Inj Lös, 100 Mio PFU/ml, 1 Durchstf	Fr. 2'038.89	Fr. 2'297.65

- mit einer Limitierung:
*„IMLYGIC wird vergütet als Monotherapie zur lokalen Erstlinienbehandlung von nicht resezierbaren, langsam voranschreitenden Melanomen mit regionalen oder entfernten Metastasen (nach AJCC 7th edition: Stadien IIIB, IIIC und IVM1a, nach AJCC 8th edition: IIIA ohne T1a/T2a, N1a/N2a, IIIB ohne T3a, N1a/N2a, IIIC ohne T4a, N1a/N2a, IIID, IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Metastasen bei systemisch asymptomatischen Erwachsenen mit kleiner Tumorlast. Bei fehlendem therapeutischem Effekt (stable disease, partielles oder komplettes Ansprechen) oder nicht bestätigter Progression (Pseudoprogression) muss die Therapie spätestens nach 6 Monaten abgebrochen werden.
Die Therapie mit IMLYGIC ist bei Auftreten einer bestätigten Progression abubrechen. Die maximale Therapiedauer ohne Unterbruch beträgt 18 Monate.
Eine Behandlung mit IMLYGIC darf nur an spezialisierten und gemäss Swissmedic Risk Minimisation Program instruierten Zentren mit Kliniken für Dermatologie und medizinische Onkologie oder universitären Zentren mit Kliniken für Dermatoonkologie erfolgen, welche die Infrastruktur, die Fachkenntnisse und die Erfahrung im Management von Patienten mit Melanom aufweisen.
Vor Therapiebeginn muss eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden.
Die Wiederaufnahme der Behandlung nach abgeschlossener Therapie mit IMLYGIC wird nicht vergütet. Der neoadjuvante Einsatz von IMLYGIC zusammen mit chirurgischer Intervention ist nicht vergütungspflichtig. Der adjuvante Einsatz von IMLYGIC ist ebenfalls nicht vergütungspflichtig.“*