

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))**

Vom 5. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Brentuximab Vedotin**

Beschluss vom: 5. Juli 2018

In Kraft getreten am: 5. Juli 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Dezember 2017):**

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Brentuximab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

gering

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Studie C25001 (ALCANZA)<sup>1</sup>:

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Interventionsgruppe<sup>a</sup></b> Brentuximab Vedotin N = 64	<b>Kontrollgruppe<sup>a</sup></b> Methotrexat / Bexaroten <sup>b</sup> N = 64	Intervention vs. Kontrolle
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben (OS)			
	n. b. [30,4; n. b.] 15 (23)	n. b. [n. b.; n. b.] 14 (22)	0,89 <sup>c</sup> [0,43; 1,84] 0,74 <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>e</sup>			
	16,7 [14,9; 22,8] 36 (56,3)	3,5 [2,4; 4,6] 50 (78,1)	0,27 [0,17; 0,43] < 0,001 13,2 Monate
	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Risikodifferenz (%) [95 %-KI] p-Wert
Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)			
	36 (56,3)	8 (12,5)	43,8 [29,1; 58,4] < 0,001 <sup>f</sup>
Hospitalisierung			
Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung	19 (30)	28 (44)	<i>Risk Ratio</i> : 0,68 [0,42; 1,08] 0,142

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Nutzenbewertung des G-BA vom 16. April 2018

	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] <i>Hedges`g</i> [95 %-KI]
Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29 <sup>g</sup>			
Baseline <sup>n</sup>	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)	-
Maximale Reduktion	58 (91) -27,96 (26,88)	54 (84) -8,62 (17,01)	-19,34 <sup>i</sup> [-27,61; -10,07] -0,85 [-1,23; -0,46]
Maximaler Anstieg <sup>j</sup>	58 (91) 1,83 (19,22)	54 (84) 7,42 (16,30)	-5,5 <sup>i</sup> [-12,0; -1,0] -0,30 [-0,67; 0,06]
	<i>Patienten n</i> MW (SD)	<i>Patienten n</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] <i>Hedges`g</i> [95 %-KI]
Kutane Symptomatik – Maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche <sup>i</sup>			
Patch			
Baseline (% BSA) <sup>k</sup>	61 13,8 (23,7)	59 15,6 (19,8)	-
Maximale Verbesserung (% BSA) <sup>k</sup>	61 7,8 (1,2)	59 7,1 (1,2)	0,66 <sup>i</sup> [-2,65; 3,98] 0,07 [-0,29; 0,43]
Maximale Verschlechterung (% BSA) <sup>k</sup>	61 3,5 (1,5)	59 4,0 (1,5)	-0,48 <sup>i</sup> [-4,66; 3,69] -0,04 [-0,4; 0,32]
Plaque			
Baseline (% BSA) <sup>k</sup>	61 9,2 (11,7)	60 13,5 (16,3)	-
Maximale Verbesserung (% BSA) <sup>k</sup>	61 6,9 (1,3)	60 4,7 (1,3)	2,2 <sup>i</sup> [-1,5; 5,8] 0,21 [-0,15; 0,57]
Maximale Verschlechterung (% BSA) <sup>k</sup>	61 -0,1 (1,5)	60 4,6 (1,6)	-4,8 <sup>i</sup> [-9,1; -0,4] -0,39 [-0,75; -0,03]
Tumor			
Baseline (% BSA) <sup>k</sup>	61 1,6 (2,3)	58 1,9 (3,6)	-

(Fortsetzung)

Maximale Verbesserung (% BSA) <sup>k</sup>	61 1,4 (0,2)	58 0,4 (0,2)	1,0 <sup>l</sup> [0,4; 1,6] 0,59 [0,23; 0,96]
Maximale Verschlechterung (% BSA) <sup>k</sup>	61 -0,2 (0,4)	58 1,4 (0,4)	-1,6 <sup>l</sup> [-2,6; -0,6] -0,59 [-0,96; -0,22]
Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Total-Scores <sup>m, n</sup>			
Baseline	61 38,3 (32,4)	60 49,8 (42,2)	-
Maximale Reduktion	61 25,76 (3,1) <sup>o</sup>	60 13,98 (3,12) <sup>o</sup>	11,77 <sup>l</sup> [3,02; 20,53] p-Wert: < 0,01 0,48 [0,12; 0,84]
Maximaler Anstieg	61 0 (3,15) <sup>o</sup>	60 11,93 (3,18) <sup>o</sup>	-11,92 <sup>l</sup> [-20,83; -3,01] p-Wert: < 0,01 -0,48 [-0,84; -0,12]
	ITT-Population (N) <i>Komplettremission der Haut, Patienten n (%)</i>	ITT-Population (N) <i>Komplettremission der Haut, Patienten n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Kutane Symptomatik – Komplettremission (mSWAT) <sup>j</sup>			
Gesamtpopulation	64 17 (26,6)	64 1 (1,6)	17 [2,33; 124] < 0,001 <sup>p</sup>
MF	48 8 (16,7)	49 0	n. b. <sup>q</sup>
pcALCL	16 9 (56,3)	15 1 (6,7)	8,44 [1,21; 58,8] 0,004 <sup>p, r</sup>
	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
Baseline <sup>h</sup>	62 (97) 60,6 (20,26)	57 (89) 61,7 (23,61)	-
Behandlungsende	47 (73) 63,2 (25,05)	39 (61) 61,3 (22,08)	-
Veränderung zwischen Baseline und Behandlungsende	46 (72) 0,8 (25,72)	35 (55) -2,0 (26,25)	2,8 [-8,79; 14,39] 0,63

(Fortsetzung)

	<i>Patienten n (%)</i>	<i>Patienten n (%)</i>	Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Lebensqualität (FACT-G)			
Gesamtscore (MID = 4)	36 (56)	32 (50)	1,13 [0,81; 1,56] 0,48
Subskalen (MID = 2)			
Körperliches Wohlbefinden	40 (63)	36 (56)	1,11 [0,83; 1,48] 0,47
Soziales Wohlbefinden/ Verhältnis zu Familie/ Freunden	30 (47)	29 (45)	1,03 [0,71; 1,51] 0,86
Seelisches Wohlbefinden	28 (44)	25 (39)	1,12 [0,74; 1,69] 0,59
Funktionsfähigkeit	37 (58)	30 (47)	1,23 [0,88; 1,72] 0,22
	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] Hedges `g [95 %-KI]
Lebensqualität (Skindex-29)			
Gesamtscore			
Baseline <sup>h</sup>	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-
Zyklus 2	57 (89) 43,31 (22,51)	49 (75) 45,15 (23,53)	-1,84 <sup>s</sup> [-10,67; 6,68]
Behandlungsende	46 (72) 33,83 (23,38)	41 (64) 40,80 (26,14)	-6,97 <sup>s</sup> [-17,44; 3,44]
Domäne „Emotion“			
Baseline <sup>h</sup>	62 (97) 49,47 (22,37)	59 (92) 45,76 (22,87)	-
Zyklus 2	58 (91) 41,63 (23,90)	49 (77) 44,38 (26,08)	-2,75 <sup>s</sup> [-12,39; 6,39]
Behandlungsende	46 (72) 32,62 (23,33)	41 (64) 38,92 (28,10)	-6,30 <sup>s</sup> [-16,88; 4,88]
Domäne „Funktion“			
Baseline <sup>h</sup>	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)	-

(Fortsetzung)

Zyklus 2	57 (89) 38,67 (25,03)	49 (75) 37,82 (26,55)	0,85 <sup>s</sup> [-8,84; 10,84]
Behandlungsende	46 (72) 29,68 (25,47)	41 (64) 33,16 (29,96)	-3,48 <sup>s</sup> [-15,5; 7,5]
Lebensqualität (Skindex-29) <sup>j</sup>			
Gesamtscore			
Baseline <sup>h</sup>	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-
Maximale Reduktion	58 (91) -22,09 (22,55)	54 (84) -7,02 (14,61)	-14,9 [-21,7; -8,1] -0,76 [-1,14; -0,39]
Maximaler Anstieg	58 (91) -0,54 (13,04)	54 (84) 4,52 (14,61)	-4,9 [-10,1; 0,2] -0,35 [-0,72; 0,01]
Domäne „Emotion“			
Baseline <sup>h</sup>	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)	-
Maximale Reduktion	59 (92) -23,13 (21,87)	56 (88) -7,73 (15,34)	-14,8 [-21,5; -8,0] -0,79 [-1,16; -0,42]
Maximaler Anstieg	59 (92) -1,42 (12,58)	56 (88) 3,62 (14,98)	-4,6 [-9,7; 0,5] -0,35 [-0,71; 0,01]
Domäne „Funktion“			
Baseline <sup>h</sup>	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)	-
Maximale Reduktion	59 (92) -18,22 (23,03)	56 (88) -6,50 (17,25)	-11,5 [-18,6; -4,3] -0,56 [-0,92; -0,19]
Maximaler Anstieg	59 (92) 3,11 (12,74)	56 (88) 5,02 (17,16)	-1,7 [-7,2; 3,9] -0,12 [-0,48; 0,23]

(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe <sup>t</sup> Brentuximab Vedotin N = 66	Kontrollgruppe <sup>t</sup> Methotrexat / Bexaroten <sup>b</sup> N = 62	Intervention vs. Kontrolle
	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>u</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>			
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>j</sup>			
UE	63 (95)	56 (90)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	27 (41)	29 (47)	0,69 [0,40; 1,17] 0,16
Schwerwiegende UE (SUE)	19 (29)	18 (29)	0,74 [0,38; 1,43] 0,37
Therapieabbruch aufgrund von UE	16 (24)	5 (8)	1,9 [0,69; 5,41] 0,20
UE von besonderem Interesse <sup>j</sup>			
Periphere Neuropathie	44 (67)	4 (7)	12,19 [4,37; 33,95] < 0,001
Periphere Neuropathien (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (9)	0	n. b.
Neutropenie	6 (9)	4 (6)	1,17 [0,33; 4,23] 0,80
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (5)	2 (3)	1,13 [0,19; 6,89] 0,90
Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe <sup>t</sup> Brentuximab Vedotin N = 44	Kontrollgruppe <sup>t</sup> Methotrexat/ Bexaroten <sup>b</sup> N = 4	
	<i>Patienten n (%)</i>	<i>Patienten n (%)</i>	
Rückbildung und Verbesserung der als UE klassifizierten peripheren Neuropathien zur letzten verfügbaren Nachbeobachtung			
Mit kompletter Rückbildung <sup>v</sup> oder Verbesserung <sup>w</sup>	36 (82)	1 (25)	
Ohne Rückbildung oder Verbesserung	8 (18)	3 (75)	
Mit fortbestehen-der <sup>x</sup> peripherer Neuropathie zur letzten Nachbeob- achtung	22 (50)	3 (75)	
<p>a ITT-Population. Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierten Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.</p> <p>b Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes: Methotrexat oder Bexaroten</p> <p>c Das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet,</p>			



	in dem „Behandlung“ die unabhängige Variable darstellte und die Diagnose von MF und pcALCL als Stratifizierungsfaktor im Modell berücksichtigt wurde. Brentuximab Vedotin entsprach der Variable „Behandlung“, Methotrexat oder Bexaroten war der Komparator.
d	Der p-Wert wurde mittels Log-Lank-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL.
e	Daten aus: Dossier Brentuximab Vedotin Modul 4D
f	Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL.
g	Höhere Scores spiegeln eine stärkere Hautsymptomatik wider.
h	Definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.
i	Nicht-adjustierte Mittelwertdifferenz und 95 %-KI wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Nutzenbewertung berechnet.
j	Daten aus: Amendment zur Nutzenbewertung vom 1. Juni 2018
k	Ungewichteter Rohwert
l	Kleinste Quadrate-Mittelwerte
m	Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers
n	Summe der gewichteten Teilscores (4·Tumor BSA + 2·Plaques BSA + 1·Patch BSA)
o	Standardfehler
p	Der p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test berechnet.
q	Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert konnten nicht berechnet werden, da im Vergleichsarm keine Patienten eine Komplettremission der Haut während der Behandlungsphase aufwiesen.
r	Relatives Risiko und 95 %-KI sowie p-Wert wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers berechnet.
s	Eigene Berechnung
t	Sicherheitspopulation
u	Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.
v	Rückbildung ist definiert als Ereignisstatus „wiederhergestellt“ oder „mit Folgen wiederhergestellt“ zu Behandlungsende oder früher.
w	Rückbildung impliziert eine Verbesserung. Für Ereignisse, die sich nicht zurückgebildet haben, wurde Verbesserung definiert als: Zustand der peripheren Neuropathie, bei dem sich der maximale Schweregrad um mindestens einen Grad verbessert und seitdem nicht wieder verschlimmert hat.
x	Fortbestehende Neuropathie-Ereignisse waren definiert als: Ereignis, das sich nicht zurückgebildet hatte oder dessen Fortbestand unbekannt ist.
<p>Verwendete Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; MID: Minimal Important Difference; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

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

ca. 40 – 130

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu ADCETRIS® (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und

Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximab Vedotin	174.634,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	16	1.136 €

## II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juli 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken