



## Zusammenfassende Dokumentation

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**

Vom 19. Januar 2017

### Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang .....	24
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	24
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>31</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	31
2. Bewertungsentscheidung .....	31
2.1 Nutzenbewertung .....	31
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	31
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	31
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
2.1.4 Therapiekosten .....	31
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>32</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	39
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Engert.....	66
5.3	Stellungnahme der medac GmbH .....	71
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) .....	75
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	86
5.6	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	103
	<b>D. Anlagen.....</b>	<b>109</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	109

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Brentuximab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Am 26. Juni 2016 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. Juli 2016, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).“

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-09), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendements zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1)

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin wie folgt bewertet:

Nicht quantifizierbar

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens die randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie AETHERA vorgelegt. In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) und einem ECOG Performance-Status 0 oder 1 eingeschlossen, die in den vorangegangenen 30 bis 45 Tagen eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten hatten und mindestens einer der folgenden Risikofaktoren aufwiesen

- HL refraktär gegenüber der vorherigen Therapie
- Rezidivierendes oder progressives HL < 12 Monate nach Ende der Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie
- Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT (einschließlich extranodaler Ausbreitung der Knotenmassen in benachbarte lebenswichtige Organe).

Die 329 Patienten in die Studie aufgenommen Patienten wurden auf den Interventionsarm (Brentuximab Vedotin, N= 165) und den Kontrollarm (Placebo, N= 164) randomisiert. Die Patienten erhielten entweder Brentuximab Vedotin (1,8 mg/kg) oder Placebo alle 21 Tage als intravenöse Infusion. Es waren maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr Behandlungsdauer) möglich. Im Falle eines Krankheitsprogresses konnten die Patienten auf eine neue Antitumor-Therapie wechseln (Cross-Over). Patienten im Placebo-Arm wurde in diesem Fall als „Folgetherapie“ Brentuximab Vedotin, entsprechend der Erstzulassung, angeboten, sofern das Arzneimittel in dem Studienland nicht kommerziell verfügbar war. Im Brentuximab-Vedotin-Arm erhielten 51 Patienten (31 %) und im Placebo-Arm 85 Patienten (52 %) eine neue Therapie.

Die Studie sah eine Behandlungsphase von ca. 12 Monaten und eine Nachbeobachtungsphase von weiteren 12 Monaten vor. Zudem läuft eine Langzeit-Nachbeobachtung zur Erfassung des Gesamtüberlebens (10-Jahresüberlebensrate). Finale Auswertungen sind 2020 zu erwarten.

Derzeit liegen Datenauswertungen der Interimsanalyse vom 8. Oktober 2012, der primären Datenanalyse vom 18. August 2014 und eine Datenauswertung der Langzeit-Nachbeobachtung vom 14. Oktober 2015 vor. Bei den Daten vom 14. Oktober 2015 (snapshot-date) handelt es sich um post-hoc Analysen des pharmazeutischen Unternehmers, die auf einer Anforderung der Zulassungsbehörden beruhen, aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben im Rahmen des Zulassungsprozesses vorzulegen. Diese Daten wurden für die Zulassung von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer stützt seine Auswertungen vorwiegend auf die Patientengruppe mit mehr als einem Risikofaktor. Dies betrifft 85 % der Patienten der Gesamtpopulation (N= 280, im Brentuximab – Arm 144 Patienten, im Placebo- Arm 136 Patienten). Für diese Patienten wurden Daten des Datenschnittes vom 14. Oktober 2015 vorgelegt. Post-hoc Analysen aus der Primäranalyse liegen zu unerwünschten Ereignissen und für den Endpunkt EQ-5D-VAS mit Imputation der fehlenden Werte vor. Das Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin ist zwar eingeschränkt auf Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko, jedoch ist als Anwendungsvoraussetzung nicht explizit formuliert, dass Brentuximab Vedotin

nur für Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren indiziert ist. Allein aus dem Anwendungsgebiet ist die Anzahl der Risikofaktoren, um das Kriterium „erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko“ zu erfüllen, nicht ersichtlich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Analysen für den Nachweis einer Effektmodifikation für das Merkmal „Anzahl der Risikofaktoren“ eingereicht. Diese zeigten für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF), Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT), Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Für die vorliegende Bewertung wird deshalb sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation der Patienten mit mehr als einem Risikofaktor abgebildet und in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

In Bezug auf die Risikofaktoren sei zudem angemerkt, dass in den finalen Subgruppenanalysen insgesamt 5 Risikofaktoren berücksichtigt wurden, die teilweise über die eingangs genannten drei Einschlusskriterien hinausgehen: Rezidivierendes oder progressives HL < 12 Monate nach Ende der Standard-Erstlinientherapie, Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT, B-Symptome vor ASCT-Relapse, bestes Ansprechen auf Salvage-Therapie vor der ASCT, Zahl der vorhergehenden Salvage-Therapien. Für die stratifizierte Randomisierung wurden nur 2 Risikofaktoren gewählt.

Des Weiteren werden zusätzliche Risikofaktoren benannt, die in die Einschätzung, ob ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko vorliegt, einfließen sollen, wie beispielsweise ein FDG-positiver PET-Status<sup>2</sup>.

Derzeit sind keine allgemein anerkannten Kriterien für eine systematische Abschätzung eines erhöhten Rezidiv- und Progressionsrisikos bekannt. Insofern bleibt in der Gesamtschau unklar, wie die Auswahl der Risikofaktoren für die Datenanalysen erfolgt ist.

Zu den Studienergebnissen:

### **Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen für die Gesamtpopulation Daten basierend auf dem Datenschnitt vom 18. August 2014 und dem Datenschnitt vom 14. Oktober 2015 vor. Für die Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren liegen nur Daten der post-hoc Analyse vom 14. Oktober 2015 vor. Das Mediane Überleben wurde in keiner der beiden Populationen und Studienarme erreicht. Anhand der vorliegenden Interimsanalysen konnte weder für die Gesamtpopulation noch für die Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Brentuximab Vedotin und Placebo gezeigt werden. Die Ergebnisse sind aufgrund des Cross-over-Effekts sowie der begrenzten Datenreife potentiell verzerrt und nicht valide beurteilbar.

### **Morbidität**

#### **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Das Progressionsfreie Überleben wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee als primärer Endpunkt gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma<sup>3</sup> erhoben und ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, unabhängig von der Todesursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

<sup>2</sup> FDG = Fluorodesoxyglucose, PET = Positronen-Emissions-Tomographie

<sup>3</sup> nach Cheson et al. (2007)

Zur Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung wurden insbesondere CT-Scans von Brust, Bauch und Becken herangezogen, wenn klinisch indiziert auch Biopsien. Somit wurde dieser Endpunkt nicht symptombezogen, sondern anhand radiografischer und laborparametrischer Befunde erfasst.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse erlitten 36 % der Patienten im Brentuximab Vedotin - Arm und 46 % der Patienten im Placebo - Arm ein PFS-Ereignis. Das Risiko eines PFS-Ereignisses verringerte sich für Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin um 43 %, im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Hazard Ratio (HR): 0,57; 95%-KI [0,40; 0,81]; p = 0,0013). Auswertungen für die Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren liegen für diesen Datenschnitt nicht vor.

Beim letzten Datenschnitt vom 14. Oktober 2015 beträgt das HR für die gesamte Studienpopulation 0,58 und für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren 0,49. Das mediane PFS war in der Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin um 18,4 Monate und bei Patienten  $\geq 2$  Risikofaktoren um 30,6 Monate verlängert.

Die Bewertung des Endpunktes erfolgte fast ausschließlich anhand morphologischer und bildgebender Merkmale ohne Erfassung von vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)

Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (unerklärliches Fieber ( $> 38^\circ\text{C}$ ), massiver Nachtschweiß mit erforderlichem Wäschewechsel, ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten) wurde bis zum Datenschnitt 14. Oktober 2015 in beiden Studienarmen und in beiden Patientenpopulationen nicht erreicht. Mit 13 % Patienten im Brentuximab-Vedotin - Arm und 12 % Patienten im Vergleichsarm, die von B-Symptomen betroffen waren, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtpopulation vor (HR = 0,89; 95%-KI [0,48; 1,65]; p = 0,72). Gleiches zeigt sich für die Patientengruppe mit  $\geq 2$  Risikofaktoren (HR = 0,79 [0,42; 1,47] p = 0,45). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können aufgrund einer möglichen Entblindung bei Krankheitsprogression und einer informativen Zensurierung bei Therapiewechsel bzw. Beginn einer Folgetherapie verzerrt sein und deshalb nicht valide interpretiert werden.

#### Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation (TTAllo) - Zeit bis zur nächsten Behandlung

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ stellt nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und kann nicht abschließend beurteilt werden.

Die Auswirkungen weiterer Folgetherapien sollten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln. Diese Daten liegen jedoch nicht vor. Weiterhin hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die Operationalisierung und Relevanz des Endpunktes nicht hinreichend dargelegt. Da darüber hinaus im vorliegenden Fall in der Studie eine aktive Therapie (Brentuximab vedotin) gegenüber einer Nichtbehandlung verglichen wurde, sind aus dem Endpunkt keine Aussagen abzuleiten. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ wird für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Im Vergleich dazu wird der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ als klinisch relevant berücksichtigt, da die allogene Stammzelltransplantation als mögliche kurative Therapieoption im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium für wenige Patienten in

Frage kommt. Jedoch stellt die Stammzelltransplantation per se einen riskanten Eingriff für die Patienten dar, da das Risiko für das Auftreten schwerster Nebenwirkungen, die unmittelbar mit dieser Therapie verbunden sind, sehr hoch ist. Deswegen fällt eine Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation nur nach Auftreten eines Rezidives.

Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt erhoben und post-hoc ausgewertet. TTAllo ist definiert als Intervall von der Randomisierung bis zum Erhalt einer ersten allogenen Transplantation zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms.

Der Anteil der Patienten, die bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes (14.10.2015) eine allogene Stammzelltransplantation begannen, war für die Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo (HR= 0,41; 95 %-KI [0,20; 0,85];  $p = 0,01$ ). So erhielten 8 % im Interventionsarm und 17 % im Kontrollarm eine allogene Stammzelltransplantation.

Die Aussagesicherheit des Ergebnisses ist aufgrund verschiedener Aspekte limitiert. Der Endpunkt wurde im Rahmen des Nutzendossiers zu Brentuximab Vedotin post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation sowie die Relevanz der Therapie für die Studienpopulation werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben.

### EQ-5D-VAS

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) aus dem Fragebogen EQ-5D erhoben. Diese Daten werden als Endpunkt in der Kategorie Morbidität herangezogen. Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten keine EQ-5D-Daten verfügbar. Für alle anderen eingeschlossenen Patienten lag die Rücklaufquote während des gesamten Beobachtungszeitraums (zu Studienbeginn, nach 12 Monaten, nach 24 Monaten) bezogen auf die erwarteten Werte durchgehend über 80%.

In der Gesamtpopulation als auch bei Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren kann im Verlauf von Studienbeginn bis Studienende ein leichter Anstieg des mittleren VAS-Wertes beobachtet werden. Die Ergebnisse der mittleren VAS-Werte zeigen sowohl für die Auswertung ohne als auch mit Imputation fehlender Werte zu allen Erhebungszeitpunkten, dass sich die Behandlungsgruppen nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Es liegen zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Statistische Analysen der Veränderung im Vergleich zu Baseline und Responderanalysen wurden nicht durchgeführt.

### Lebensqualität

Zur Bewertung der Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

### Nebenwirkungen

In der Studie AETHERA hat nahezu jeder Patient im Brentuximab – Arm ein unerwünschtes Ereignis erfahren (98 %). Hingegen traten im Placebo – Arm unerwünschte Ereignisse bei 89% in der Gesamtpopulation und bei 87 % bezogen auf die Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren auf.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt (Unerwünschte Ereignisse gesamt) werden nur ergänzend herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und unerwünschte Ereignisse, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger bei Patienten des Interventionsarms (56 % und

25 %) als bei Patienten der Vergleichsgruppe (32 % und 13 %) auf. Für die Patientengruppe mit  $\geq 2$  Risikofaktoren zeigt sich ein ähnliches Bild: für SUE und liegen jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Brentuximab Vedotin vor (SUE: relatives Risiko = 1,76 [95% KI: 1,05; 2,95];  $p = 0,03$ ; UE NCI-CTCAE Grad  $\geq 3$ : relatives Risiko = 1,63 [1,24; 2,14];  $p = 0,0003$ ).

Auch hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, liegen statistisch signifikante Ergebnisse für beide Patientenpopulationen vor, die sich in Effektgröße und –richtung kaum unterscheiden: so traten bei Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren im Brentuximab Vedotin -Arm bei 30 % der Patienten Therapieabbrüche auf und im Placebo -Arm bei 5% der Patienten (RR = 5,68; 95 %-KI [2,65; 12,18];  $p < 0,0001$ ). Der Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Brentuximab Vedotin ist jeweils statistisch signifikant.

Unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin wiesen deutlich mehr Patienten Erkrankungen des Nervensystems, des Blutes und des lymphatischen Systems sowie gastrointestinale Erkrankungen auf. Das zeigte sich insbesondere durch das Auftreten von peripheren Neuropathien, Neutropenien, gastrointestinalen Beschwerden wie z. B. Erbrechen und Diarrhoe oder durch Gewichtsverlust. Insbesondere patientenrelevant ist das Auftreten von peripheren Neuropathien zu werten. So ist das Risiko für das Auftreten peripherer Neuropathien unter Brentuximab etwa dreifach erhöht (RR = 3,46; 95%-KI [2,48; 4,83];  $p < 0,00001$ , gesamte Safety-Population). Auswertungen für die Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren bestätigen das Ergebnis. Periphere Neuropathien des Grades 3 waren unter Brentuximab signifikant häufiger.

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung waren bei 59 % der Patienten im Interventionsarm und 87 % der Patienten im Kontrollarm die Neuropathien reversibel. Entsprechend blieben jedoch in der Studienpopulation bei 41 % unter Brentuximab Vedotin und 13 % unter Placebo weiterhin periphere Neuropathien (vorwiegend Schweregrad 1) bestehen.

Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer der Gruppen sich um ca. 4 Wochen unterschied, was die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen möglicherweise beeinflussen könnte. Die Behandlungsdauer war unter Placebo 33,9 Wochen, unter Brentuximab Vedotin 38,3 Wochen.

Zudem ist aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung peripherer Neuropathien und der Möglichkeit einer vorzeitigen Entblindung bei Krankheitsprogress die Ergebnissicherheit für das Auftreten peripherer Neuropathien möglicherweise eingeschränkt.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin liegen aus der Studie AETHERA Ergebnisse im Vergleich zu Placebo zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Der pharmazeutische Unternehmer stützt seine Auswertungen vorwiegend auf die Patientenpopulation mit mehr als einem Risikofaktor. Da jedoch das Anwendungsgebiet nicht explizit die Anzahl der Risikofaktoren konkretisiert, werden für den Beschluss sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation der Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren berücksichtigt. Von einer getrennten Bewertung der zwei Patientenpopulationen wird jedoch abgesehen, da sich die Effektgröße in den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten nicht in dem Maße unterscheidet, dass das Ausmaß des Zusatznutzens unterschiedlich bewertet wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der hohen Cross-Over-Rate ist das Ergebnis zum Gesamtüberleben potentiell hoch verzerrt und nicht valide interpretierbar.

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ wurde der Median der „time – to – event“ Analyse nicht erreicht, jedoch zeigt sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die Durchführung einer Stammzelltransplantation für Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin nur bei Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren. Da in Bezug auf diesen Endpunkt wesentliche Informationen über die Umstände der

Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation sowie die Relevanz der Therapie für die Studienpopulation unklar bleiben und weitere methodische Limitationen die Aussagesicherheit des Ergebnisses einschränken, ergeben sich vor dem Hintergrund eines langjährigen Verlaufs der Erkrankung Unsicherheiten in der Interpretation der Daten für diesen Endpunkt. Um den Effekt einer Verzögerung einer allogenen Stammzelltransplantation, auch auf das Gesamtüberleben, besser beurteilen zu können, sind die Daten aus der Nachbeobachtung der derzeit noch laufenden Studie erforderlich.

Daten zur Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes, der Schwere der Erkrankung und der in diesem Indikationsgebiet etablierten Therapiesituation (beobachtendes Abwarten), wären Daten zur Lebensqualität zur Beurteilung des therapeutischen Stellenwertes von Brentuximab Vedotin besonders wünschenswert gewesen.

Die Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), Therapieabbrüchen und vor allem zu den peripheren Neuropathien statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten für das zu bewertende Arzneimittel auf. Insbesondere das Auftreten dieser für den Patienten relevanten Nebenwirkungen ist bei der Auswahl von Brentuximab vedotin zur Behandlung der Patienten mit CD30+ Hodgkin - Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT vor dem Hintergrund des nicht gezeigten Vorteils im Gesamtüberlebens und den fehlenden Lebensqualitätsdaten abzuwägen.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens, auch mit Blick auf § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, von Brentuximab Vedotin auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

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

Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Zahlen dem Beschluss zu Grunde gelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt für die Herleitung der Patientenzahlen ausschließlich Patienten mit mehr als einem Risikofaktor. Wie bereits ausgeführt, ist das Anwendungsgebiet nicht ausschließlich auf Patienten mit einer bestimmten Anzahl an Risikofaktoren eingeschränkt, weshalb die Angaben zur Anzahl der Patienten, die für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen als Unterschätzung der Patientenzahlen anzusehen sind. Ausgehend von der AETHERA Studie machen die Patienten mit mehr als einem Risikofaktor etwa 85 % der Patientenpopulation aus.

## 2.3 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. November 2016):

[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 Hodgkin-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Bei Patienten mit nur gering erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko soll eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin besonders kritisch abgewogen werden. Ein nur gering erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko liegt vor, wenn nur ein Risikofaktor für Rezidivierung und Progression vorliegt. Laut Fachinformation war bei Patienten mit nur einem Risikofaktor kein Nutzen beim PFS oder OS festzustellen:

In post-hoc-Analysen wurde die Auswirkung eines erhöhten Risikos (Zahl der Risikofaktoren) auf den klinischen Nutzen untersucht. Die repräsentativen Risikofaktoren für diese Analyse waren:

- Auftreten des HL < 12 Monate nach oder HL refraktär gegenüber der vorhergehenden Therapie
- PR oder Krankheitsstabilisierung als bestes Ansprechen auf die letzte Salvage-Therapie laut CT- und/oder PET-Scan.
- Extranodaler Befall bei Rezidivierung vor der ASCT.
- B-Symptomatik bei Rezidivierung vor der ASCT.
- Zwei oder mehr vorausgehende Salvage-Therapien.

Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen deuten auf einen größeren klinischen Nutzen bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hin, wobei zwischen den einzelnen Risikofaktoren keine Unterschiede bestehen.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2017).

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	alle 3 Wochen, intravenöse Infusion über 30 Minuten	bis zu 16 Zyklen	1	bis zu 16 Tage

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Dosis pro Anwendung <sup>4</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen)
Brentuximab Vedotin	50	1 Durchstechflasche	137,34 mg	48

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Anfallende Verwürfe wurden bei der Berechnung des Verbrauches berücksichtigt.

<sup>4</sup> Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg Körpergewicht.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Brentuximab Vedotin	3918,28 €	3916,51 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 0,00 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 22. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2016 3. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, des vom G-BA erstellten Amendements, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwen- dungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöh- tem Rezidiv oder Progressionsrisiko)**

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 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 24. November 2016 (BAnz AT 27.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2013 (BAnz AT 25.06.2013 B6) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Brentuximab Vedotin**

Beschluss vom: 19. Januar 2017  
In Kraft getreten am: 19. Januar 2017  
BANz AT 8. Februar 2017 B5

### **Neu zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24.06.2016):**

„ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (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 10 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:**

Nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie AETHERA):<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC		Kontrollgruppe Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz <sup>c)</sup>
<b>Mortalität<sup>d)</sup></b>					
Gesamtpopulation	165	n.e.  34 (21)	164	n.e. [55,4; n.e.] 31 (19)	1,12 [0,69; 1,82] 0,66
≥ 2 Risikofaktoren	144	n.e.  29 (20)	136	n.e. [55,4; n.e.] 29 (21)	0,95 [0,56; 1,58] 0,83
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) (IRF-Bewertung)					
Gesamtpopulation	165	42,9 [34,3; n.e.] 61 (37)	164	24,5 [11,5; n.e.] 76 (46)	0,58 [0,41; 0,81] 0,0014 18,4 Monate
≥ 2 Risikofaktoren	144	42,9 [34,8; n.e.] 52 (36)	136	12,3 [6,24; 43,99] 68 (50)	0,49 [0,34; 0,71] 0,0001 30,6 Monate
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)					
Gesamtpopulation	165	n.e.  21 (13)	161 <sup>e)</sup>	n.e.  20 (12)	0,89 [0,48; 1,65] 0,72
≥ 2 Risikofaktoren	144	n.e.  20 (14)	133 <sup>e)</sup>	n.e.  20 (15)	0,79 [0,42; 1,47] 0,45
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)					
Gesamtpopulation	165	n.e.  15 (9)	164	n.e.  25 (15)	0,56 [0,29; 1,05] 0,07
≥ 2 Risikofaktoren	144	n.e.  11 (8)	136	n.e.  23 (17)	0,41 [0,20; 0,85] 0,01

<sup>1</sup> Daten aus der Studie AETHERA aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. November 2016 und des Amendments vom 15.12. 2016. Sofern nicht anders angegeben: Daten des Datenschnittes vom 14.10.2015

	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC			Kontrollgruppe Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n <sup>g)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	N	n <sup>g)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	Mean Difference [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D-Visual Analogue Scale (mit Imputation fehlender Werte) <sup>f)</sup>							
Studienbeginn (Gesamtpopulation)	165	139	77,6 [75,3; 80,0]	164	128	77,9 [75,6; 80,3]	-0,30 [-3,61; 3,01]; 0,86
Studienbeginn ≥ 2 Risikofaktoren	144	124	77,9 [75,4; 80,4]	136	105	78,6 [76,1; 81,1]	-0,73 [-4,29; 2,84]; 0,68
12 Monate (Gesamtpopulation)	165	158	77,7 [74,0; 81,3]	164	157	79,9 [76,3; 83,4]	-2,20 [-7,28; 2,89]; 0,40
12 Monate ≥ 2 Risikofaktoren	144	138	77,9 [74,1; 81,7]	136	129	78,1 [74,0; 82,3]	-0,25 [-5,82; 5,32]; 0,93
24 Monate (Gesamtpopulation)	165	154	74,6 [69,6; 79,6]	164	155	74,1 [69,3; 79,0]	0,48 [-6,46; 7,41]; 0,89
24 Monate ≥ 2 Risikofaktoren	144	135	74,6 [69,3; 79,9]	136	128	71,1 [65,5; 76,8]	3,52 [-4,19; 11,23]; 0,37
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.							

	<b>Interventionsgruppe</b> Brentuximab Vedotin + BSC	<b>Kontrollgruppe</b> Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorgan- klasse, Preferred Term	N <sup>j)</sup> N <sup>k)</sup> (ITT) = 167 N <sup>k)</sup> (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N <sup>j)</sup> N <sup>k)</sup> (ITT) = 160 N <sup>k)</sup> (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>i)</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>			
unerwünschte Ereignisse (UE)			
Gesamtpopulation	163 (98)	142 (89)	
≥ 2 Risikofaktoren	143 (98)	115 (87)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
Gesamtpopulation	41 (25)	20 (13)	1,96 [1,20; 3,20] 0,007
≥ 2 Risikofaktoren	35 (24)	18 (14)	1,76 [1,05; 2,95]; 0,03
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Gesamtpopulation	93 (56)	51 (32)	1,75 [1,34; 2,27]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	83 (57)	46 (35)	1,63 [1,24; 2,14]; 0,0003
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Gesamtpopulation	54 (32)	10 (6)	5,17 [2,73; 9,80]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	44 (30)	7 (5)	5,68 [2,65; 12,18]; < 0,0001
<b>Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 %), UE von besonderem Interesse</b>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Gesamtpopulation	116 (69)	48 (30)	2,32 [1,79; 2,99]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Kopfschmerz			
Gesamtpopulation	19 (11)	13 (8)	
≥ 2 Risikofaktoren	15 (10)	11 (8)	
Parästhesie			
Gesamtpopulation	16 (10)	2 (1)	
≥ 2 Risikofaktoren	13 (9)	2 (2)	
Jegliche periphere Neuropathie			
Gesamtpopulation	112 (67)	31 (19)	3,46 [2,48; 4,83]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	140 (96)	26 (20)	4,87 [3,44; 6,88]; < 0,00001

	<b>Interventionsgruppe</b> Brentuximab Vedotin + BSC	<b>Kontrollgruppe</b> Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorgan- klasse, Preferred Term	N <sup>j)</sup> N <sup>k)</sup> (ITT) = 167 N <sup>k)</sup> (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N <sup>j)</sup> N <sup>k)</sup> (ITT) = 160 N <sup>k)</sup> (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>i)</sup>
<b>Periphere motorische Neuropathie</b>			
Gesamtpopulation	38 (23)	3 (2)	
≥ 2 Risikofaktoren	32 (22)	1 (<1)	
<b>Periphere sensorische Neuropathie</b>			
Gesamtpopulation	94 (56)	25 (16)	
≥ 2 Risikofaktoren	80 (55)	18 (14)	
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>			
Gesamtpopulation	79 (47)	32 (20)	2,37 [1,67; 3,35]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Neutropenie</b>			
Gesamtpopulation	58 (35)	19 (12)	
≥ 2 Risikofaktoren	48 (33)	17 (13)	
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	91 (54)	50 (31)	1,74 [1,33; 2,28]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Bauchschmerz</b>			
Gesamtpopulation	23 (14)	5 (3)	
≥ 2 Risikofaktoren	20 (14)	4 (3)	
<b>Diarrhoe</b>			
Gesamtpopulation	33 (20)	16 (10)	
≥ 2 Risikofaktoren	28 (19)	10 (8)	
<b>Erbrechen</b>			
Gesamtpopulation	27 (16)	11 (7)	
≥ 2 Risikofaktoren	22 (15)	9 (7)	
<b>Obstipation</b>			
Gesamtpopulation	21 (13)	5 (3)	
≥ 2 Risikofaktoren	17 (12)	5 (4)	
<b>Übelkeit</b>			
Gesamtpopulation	36 (22)	12 (8)	
≥ 2 Risikofaktoren	29 (20)	9 (7)	

	<b>Interventionsgruppe</b> Brentuximab Vedotin + BSC	<b>Kontrollgruppe</b> Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorgan- klasse, Preferred Term	N <sup>j)</sup> N <sup>k)</sup> (ITT) =167 N <sup>k)</sup> (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N <sup>j)</sup> N <sup>k)</sup> (ITT) =160 N <sup>k)</sup> (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>i)</sup>
<b>Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	67 (40)	53 (33)	1,21 [0,91; 1,62]; 0,19
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>			
Gesamtpopulation	62 (37)	61 (38)	0,97 [0,74; 1,29]; 0,85
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Gesamtpopulation	80 (48)	66 (41)	1,16 [0,91; 1,48]; 0,23
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	100 (60)	80 (50)	1,20 [0,98; 1,46]; 0,08
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Gesamtpopulation	40 (24)	20 (13)	1,92 [1,17; 3,13]; 0,009
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	75 (45)	50 (31)	1,44 [1,08; 1,91]; 0,01
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<p>a) Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox-Proportion-Hazard-Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.</p> <p>b) Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.</p> <p>c) Angaben von absoluten Differenzen nur bei signifikanten Unterschieden.</p> <p>d) keine Angaben zur medianen Beobachtungszeit.</p> <p>e) Auswertungspopulation unterscheidet sich um N=3 Patienten. Zwei Patienten im Placebo-Arm wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine B-Symptomatik auf und wurden deshalb nicht für die Analyse berücksichtigt. Zum Verbleib des übrigen Patienten werden keine Angaben gemacht.</p> <p>f) Eine Imputation der Werte nach LOCF wurde vorgenommen, wenn der Patient als lebend, und 0, wenn der Patient als tot verzeichnet wurde.</p> <p>g) Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>h) Hospitalsierungen, die sich überschneiden, wurden als Einzelereignis erfasst.</p> <p>i) p-Wert aus eigener Berechnung.</p> <p>j) Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Außerdem zogen zwei Patienten ihre Einverständniserklärung zurück.</p> <p>k) Safety-Population</p>			

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Independent Review Facility; ITT: Intention-to treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RF: Risikofaktor; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation.

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

ca. 40 – 60 Patienten

## **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. November 2016):

[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 Hodgkin-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Bei Patienten mit nur gering erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko soll eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin besonders kritisch abgewogen werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Brentuximab Vedotin</b>	187.992,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.01.2017)

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	1136 €

## II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 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 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom  
mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko)**

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 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 24. November 2016 (BANz AT 27.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2013 (BANz AT 25.06.2013 B6) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Brentuximab Vedotin**

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2016):

„ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Nummer 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 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der 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 bedeutender 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:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie AETHERA):<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC		Kontrollgruppe Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz <sup>c</sup>
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität<sup>d</sup></b>					
Gesamtpopulation	165	n. e. 34 (21)	164	n. e. [55,4; n. e.] 31 (19)	1,12 [0,69; 1,82] 0,66
≥ 2 Risikofaktoren	144	n. e. 29 (20)	136	n. e. [55,4; n. e.] 29 (21)	0,95 [0,56; 1,58] 0,83

<sup>1</sup> Daten aus der Studie AETHERA aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. November 2016 und des Amendments vom 15. Dezember 2016. Sofern nicht anders angegeben: Daten des Datenschnitts vom 14. Oktober 2015.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC			Kontrollgruppe Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		
<b>Morbidität</b>							
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (IRF-Bewertung)</b>							
Gesamtpopulation	165	42,9 [34,3; n. e.] 61 (37)		164	24,5 [11,5; n. e.] 76 (46)		0,58 [0,41; 0,81] 0,0014 18,4 Monate
≥ 2 Risikofaktoren	144	42,9 [34,8; n. e.] 52 (36)		136	12,3 [6,24; 43,99] 68 (50)		0,49 [0,34; 0,71] 0,0001 30,6 Monate
<b>Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)</b>							
Gesamtpopulation	165	n. e. 21 (13)		161 <sup>e</sup>	n. e. 20 (12)		0,89 [0,48; 1,65] 0,72
≥ 2 Risikofaktoren	144	n. e. 20 (14)		133 <sup>e</sup>	n. e. 20 (15)		0,79 [0,42; 1,47] 0,45
<b>Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)</b>							
Gesamtpopulation	165	n. e. 15 (9)		164	n. e. 25 (15)		0,56 [0,29; 1,05] 0,07
≥ 2 Risikofaktoren	144	n. e. 11 (8)		136	n. e. 23 (17)		0,41 [0,20; 0,85] 0,01
<b>EQ-5D-Visual Analogue Scale (mit Imputation fehlender Werte)<sup>f</sup></b>							
Studienbeginn (Gesamtpopulation)	165	139	77,6 [75,3; 80,0]	164	128	77,9 [75,6; 80,3]	-0,30 [-3,61; 3,01]; 0,86
Studienbeginn ≥ 2 Risikofaktoren	144	124	77,9 [75,4; 80,4]	136	105	78,6 [76,1; 81,1]	-0,73 [-4,29; 2,84]; 0,68
12 Monate (Gesamtpopulation)	165	158	77,7 [74,0; 81,3]	164	157	79,9 [76,3; 83,4]	-2,20 [-7,28; 2,89]; 0,40
12 Monate ≥ 2 Risikofaktoren	144	138	77,9 [74,1; 81,7]	136	129	78,1 [74,0; 82,3]	-0,25 [-5,82; 5,32]; 0,93
24 Monate (Gesamtpopulation)	165	154	74,6 [69,6; 79,6]	164	155	74,1 [69,3; 79,0]	0,48 [-6,46; 7,41]; 0,89



	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC			Kontrollgruppe Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n <sup>p</sup>	Mittelwert [95 %-KI]	N	n <sup>p</sup>	Mittelwert [95 %-KI]	Mean Difference [95 %-KI]; p-Wert
24 Monate ≥ 2 Risikofaktoren	144	135	74,6 [69,3; 79,9]	136	128	71,1 [65,5; 76,8]	3,52 [-4,19; 11,23]; 0,37

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC	Kontrollgruppe Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	N <sup>k</sup> (ITT) = 167 N <sup>k</sup> (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N <sup>k</sup> (ITT) = 160 N <sup>k</sup> (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

**Nebenwirkungen****Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Gesamtpopulation	163 (98)	142 (89)	
≥ 2 Risikofaktoren	143 (98)	115 (87)	

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Gesamtpopulation	41 (25)	20 (13)	1,96 [1,20; 3,20]; 0,007
≥ 2 Risikofaktoren	35 (24)	18 (14)	1,76 [1,05; 2,95]; 0,03

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)**

Gesamtpopulation	93 (56)	51 (32)	1,75 [1,34; 2,27]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	83 (57)	46 (35)	1,63 [1,24; 2,14]; 0,0003

**Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte**

Gesamtpopulation	54 (32)	10 (6)	5,17 [2,73; 9,80]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	44 (30)	7 (5)	5,68 [2,65; 12,18]; < 0,0001

**Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 %), UE von besonderem Interesse****Erkrankungen des Nervensystems**

Gesamtpopulation	116 (69)	48 (30)	2,32 [1,79; 2,99]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.

**Kopfschmerz**

Gesamtpopulation	19 (11)	13 (8)	
≥ 2 Risikofaktoren	15 (10)	11 (8)	



MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC  N <sup>I</sup> N <sup>K</sup> (ITT) = 167 N <sup>K</sup> (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	Kontrollgruppe Placebo + BSC  N <sup>I</sup> N <sup>K</sup> (ITT) = 160 N <sup>K</sup> (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Parästhesie</b>			
Gesamtpopulation	16 (10)	2 (1)	
≥ 2 Risikofaktoren	13 (9)	2 (2)	
<b>Jegliche periphere Neuropathie</b>			
Gesamtpopulation	112 (67)	31 (19)	3,46 [2,48; 4,83]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	140 (96)	26 (20)	4,87 [3,44; 6,88]; < 0,00001
<b>Periphere motorische Neuropathie</b>			
Gesamtpopulation	38 (23)	3 (2)	
≥ 2 Risikofaktoren	32 (22)	1 (< 1)	
<b>Periphere sensorische Neuropathie</b>			
Gesamtpopulation	94 (56)	25 (16)	
≥ 2 Risikofaktoren	80 (55)	18 (14)	
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>			
Gesamtpopulation	79 (47)	32 (20)	2,37 [1,67; 3,35]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Neutropenie</b>			
Gesamtpopulation	58 (35)	19 (12)	
≥ 2 Risikofaktoren	48 (33)	17 (13)	
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	91 (54)	50 (31)	1,74 [1,33; 2,28]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Bauchschmerz</b>			
Gesamtpopulation	23 (14)	5 (3)	
≥ 2 Risikofaktoren	20 (14)	4 (3)	
<b>Diarrhoe</b>			
Gesamtpopulation	33 (20)	16 (10)	
≥ 2 Risikofaktoren	28 (19)	10 (8)	
<b>Erbrechen</b>			
Gesamtpopulation	27 (16)	11 (7)	
≥ 2 Risikofaktoren	22 (15)	9 (7)	
<b>Obstipation</b>			
Gesamtpopulation	21 (13)	5 (3)	
≥ 2 Risikofaktoren	17 (12)	5 (4)	



MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC  N <sup>k</sup> (ITT) = 167 N <sup>k</sup> (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	Kontrollgruppe Placebo + BSC  N <sup>k</sup> (ITT) = 160 N <sup>k</sup> (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Übelkeit</b>			
Gesamtpopulation	36 (22)	12 (8)	
≥ 2 Risikofaktoren	29 (20)	9 (7)	
<b>Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	67 (40)	53 (33)	1,21 [0,91; 1,62]; 0,19
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>			
Gesamtpopulation	62 (37)	61 (38)	0,97 [0,74; 1,29]; 0,85
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Gesamtpopulation	80 (48)	66 (41)	1,16 [0,91; 1,48]; 0,23
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	100 (60)	80 (50)	1,20 [0,98; 1,46]; 0,08
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Gesamtpopulation	40 (24)	20 (13)	1,92 [1,17; 3,13]; 0,009
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>			
Gesamtpopulation	75 (45)	50 (31)	1,44 [1,08; 1,91]; 0,01
≥ 2 Risikofaktoren	k. A.	k. A.	k. A.

a Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox-Proportion-Hazard-Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

b Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

c Angaben von absoluten Differenzen nur bei signifikanten Unterschieden.

d Keine Angaben zur medianen Beobachtungszeit.

e Auswertungspopulation unterscheidet sich um N = 3 Patienten. Zwei Patienten im Placebo-Arm wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine B-Symptomatik auf und wurden deshalb nicht für die Analyse berücksichtigt. Zum Verbleib des übrigen Patienten werden keine Angaben gemacht.

f Eine Imputation der Werte nach LOCF wurde vorgenommen, wenn der Patient als lebend, und 0, wenn der Patient als tot verzeichnet wurde.



g Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16. August 2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.

h Hospitalisierungen, die sich überschneiden, wurden als Einzelereignis erfasst.

i p-Wert aus eigener Berechnung.

j Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Außerdem zogen zwei Patienten ihre Einverständniserklärung zurück.

k Safety-Population

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Independent Review Facility; ITT: Intention-to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RF: Risikofaktor; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation.

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

ca. 40 bis 60 Patienten

#### 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. November 2016):

[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 Hodgkin-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Bei Patienten mit nur gering erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko soll eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin besonders kritisch abgewogen werden.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximab Vedotin	187 992,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2017)

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 19. Januar 2017 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 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Brentuximab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet - Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko)  
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet - Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet - Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brentuximab Vedotin
- **Handelsname:** Adcetris®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hodgkin-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)  
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-253)

- **Modul 1 (521,5 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1623/2016-07-21\\_Modul1\\_Brentuximab%20Vedotin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1623/2016-07-21_Modul1_Brentuximab%20Vedotin.pdf))
- **Modul 2 (167,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1624/2016-07-21\\_Modul2\\_Brentuximab%20Vedotin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1624/2016-07-21_Modul2_Brentuximab%20Vedotin.pdf))
- **Modul 3 (1,4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1625/2016-07-21\\_Modul3C\\_Brentuximab%20Vedotin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1625/2016-07-21_Modul3C_Brentuximab%20Vedotin.pdf))
- **Modul 4 (2,5 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1626/2016-07-21\\_Modul4C\\_Brentuximab%20Vedotin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1626/2016-07-21_Modul4C_Brentuximab%20Vedotin.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (504,2 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1627/2016-08-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Brentuximab-Vedotin\\_nAWG\\_D-253.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1627/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vedotin_nAWG_D-253.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (111,7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1628/2016-08-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Brentuximab-Vedotin\\_nAWG\\_D-253.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1628/2016-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brentuximab-Vedotin_nAWG_D-253.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2016
- Mündliche Anhörung: 05.12.2016  
Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Brentuximab%20Vedotin%20-%202016-08-01-D-253>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2016-08-01-D-253*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.12.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.12.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Brentuximab Vedotin**

Stand: 29.11.2016

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	22.11.2016
Prof. Dr. Andreas Engert	17.11.2016
medac GmbH	21.11.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	22.11.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.11.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Takeda GmbH</b>						
Nicht, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rancea, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hahn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Knierim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>medac GmbH</b>						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS)</b>						
Kucka, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Braun, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Levin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH**

Datum	22. November 2016
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin/ADCETRIS®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.9/10	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die im Nutzendossier dargestellte Zielpopulation wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt bewertet: <i>„Die vom pU im Nutzendossier dargestellte Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren wird nicht separat berücksichtigt, da diese Teilpopulation lediglich eine enger gefasste Patientengruppe, nicht jedoch die gesamte Population des Anwendungsgebietes umfasst und der Nachweis einer Effektmodifikation dieser Risikofaktoren im Sinne einer Subgruppe nicht erbracht wurde.“</i></p> <p><u>Zu dieser Bewertung nimmt Takeda wie folgt Stellung:</u></p> <p>Im Dossier wurde bereits dargestellt, dass die Population mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren eine klinisch relevante Subgruppe ist. Da die klinische Argumentation durch den G-BA nicht als hinreichend betrachtet wird, um die genannte Subgruppe für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, präsentieren wir im Rahmen dieser Stellungnahme Nachweise einer Effektmodifikation dieser Risikofaktoren im Sinne einer Subgruppe.</p> <p>Die Interaktionstests zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Interaktion (<math>p = 0,081</math>). Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS, <math>p=0,020</math>), Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF, <math>p=0,001</math>), Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT,</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>p=0,003) und Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo, p=0,027) liegt sogar ein Beleg für eine Interaktion der im Dossier präsentierten Subgruppe der Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren vor (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5). Zusätzlich zu der klinischen Rationale wurde der Nachweis einer Effektmodifikation dieser Risikofaktoren hiermit erbracht. Eine Nichtbeachtung dieser Subgruppe der AETHERA-Studie für die Nutzenbewertung ist deshalb sachlich nicht gerechtfertigt.</p> <p><b>Tabelle 1: Interaktionstest Patienten mit 1 Risikofaktor vs. Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren</b></p> <table border="1" data-bbox="291 874 1205 1265"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>P-Wert</th> <th>Interaktionseffekt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>0,081</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben</td> <td>0,020</td> <td>Beleg</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Therapieversagen</td> <td>0,001</td> <td>Beleg</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung</td> <td>0,003</td> <td>Beleg</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation</td> <td>0,027</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Subgruppe der Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren soll für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens Berücksichtigung finden.</p>	Endpunkt	P-Wert	Interaktionseffekt	Gesamtüberleben	0,081	Hinweis	Progressionsfreies Überleben	0,020	Beleg	Zeit bis zum Therapieversagen	0,001	Beleg	Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung	0,003	Beleg	Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation	0,027	Beleg	<p>Das Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin ist zwar eingeschränkt auf Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko, jedoch ist als Anwendungsvoraussetzung nicht explizit formuliert, dass Brentuximab Vedotin nur für Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren indiziert ist. Allein aus dem Anwendungsgebiet ist die Anzahl der Risikofaktoren, um das Kriterium „erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko“ zu erfüllen, nicht ersichtlich.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Analysen für den Nachweis einer Effektmodifikation für das Merkmal „Anzahl</p>
Endpunkt	P-Wert	Interaktionseffekt																		
Gesamtüberleben	0,081	Hinweis																		
Progressionsfreies Überleben	0,020	Beleg																		
Zeit bis zum Therapieversagen	0,001	Beleg																		
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung	0,003	Beleg																		
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation	0,027	Beleg																		

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V ergibt sich für Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko durch Vorliegen von <math>\geq 2</math> Risikofaktoren ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> für Brentuximab Vedotin in der Konsolidierungstherapie.</p> <p>Im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V ergibt sich für Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko durch Vorliegen von einem Risikofaktor ein <b>nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b> für Brentuximab Vedotin in der Konsolidierungstherapie.</p>	<p>der Risikofaktoren“ eingereicht. Diese zeigten für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF), Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT), Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Für die vorliegende Bewertung wird deshalb sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation der Patienten mit mehr als einem Risikofaktor abgebildet und in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>Von einer getrennten Bewertung der zwei Patientenpopulationen wird jedoch abgesehen, da sich die Effektgröße in den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten nicht in dem Maße unterscheidet, dass das Ausmaß des Zusatznutzens unterschiedlich bewertet wird.</p>
S.18 Tab. 4	<p><b>Morbiditätsendpunkte</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA stuft in seiner vorläufigen Nutzenbewertung die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) und Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) als nicht relevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung von Takeda sowie wissenschaftlichen Fachkreisen, dass es sich hierbei um patientenrelevante Endpunkte handelt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zur Patientenrelevanz der Morbiditätsendpunkte nimmt Takeda wie folgt Stellung:</u></p> <p>Die vorläufige Nutzenbewertung des G-BA erweckt den Anschein, als ob der G-BA davon ausgeht, dass die Erfassung der Endpunkte durch den Prüfarzt nicht von der Erfassung durch das unabhängige Prüfungskomitee (IRF) unterschieden wurde. Die Ablehnung der Krankheitsprogression als patientenrelevanten Endpunkt wurde mit der Begründung getroffen, dass die Beurteilung des Progresses „vorwiegend mittels radiologischer Diagnostik“ erfolgte indem „fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums erfasst“ wurden. Weiterhin wird angemerkt: „die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten“.</p> <p>Um diesen Unterschied aufzuklären, und insbesondere um die Bedeutung der Prüfarztdiagnose im klinischen Alltag zu verdeutlichen, wird zunächst die Beurteilung der Progression durch das IRF dargestellt, um anschließend die Unterschiede der Beurteilung durch einen Prüfarzt darzulegen.</p> <p>Die klinische Erfassung der Progression, einschließlich Krankengeschichte und Ganzkörperuntersuchung erfolgte zu jedem Behandlungszyklus und anschließend in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24 bis zur Progression oder bis zum Studienende. Patienten hatten zusätzlich die Möglichkeit einen Prüfarzt im Falle von Beschwerden aufzusuchen. Die</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeiträume für die Durchführung der CT-Scans wurden an Kalendermonaten festgelegt und nicht mit bestimmten Therapiezyklen assoziiert, um sicherzustellen, dass die Krankheitsprogression zwischen beiden Therapiearmen einheitlich evaluiert werden konnte. CT-Scans wurden zusätzlich bei der letzten Therapievisite, sowie bei vermuteter Krankheitsprogression durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zusammengetragen und dem IRF zur finalen Beurteilung übermittelt.</p> <p>1. <u>Lymphombeurteilung durch das unabhängige Prüfkomitee</u></p> <p>Die verblindete Lymphombeurteilung (zur Bestimmung von PFS, TTP und TTTF) durch das IRF wurde mittels Bildgebung anhand der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma durchgeführt (1). Hierfür wurden an den festgesetzten Zeitpunkten CT-Scans von Brust, Bauch und Becken durchgeführt und bewertet. Lag ein Progressionsverdacht vor, wurden zusätzlich Biopsien entnommen und ebenfalls bewertet.</p> <p>2. <u>Lymphombeurteilung durch den Prüfarzt</u></p> <p>Die Lymphombeurteilung durch den Prüfarzt spiegelt die Diagnostik des Patienten im realen Behandlungsalltag wieder. Sie spielt dadurch für den Patienten eine wichtigere Rolle; daher wurde die Prüfarzt-Bewertung zusätzlich als Sensitivitätsanalyse ausgewertet und dargestellt. Wie erwartet unterschieden sich die Beurteilungen der Endpunkte zwischen IRF und Prüfarzt in beiden Therapiearmen, da der Prüfarzt durch den direkten Patientenkontakt und das Patientengespräch eine</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bessere und frühere Einschätzung zum Krankheitsverlauf abgeben und den Progress früher feststellen kann.</p> <p>Zusätzlich zur rein radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression, bestand die klinische Lymphom-Bewertung durch den Prüfarzt aus den zusätzlichen Aspekten:</p> <p>I. Vollständige klinische Anamnese erfasst eine ausführliche Beurteilung von:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Aktuellen Krankheitszeichen und Symptomen, inklusive B-Symptomatik</li><li>– Erfassung der Begleitmedikation</li></ul> <p>II. Körperliche Untersuchung, inklusive der Beurteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Haut, HEENT (Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals), Lymphknoten, Herz, Lunge, Abdomen, Rücken, Extremitäten und eine vollständige neurologische Anamnese.</li></ul> <p>Es muss nochmals erwähnt werden, dass das ausführliche Patientengespräch, sowie die intensive klinische Beurteilung des Patienten durch den Prüfarzt eine viel sensitivere Erfassung der Krankheitsprogression zulässt als dies für das IRF allein anhand der Ergebnisse bildgebender Verfahren möglich ist.</p> <p>Folgende patienten-relevante Endpunkte wurden durch den Prüfarzt anhand der klinischen Lymphom-Bewertung und mittels radiologischer</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bildgebung erhoben: progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen und Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation.</p> <p>Die Beurteilung der Morbiditätsendpunkte durch den Prüfarzt – nicht nur die Beurteilung durch das IRF – ist in der Gesamtschau für die optimale Therapie des Patienten in höchstem Maße entscheidungsrelevant und sollten vor dem Hintergrund der klinisch validen Operationalisierung auch als patientenrelevant bewertet werden und in die finale Nutzenbewertung Eingang finden.</p> <p>Im Einzelnen werden nachfolgend alle Morbiditätsendpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz dargestellt:</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA stuft das PFS nicht als relevant für die Nutzenbewertung ein und folgt somit nicht der Einschätzung von Takeda und den wissenschaftlichen Fachkreisen.</p> <p>Zur Patientenrelevanz des PFS bzw. bzgl. der Operationalisierung des Krankheitsprogresses nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p> <p>Jeder Progress reduziert die Prognose eines Patienten und indiziert eine weitere Therapie, wobei sich mit jeder neuen Therapielinie die</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen reduzieren. Durch das Hinauszögern des Progresses bleiben mögliche Therapieoptionen länger erhalten, die Prognose eines Patienten bleibt länger positiv. Beides ist offensichtlich unmittelbar relevant für den Patienten. Zusätzlich wird im Rahmen des PFS die Mortalität erfasst. In der Gesamtschau ist der aus Morbiditäts- und Mortalitätsaspekten zusammengesetzte Endpunkt PFS in jeder Hinsicht relevant für den Patienten. Eine Nichtbeachtung dieses Endpunktes widerspricht den offenkundigen Interessen des Patienten.</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsprogression im Rahmen des primären Endpunktes PFS, erfolgt doppelblind durch die Bewertung der Bildgebung, aber auch durch die Auswertung bei Progressionsverdacht durchgeführter Biopsien durch den Prüfarzt. Der Prüfarzt hat somit bereits während des Patientenkontaktes eine Progressionsvermutung und leitet die Biopsie-Entnahme ein.</p> <p>Die Tragweite der Beurteilung ist für den Patienten erheblich, denn mit positivem Ergebnis, wird ein Therapieversagen früher diagnostiziert und ein Therapiewechsel eingeleitet. Wie der GBA richtig feststellt ist der Therapiewechsel durchaus patientenrelevant (2).</p> <p>Dem Zusammenhang zwischen einem frühen Progress und Gesamtüberleben wurde in der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie AETHERA Rechnung getragen, indem jedem Patienten ab dem Zeitpunkt des Progresses die Möglichkeit gegeben wurde, mit Brentuximab Vedotin behandelt zu werden. Dieser roll-over der Placebopatienten in die Verumgruppe kann zu einer relevanten Verzerrung</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin führen und eine Aussage in Bezug auf OS erschweren (3).</p> <p>PFS spielt in der Festlegung der Therapiestandards eine bedeutende Rolle. So wurde beispielsweise die ASCT für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL auf Grundlage von PFS Ergebnissen aus einer Studie als Therapiestandard etabliert (4). Diese Studie wurde nach Einschluss von 40 Patienten abgebrochen da Patienten aufgrund der positiven Ergebnisse zu ereignisfreiem und progressionsfreiem Überleben die Randomisierung verweigerten und ASCT forderten. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und Ereignisraten zeigt die Studie keinen Unterschied im Gesamtüberleben (4).</p> <p>Viele der heute anerkannten Therapiestandards, wie zum Beispiel die soeben dargestellte ASCT, wurden aufgrund von progressionsfreien oder ereignisfreien Überlebens als Standard eingeführt. Es ist deshalb nicht erkennbar weshalb das PFS zwar als hinreichend evident erachtet wird um den Therapiestandard einer Erkrankung zu definieren, für die Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens jedoch nicht akzeptiert wird.</p> <p>Die vorliegende Studie war im Sinne der Patienten für den Endpunkt PFS geplant, da nur so für die untersuchte seltene Erkrankung vertretbare Studienlaufzeiten und umsetzbare Patientenzahlen zu realisieren waren. Wäre die Studie für OS als primärem Endpunkt geplant worden, wären sowohl die Rekrutierungszeit als auch die Rekrutierungszahl aufgrund der geringen Ereignisraten deutlich höher.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)</u></p> <p>Zur Patientenrelevanz der Zeit bis zur Tumorprogression, erfasst durch das IRF, nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p> <p>Jeder Progress reduziert die Prognose eines Patienten und indiziert eine weitere Therapie, wobei sich mit jeder neuen Therapielinie die Therapieoptionen reduzieren. Somit ist das Hinauszögern eines Progresses mit einem Erhalt der Prognose und zukünftiger Therapieoptionen identisch. Beides ist offensichtlich unmittelbar relevant für den Patienten, eine Nichtberücksichtigung dieses Endpunktes würde deshalb nicht den Interessen der betroffenen Patienten entsprechen.</p> <p><u>Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)</u></p> <p>Dieser Endpunkt wurde durch das IRF erfasst und umfasst alle Elemente eines möglichen Versagens der Therapie, indem er jeglichen Therapieabbruch gleich welcher Ursache sowie Tod erfasst. Dieser Endpunkt kann somit als generalisierter Endpunkt verstanden werden, der sowohl Mortalität, Morbidität als auch Sicherheit in einem Endpunkt abbildet. Sollte die Behandlung außer durch Progress oder Tod, auch durch Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder Entscheidung des Patienten beendet werden, so ist der Endpunkt im Sinne seiner Operationalisierung erreicht. Er bildet somit die Grundlage, den</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee als primärer Endpunkt gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma erhoben und ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, unabhängig von der Todesursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Zur Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung wurden insbesondere CT-Scans von Brust, Bauch und Becken herangezogen, wenn klinisch indiziert auch Biopsien. Somit wurde dieser Endpunkt nicht symptombezogen, sondern anhand radiografischer und laborparametrischer Befunde erfasst.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieerfolg hinsichtlich aller denkbaren Aspekte zu bewerten. Aus dieser Universalität ergibt sich unmittelbar die klinische Relevanz dieses Endpunktes für den Patienten.</p> <p><u>Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)</u></p> <p>Ein Therapiewechsel wird durch den G-BA grundsätzlich als patientenrelevant anerkannt (2). Der im Dossier dargestellte Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ ist deshalb patientenrelevant, da die Hinauszögerung des Beginns der nächsten Therapie gleichbedeutend mit einer Erhaltung der Prognose sowie nachfolgender Therapieoptionen ist. Die Anzahl an nachfolgenden Therapieoptionen reduziert sich sonst mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Die Prognose eines Patienten bleibt somit länger positiv.</p> <p>Es ist daher weder nachvollziehbar noch im Interesse des Patienten, dass dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft wurde.</p> <p>Patienten sind, wie in einer Patientenpräferenzstudie gezeigt werden konnte, bereit bei einer Therapieoption mit Aussicht auf Krankheitsfreiheit unerwünschte Nebenwirkungen für eine günstigere Prognose in Kauf zu nehmen (5). Die Studie von Turner et al. zeigt auch, dass für die befragten Patienten die Vermeidung eines Sekundärkarzinoms sowie die Vermeidung eines Rezidivs in Erstlinientherapie als Therapieziel an erster Stelle stehen. Demgegenüber niedriger wird die</p>	<p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte fast ausschließlich anhand morphologischer und bildgebender Merkmale ohne Erfassung von vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Die obigen Ausführungen gelten analog für die separate Betrachtung der Zeit bis zur Tumorprogression.</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ stellt nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und kann nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Die Auswirkungen weiterer Folgetherapien sollten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln. Diese Daten liegen jedoch nicht vor. Weiterhin hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die Operationalisierung und Relevanz des Endpunktes nicht hinreichend dargelegt. Da darüber hinaus im vorliegenden Fall in der Studie eine aktive Therapie (Brentuximab vedotin) gegenüber einer Nichtbehandlung verglichen wurde, sind aus dem Endpunkt keine Aussagen abzuleiten. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vermeidung von Langzeitschäden wie kardiovaskulären Ereignissen, chronischem Energieverlust, Unfruchtbarkeit und Depression priorisiert.</p> <p>Durchgeführte Post-hoc Analysen erfolgten auf Anforderung der EMA. Sie erfolgten somit weder selektiv noch datengetrieben und werden im Dossier aus Transparenzgründen gezeigt. Ungeachtet davon bestätigen auch diese Analysen das hervorragende Wirksamkeitsprofil von BV.</p> <p>Alle zeitbasierten Morbiditätsendpunkte zeigen konsistent einen Vorteil für Brentuximab Vedotin. Es ist somit belegt, dass eine Konsolidierung mit Brentuximab Vedotin nach einer autologen Stammzelltransplantation das Fortschreiten der Erkrankung deutlich verlangsamt. Durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin liegt eine Chance vor, das kurative Ziel der ASCT trotz schlechter Prognose zu erreichen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Tumorprogression, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung sollten für die Therapie von CD30+ Hodgkin Lymphom Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation vom G-BA im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V Berücksichtigung finden.</p>	<p>der nächsten Behandlung“ wird für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p>Im Vergleich dazu wird der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ als klinisch relevant berücksichtigt, da die allogene Stammzelltransplantation als mögliche kurative Therapieoption im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium für wenige Patienten in Frage kommt. Jedoch stellt die Stammzelltransplantation per se einen riskanten Eingriff für die Patienten dar, da das Risiko für das Auftreten schwerster Nebenwirkungen, die unmittelbar mit dieser Therapie verbunden sind, sehr hoch ist. Deswegen fällt eine Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation nur nach Auftreten eines Rezidivs.</p> <p>Die Aussagesicherheit des Ergebnisses zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ ist aufgrund verschiedener Aspekte limitiert. Der Endpunkt wurde im Rahmen des Nutzendossiers zu Brentuximab Vedotin post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation sowie die Relevanz der Therapie für die Studienpopulation werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben.</p> <p>Die Ausführungen zum Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 53	<p><b>Sicherheit</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zusammenfassend kommt der G-BA zu der Einschätzung, dass sich anhand der Studiendaten „ein erhöhtes Risiko für UE NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE durch Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo ableiten“ lässt. „Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, zählen vor allem periphere Neuropathien.“</p> <p><u>Stellungnahme Takeda:</u></p> <p>Das rezidierte Hodgkin Lymphom ist eine schwerwiegende Erkrankung, da Rezidive und refraktäre Erkrankung mit einer schlechten Prognose korrelieren (6-8). Das Vorliegen von <math>\geq 2</math> Risikofaktoren für einen Rückfall verschlechtert die Prognose der Patienten zusätzlich (3, 6). Für Hodgkin Patienten mit einem erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT lag bis zur Zulassung von Brentuximab Vedotin keine effektive Therapie zur Vermeidung eines Rückfalls vor. Aufgrund des fehlenden Behandlungsstandards in dieser Indikation wurde die Phase-III Studie AETHERA, in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden, im Vergleich zu Placebo durchgeführt. Dass Brentuximab Vedotin, eine</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hochwirksame Substanz, im Vergleich zu einem Scheinpräparat, welches keine wirkstoffassoziierten unerwünschten Ereignisse aufweist, eine höhere Rate von Toxizitäten aufweisen würde, war dabei bedacht und erwartet. Insgesamt ergibt sich aus den Studien der Phase-I und II sowie aus der hier relevanten Zulassungsstudie zu Brentuximab Vedotin jedoch ein positives Nutzen-Risiko-Profil, welches mit der Zulassung durch die Europäische Arzneimittel Agentur bestätigt wurde.</p> <p>Folgende Aspekte sind in diesem Zusammenhang nochmals zu unterstreichen.</p> <p>1. <u>Die beobachteten UEs und SUEs waren erwartet.</u></p> <p>Hämatologische Toxizitäten sind die bedeutendsten Nebenwirkungen bei nahezu allen Krebstherapien, insbesondere bei der Behandlung von malignen hämato-onkologischen Erkrankungen. In der hier relevanten AETHERA-Studie sowie in den weiteren Zulassungsstudien für Brentuximab Vedotin (9, 10) waren die hämatologischen Toxizitäten, zwar die häufigsten Nebenwirkungen aber trotz starker Vorbehandlung des Patientenkollektivs eher selten und im Allgemeinen durch Dosisreduktion und -verzögerung gut handhabbar.</p> <p>Die unerwünschten Wirkungen von Brentuximab Vedotin, welche in der AETHERA-Studie beobachtet wurden, waren bereits in der Phase-I und den Phase-II Studien in vergleichbarer Art und Häufigkeit aufgetreten (9, 10). Die aufgetretenen Nebenwirkungen unterscheiden sich nicht</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von den Nebenwirkungen durch andere toxische Therapien wie BEA-COPP während der Erstlinientherapie oder in der Zulassungsstudie (siehe Tabelle 3 im Anhang). Ein in dem Gebiet erfahrener Hämat-Onkologe, der die Behandlung lege artis durchführt, kann durch entsprechende Maßnahmen wie Dosisverzögerung oder –reduktion entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation mit diesen Nebenwirkungen gut umgehen.</p> <p>2. <u>Periphere Neuropathien (PN) sind als Nebenwirkung der Anti-Mikrotubuli Wirkstoffklasse bekannt</u></p> <p>Im Hinblick auf das Auftreten von PN unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, sind der Vergleich mit ähnlichen Substanzen, sowie die Langzeiterfahrungen bei diesen stark vorbehandelten Patienten sehr wichtig.</p> <p>Im Vergleich zu Vinca-Alkaloiden, welche routinemäßig in der Behandlung von Hodgkin- oder Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt werden, zeigt sich unter Brentuximab Vedotin ein milder Verlauf der PN, zudem tritt sie in verringertem Ausmaß auf und ist in den meisten Fällen reversibel. Sowohl der Zeitpunkt des Auftretens als auch der Schweregrad der Chemotherapie-induzierten PN werden durch die kumulative Dosis aller gegen die Mikrotubulstruktur gerichteten Therapien beeinflusst (11). Die in der AETHERA-Studie beobachteten Raten an PN verhielten sich im Hinblick auf ihre Langzeitentwicklung ähnlich wie in der Phase-</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>II Studie. Bei 66% der AETHERA Studienteilnehmer, die unter der Therapie eine PN entwickelt hatten, war diese zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups vollkommen verschwunden (Tabelle 2). Nur 3% der Studienteilnehmer wiesen zu diesem Zeitpunkt noch eine PN mit Grad <math>\leq 2</math> auf, die nicht mit einer Einschränkung von Alltagsaktivitäten einhergeht; Grad 3 PN wurden nicht dokumentiert. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten in der AETHERA Studie mehr Zyklen (Median: 15 vs. 9 Zyklen; (3, 10)) Brentuximab Vedotin als in der Phase-II Studie erhielten, sind die nur leicht erhöhten Raten im Brentuximab Arm der AETHERA-Studie als positives Ergebnis zu sehen.</p> <p><b>Tabelle 2: Rate peripherer Neuropathien bei Brentuximab Vedotin Behandlung</b></p> <table border="1" data-bbox="288 992 1205 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 992 555 1118">Rate Periphere Neuropathien (PN)</th> <th data-bbox="555 992 828 1118">SGN35-0003 (12)  N=102</th> <th data-bbox="828 992 1205 1118">SGN35-005 (<math>\geq 2</math> RF) (13)  N=146</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1118 555 1179">Patienten mit PN (%)</td> <td data-bbox="555 1118 828 1179">56 (55%)</td> <td data-bbox="828 1118 1205 1179">140 (96%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1179 555 1248">PN Langzeitentwicklung %</td> <td data-bbox="555 1179 828 1248">n=56</td> <td data-bbox="828 1179 1205 1248">n=96</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1248 555 1310">Komplettes Auflösen</td> <td data-bbox="555 1248 828 1310">73%</td> <td data-bbox="828 1248 1205 1310">66%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1310 555 1369">Verbesserung</td> <td data-bbox="555 1310 828 1369">14%</td> <td data-bbox="828 1310 1205 1369">20%</td> </tr> </tbody> </table>	Rate Periphere Neuropathien (PN)	SGN35-0003 (12)  N=102	SGN35-005 ( $\geq 2$ RF) (13)  N=146	Patienten mit PN (%)	56 (55%)	140 (96%)	PN Langzeitentwicklung %	n=56	n=96	Komplettes Auflösen	73%	66%	Verbesserung	14%	20%	
Rate Periphere Neuropathien (PN)	SGN35-0003 (12)  N=102	SGN35-005 ( $\geq 2$ RF) (13)  N=146															
Patienten mit PN (%)	56 (55%)	140 (96%)															
PN Langzeitentwicklung %	n=56	n=96															
Komplettes Auflösen	73%	66%															
Verbesserung	14%	20%															

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="293 528 1205 660"> <tr> <td data-bbox="293 528 555 592">Bestehen PN Gr ≤2 beim Letzten Follow-up, n (%)</td> <td data-bbox="555 528 831 592">27%</td> <td data-bbox="831 528 1205 592">30%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 592 555 660">Grade ≥ 3 PN at last follow-up</td> <td data-bbox="555 592 831 660">0%</td> <td data-bbox="831 592 1205 660">3%</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 730 1205 963">Schließlich ist noch einmal zu betonen, dass sämtliche bisher mit Brentuximab Vedotin durchgeführten klinischen Studien inklusive der beiden Phase-II Zulassungsstudien ein günstiges Nutzen-Risiko Profil für Brentuximab Vedotin bei stark vorbehandelten Patienten zeigen. Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT haben durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Chance, das kurative Ziel der ASCT trotz schlechter Prognose zu erreichen.</p> <p data-bbox="293 1034 698 1114"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderungen erforderlich.</p>	Bestehen PN Gr ≤2 beim Letzten Follow-up, n (%)	27%	30%	Grade ≥ 3 PN at last follow-up	0%	3%	<p data-bbox="1218 1177 2096 1283">Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Bestehen PN Gr ≤2 beim Letzten Follow-up, n (%)	27%	30%						
Grade ≥ 3 PN at last follow-up	0%	3%						

## Anhang

Millennium Pharmaceuticals, Inc.  
Protocol No.: SGN35-0005

Page 1 of 1

Table 14.4.16.1  
Cox Regression Analysis of Overall Survival  
Intent-to-Treat Population

Factor / Covariate	Parameter Estimate (SE)	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Treatment (BV vs. Placebo) without covariates (N=329)	0.110 (0.249)	1.117*	(0.686, 1.818)	0.637
Treatment (BV vs. Placebo) Adjusted for other covariates (N=329)	1.458 (0.837)	4.296	(0.832, 22.177)	0.082
NRisk (>= 2 vs = 1)	1.291 (0.732)	3.635	(0.866, 15.264)	0.078
Treatment * NRisk	-1.531 (0.878)	0.216	(0.039, 1.208)	0.081

\* Hazard ratio for treatment is estimated based on Cox proportional Hazard model stratified by two stratification factors: Best response to Salvage Therapy pre-ASCT and HL status at randomization.  
P-values from the Cox proportional hazard model.  
The hazard ratio is the ratio of the hazards functions that correspond to a change of one unit of the given variable and conditional on fixed values of all other variables.  
A hazard ratio less than 1 for treatment indicates better prevention of death in SGN35 arm as compared to placebo.

bio\statistics\SGN-035\35-05\CSR\_Addendum2\German\_Dossier\Tables\T14.4.16.1-Cox\_OS\_NRiskFactors 08NOV2016 09:05

Abbildung 1: Test auf Effektmodifikation für  $\geq 2$  Risikofaktoren versus 1 Risikofaktor im Sinne einer Subgruppe für OS

Table 14.4.16.2  
Cox Regression Analysis of Time to Progression or Death per IRF  
Intent-to-Treat Population

Factor / Covariate	Parameter Estimate (SE)	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Treatment (BV vs. Placebo) without covariates (N=329)	-0.552 (0.174)	0.576*	(0.409, 0.811)	0.002
Treatment (BV vs. Placebo) Adjusted for other covariates (N=329)	0.505 (0.488)	1.657	(0.637, 4.310)	0.300
NRisk ( $\geq 2$ vs = 1)	0.981 (0.375)	2.668	(1.279, 5.565)	0.009
Treatment * NRisk	-1.211 (0.522)	0.298	(0.107, 0.829)	0.020

\* Hazard ratio for treatment is estimated based on Cox proportional Hazard model stratified by two stratification factors: Best response to Salvage Therapy pre-ASCT and HL status at randomization.  
P-values from the Cox proportional hazard model.  
The hazard ratio is the ratio of the hazards functions that correspond to a change of one unit of the given variable and conditional on fixed values of all other variables.  
A hazard ratio less than 1 for treatment indicates better prevention of death in SGN35 arm as compared to placebo.

\biostatistics\SGN-035\35-05\CSR\_Addendum2\German\_Dossier\Tables\T14.4.16.2-Cox\_PFS\_Per\_IRF\_NRisk\Factors

08NOV2016 09:07

Abbildung 2: Test auf Effektmodifikation für  $\geq 2$  Risikofaktoren versus 1 Risikofaktor im Sinne einer Subgruppe für PFS

Table 14.4.16.5  
Cox Regression Analysis of Time from Randomization to Treatment Failure or Death per IRF  
Intent-to-Treat Population

Factor / Covariate	Parameter Estimate (SE)	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Treatment (BV vs. Placebo) without covariates (N=329)	-0.160 (0.140)	0.852*	(0.648, 1.121)	0.253
Treatment (BV vs. Placebo) Adjusted for other covariates (N=329)	1.036 (0.400)	2.818	(1.287, 6.169)	0.010
NRisk ( $\geq 2$ vs = 1)	1.051 (0.334)	2.860	(1.488, 5.499)	0.002
Treatment * NRisk	-1.379 (0.427)	0.252	(0.109, 0.581)	0.001

\* Hazard ratio for treatment is estimated based on Cox proportional Hazard model stratified by two stratification factors: Best response to Salvage Therapy pre-ASCT and HL status at randomization.  
P-values from the Cox proportional hazard model.  
The hazard ratio is the ratio of the hazards functions that correspond to a change of one unit of the given variable and conditional on fixed values of all other variables.  
A hazard ratio less than 1 for treatment indicates better prevention of death in SGN35 arm as compared to placebo.

Abbildung 3: Test auf Effektmodifikation für  $\geq 2$  Risikofaktoren versus 1 Risikofaktor im Sinne einer Subgruppe für TTTF

Table 14.4.16.7  
Cox Regression Analysis of Time from Randomization to Next Treatment  
Intent-to-Treat Population

Factor / Covariate	Parameter Estimate (SE)	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Treatment (BV vs. Placebo) without covariates (N=329)	-0.817 (0.176)	0.442*	(0.313, 0.624)	<0.001
Treatment (BV vs. Placebo) Adjusted for other covariates (N=329)	0.591 (0.518)	1.805	(0.654, 4.982)	0.254
NRisk ( $\geq 2$ vs = 1)	1.320 (0.395)	3.742	(1.726, 8.113)	<0.001
Treatment * NRisk	-1.612 (0.551)	0.200	(0.068, 0.588)	0.003

\* Hazard ratio for treatment is estimated based on Cox proportional Hazard model stratified by two stratification factors: Best response to Salvage Therapy pre-ASCT and HL status at randomization.  
P-values from the Cox proportional hazard model.  
The hazard ratio is the ratio of the hazards functions that correspond to a change of one unit of the given variable and conditional on fixed values of all other variables.  
A hazard ratio less than 1 for treatment indicates better prevention of death in SGN35 arm as compared to placebo.

\\bios\statistics\SGN-035\35-05\CSR\_Addendum2\German\_Dossier\Tables\T14.4.16.7-Cox\_TmToNextTtt\_NRiskFactors 08NOV2016 09:31

Abbildung 4: Test auf Effektmodifikation für  $\geq 2$  Risikofaktoren versus 1 Risikofaktor im Sinne einer Subgruppe für TTNT

Table 14.4.16.4  
Cox Regression Analysis of Time from Randomization to Allogeneic Therapy  
Intent-to-Treat Population

Factor / Covariate	Parameter Estimate (SE)	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Treatment (BV vs. Placebo) without covariates (N=329)	-0.389 (0.327)	0.555*	(0.292, 1.034)	0.072
Treatment (BV vs. Placebo) Adjusted for other covariates (N=329)	1.203 (0.867)	3.331	(0.609, 18.213)	0.165
NRisk (≥ 2 vs = 1)	1.081 (0.738)	2.949	(0.693, 12.516)	0.143
Treatment*NRisk	-2.086 (0.941)	0.124	(0.020, 0.786)	0.027

\* Hazard ratio for treatment is estimated based on Cox proportional Hazard model stratified by two stratification factors: Best response to Salvage Therapy pre-ASCT and HL status at randomization.  
P-values from the Cox proportional hazard model.  
The hazard ratio is the ratio of the hazards functions that correspond to a change of one unit of the given variable and conditional on fixed values of all other variables.  
A hazard ratio less than 1 for treatment indicates better prevention of death in SGN35 arm as compared to placebo.

Abbildung 5: Test auf Effektmodifikation für ≥ 2 Risikofaktoren versus 1 Risikofaktor im Sinne einer Subgruppe für TTAllo

**Tabelle 3: Nebenwirkungen von BEACOPP und Brentuximab Vedotin**

Nebenwirkungen	Escalated BEACOPP (14)			Brentuximab Vedotin (SG035-0003) (14)			Brentuximab Vedotin (SGN35-005/AETHERA)*					
	Erstlinientherapie (FL-HL)			Stark vorbehandeltes Patientenkollektiv (r/r-HL)			Stark vorbehandeltes Patientenkollektiv (ITT-Population) (15)			Stark vorbehandeltes Patientenkollektiv ( $\geq 2$ Risikofaktoren) (13)		
	N Pat.	N Ereignisse	%	N Pat.	N Ereignisse	%	N Pat.	N Ereignisse	%	N Pat.	N Ereignisse	%
<b>Anämie</b>	1369	396	28,9	102	9	9	167	<17	<10%	146	<15	<10
<b>Leukopenie/ Neutropenie</b>	1369	1148	83,9	102	22	22	167	58	35%	146	48	33
<b>Thrombozytopenie</b>	1369	525	38,5	102	8	8	167	<17	<10%	146	<15	<10

\*Ergebnisse separat aufgeführt, falls ein Ereignis bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten ist.

## Literaturverzeichnis

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. 2016.
3. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
4. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-4.
5. Turner S, Maher E, Young T, Young J, Hudson GV. What are the information priorities for cancer patients involved in treatment decisions? An experienced surrogate study in Hodgkin's disease. *British Journal of Cancer*. 1996;73(2):222.
6. Arai S, Fanale M, DeVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(11):2531-3.
7. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(10):1065-72.
8. von Tresckow B, Muller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Boll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin Lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(8):1922-4.
9. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(18):2190-6.
10. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-9.
11. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(10):1633-42.
12. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016:blood-2016-02-699850.
13. Takeda GmbH. Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) - Modul 4 C - Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT. 2016.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximabvedotin. 2013.

15. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Report SGN35-005 (AETHERA). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); Study Report Date: 08-Dec-2014. 2014 SGN35-005.

## 5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Andreas Engert

Datum	17. November 2016
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	Prof. Dr. Andreas Engert

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Engert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Einführung kombinierter Chemo-/Strahlentherapien hat die Prognose von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom (HL) erheblich verbessert, so dass eine Langzeitumorkontrolle von etwa 70-80% und ein Gesamtüberleben von etwa 80-90% erreicht werden können<sup>1-3</sup>. Allerdings ist die Prognose von Patienten im Rezidiv unbefriedigend und weniger als 50% der betroffenen Patienten überleben langfristig<sup>4,5</sup>. Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation ist die Behandlung der Wahl für die meisten dieser Patienten. Für diejenigen, die nach der HDCT erneut rezidivieren, ist die Prognose allerdings äußerst ungünstig, da 90% der Betroffenen erneut rezidivieren und die mittlere Prognose nur noch 1,3 Jahre beträgt<sup>6</sup>. Aufgrund der schlechten Prognose dieses Patientenkollektivs besteht hier eine klare Indikation für neue Therapieansätze.</p> <p>In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III AETHERA Studie wurden HL-Patienten im Rezidiv nach HDCT zwischen einer Behandlung mit max. 16 Zyklen Brentuximab Vedotin oder Placebo behandelt. Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Drug-Konjugat, das gezielt an das CD30-Antigen bindet. CD30 ist auf den Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen in großen Mengen überexprimiert. Brentuximab Vedotin zeigte in der initialen Phase- I sowie in der nachfolgenden Phase-II Studie mit insgesamt 102 rezidivierten oder refraktären Hodgkin Lymphom-Patienten ein Ansprechen bei insgesamt 75% der behandelten Patienten, darunter 34% komplette Remissionen. Das Medikament war darüber hinaus sehr gut vertragen worden.</p> <p>Im Hinblick auf die schlechte Prognose von HL-Patienten im Rezidiv bestand eine eindeutige Notwendigkeit, dieses Therapiesegment zu verbessern. In der prospektiv-randomisierten Phase III-AETHERA-Studie</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte fast ausschließlich anhand morphologischer und bildgebender Merkmale ohne Erfassung von vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Engert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden insgesamt 329 rezidierte oder refraktäre Patienten mit einem klassischen HL randomisiert. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung mit einer Hazard Ratio von 0,57; das 95% Konfidenzintervall (KI) betrug 0,40 – 0,81 und belegte so einen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin. Das mittlere progressionsfreie Überleben in der Verumgruppe betrug zwar 41,9 Monate (30,4 – 42,9) im Vergleich zu 24,1 Monaten in der Placebogruppe (11). Die häufigsten Nebenwirkungen in der Verumgruppe waren eine periphere sensorische Neutropathie (56% der Verumgruppe vs 16% in der Placebogruppe), Neutropenie (35% vs 12%) und periphere Motoneuropathie (23% vs 2%). Aufgrund der extrem schlechten Prognose dieser Patienten war ein Crossover rezidivierter oder progredienter Patienten im Placeboarm vorgesehen. Dieses wurde von nahezu allen betroffenen Patienten wahrgenommen und war wahrscheinlich der wichtigste Grund dafür, dass es keinen Unterschied im Gesamtüberleben gab. Das Gesamtüberleben war einer der sekundären Endpunkte dieser prospektiv-randomisierten Studie.</p> <p>In den nachfolgenden Subgruppenanalysen für Patienten mit einem, zwei oder drei bis fünf Risikofaktoren zeigte sich für Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren ein eindeutiger Vorteil für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin. Für diejenigen Patienten, die lediglich einen Risikofaktor aufwiesen, konnte dieser Vorteil nicht gezeigt werden, so dass sich aus Sicht der meisten Experten die Indikationsstellung auf Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren beschränken sollte.</p> <p>Mit diesen Einschränkungen empfehle ich die Zulassung für Brentuximab Vedotin für rezidierte HL-Patienten und hohem Risiko nach HDCT und autologer Stammzelltransplantation.</p>	<p>genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der hohen Cross-Over-Rate ist das Ergebnis zum Gesamtüberleben potentiell hoch verzerrt und nicht valide interpretierbar.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin ist zwar eingeschränkt auf Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko, jedoch ist als Anwendungsvoraussetzung nicht explizit formuliert, dass Brentuximab Vedotin nur für Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren indiziert ist. Allein aus dem Anwendungsgebiet ist die Anzahl der Risikofaktoren, um das Kriterium „erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko“ zu erfüllen, nicht ersichtlich.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation der Patienten mit mehr als einem Risikofaktor abgebildet und in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>Von einer getrennten Bewertung der zwei Patientenpopulationen wird jedoch abgesehen, da sich die Effektgröße in den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten nicht in dem Maße unterscheidet, dass das Ausmaß des Zusatznutzens unterschiedlich bewertet wird.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Bonadonna G, Santoro A. ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev.* 1982;9(1):21-35.
2. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-95.
3. Sjöberg J, Halthur C, Kristinsson SY, et al. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. *Blood.* 2012;119(4):990-6
4. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):467-75.
5. Goodman KA, Riedel E, Serrano V, et al. Long-term effects of high-dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5240-7.

### 5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 07.November 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Brentuximabvedotin/Adcetris®>>2016-08-01-D-253
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AETHERA Studie liefert beeindruckende Ergebnisse. Das mediane PFS war im Verum – Arm um 18,8 Monate verlängert, Das Risiko eines PFS Ereignisses verringerte sich um 43%.</p> <p>In der bisherigen Lesart des G-BA wurde das PFS als Surrogat-parameter klassifiziert, der nicht als valide für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V angesehen wird.</p> <p>Das sekundäre Studienziel der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den zwei Behandlungsarmen liegen noch keine auswertbaren Daten vor (Weiterhin lässt die frühzeitige Analyse des OS, zum Zeitpunkt der erreichten PFS-Events, noch keine Rückschlüsse auf den Effekt für das Gesamtüberleben zu, da die überlebensbezogenen Ereigniszahlen noch sehr gering sind) [1]</p> <p>Welche weiteren Möglichkeiten hat der G-BA in der Bewertung der Höhe von Brentuximab Vedotin Zusatznutzens? So genannte Surrogatparameter wurden in der Vergangenheit in der Frühen Nutzenbewertung</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte fast ausschließlich anhand morphologischer und bildgebender Merkmale ohne Erfassung von vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

[1] Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 C Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)  
Stand: 21.07.2016

[2] *Moskowitz et al.* 2015. The Lancet Volume 385, No. 9980, p1853–1862, 9 May 2015: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (1)

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Datum	21.11.2016
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet - Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko; 2016-08-01-D-253)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit 24.06.2016 ist Brentuximab Vedotin (Adcetris®) bei Hodgkin-Lymphom (HL) auch zur „Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT“ zugelassen.(Takeda, 6.2016 [5]) Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.11.2016 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; Therapiekosten und Patientenzahlen) und des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA; Nutzenbewertung). Es handelt sich um ein Verfahren nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO der Bewertung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).</p> <p>Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Brentuximab Vedotin Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) hat im Oktober 2016 im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses eine positive Opinion zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin erhalten.(European Medicines Agency (EMA), 10.2016 [3]) Insofern betrifft die Zulassungserweiterung und das Verfahren der Dossierbewertung von Brentuximab Vedotin direkt Bristol-Myers Squibb.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf folgende Punkte der Dossier-Bewertung im Detail eingegangen:</p>	

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li>1) Nutzenbewertung des G-BA: Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) bzw. Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation</li><li>2) Nutzenbewertung des G-BA: Endpunkt B-Symptomatik</li><li>3) Bewertung des IQWiG: Ableitung der Patientenzahlen</li><li>4) Bewertung des IQWiG: Ableitung der Therapiekosten</li></ol>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 18 und S.19/20 und S. 26/27	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA schließt den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgeschlagenen Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)“ nicht ein. Dies wird auf S. 19/20 damit begründet, dass es sich um einen kombinierten Endpunkt handelt, der patientenrelevante Endpunkte („Beginn einer nachfolgenden autologen oder allogenen Stammzelltransplantation; Tod aufgrund jeglicher Ursache“) und nicht patientenrelevante Endpunkte wie Krankheitsprogression, Toxizität usw. kombiniert.</p> <p>Demgegenüber wird der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation (TTAllo)“ als patientenrelevant eingeschlossen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt in Modul 3C detailliert den Therapiealgorithmus (siehe Modul 3C, S. 23 Abbildung 4) und insbesondere die Therapieoptionen nach nicht erfolgreicher autologer Stammzelltransplantation (ASCT) dar (S. 31 von Modul 3C). Basierend auf der deutschen S3 Leitlinie wird zudem festgestellt, dass eine erneute ASCT nur nach langer Remission nach der ersten ASCT sinnvoll ist und ansonsten eine allogene Stammzelltransplantation bei transplantierbaren Patienten in Frage kommt. Weiterhin kommen</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>palliative Mono- und Kombinationstherapien, Radiotherapie oder best supportive Care (BSC) in Frage. Diese Therapieoptionen sind auf der Basis der aktuellen deutschen S3 Leitlinie nachvollziehbar (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien, 2.2016 [2]). Während alle drei Optionen, nämlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allogene Stammzelltransplantation,</li> <li>- ASCT und</li> <li>- weitere palliative Optionen wie Chemotherapie, Radiotherapie oder BSC</li> </ul> <p>grundsätzlich in Frage kommen, so muss für die erneute ASCT darauf hingewiesen werden, dass diese nur bei Patienten als sinnvoll gesehen wird, bei denen eine erste ASCT zu einer ausreichend langen Remission -d.h. &gt;12 Monate- geführt hat (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien, 2.2016 [2]). Für nicht für eine Stammzelltransplantation geeignete Patienten kommen weitere, palliative, Optionen in Frage.</p> <p>Für die in der Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Endpunkte bedeutet das, dass der vom G-BA als patientenrelevant anerkannte Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation“ nur einen Teil der relevanten Therapieoptionen abdeckt. Entsprechend müsste <b>der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation“ entweder mit den palliativen</b></p>	<p>Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ stellt nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und kann nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Die Auswirkungen weiterer Folgetherapien sollten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln. Diese Daten liegen jedoch nicht vor. Weiterhin hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Therapieoptionen wie Chemotherapie, Radiotherapie oder BSC ergänzt werden, oder ein solcher Endpunkt zusätzlich betrachtet werden. Ein solcher Endpunkt „Zeit bis zur nächsten Therapie“ sollte alle relevanten Nachfolgetherapien betrachten, nicht ausschließlich die allogene Stammzelltransplantation beinhalten. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ eine solche Operationalisierung im Dossier dargestellt.</b></p> <p>Weiterhin stellt sich die Frage, ob die Begründung des G-BA für die Patientenrelevanz einer allogenen SCT „ein Therapiewechsel kann für einen Patienten insgesamt als einschneidend und relevant betrachtet werden.“ (G-BA, S. 26) eine ausreichend spezifische Begründung darstellt. Zwar stimmt BMS der Patientenrelevanz einer allogenen SCT zu, diese liegt vor allem im Nebenwirkungsprofil begründet. So beträgt die transplantationsassoziierte Mortalität nach einer allogenen SCT in den ersten 100 Tagen rund 15%. (Anderlini et al., 2016 [1]) In der bisher größten Analyse zur allogenen Transplantation bei Hodgkin Lymphom der European Bone Marrow Transplantation Working Party, zeigte sich eine transplantationsassoziierte Mortalität im ersten Jahr von 23-46% und ein progressionsfreies Überleben im ersten Jahr von nur rund 30%. (Sureda et al., 2008 [4]) <b>Entsprechend sollte die Begründung der Patientenrelevanz der allogenen SCT vom G-BA präzisiert werden und deren Patientenrelevanz beispielsweise anhand von Mortalität und Sicherheitsendpunkten erfolgen.</b></p>	<p>Operationalisierung und Relevanz des Endpunktes nicht hinreichend dargelegt. Da darüber hinaus im vorliegenden Fall in der Studie eine aktive Therapie (Brentuximab vedotin) gegenüber einer Nichtbehandlung verglichen wurde, sind aus dem Endpunkt keine Aussagen abzuleiten. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ wird für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p>Im Vergleich dazu wird der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ als klinisch relevant berücksichtigt, da die allogene Stammzelltransplantation als mögliche kurative Therapieoption im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium für wenige Patienten in Frage kommt. Jedoch stellt die Stammzelltransplantation per se einen riskanten Eingriff für die Patienten dar, da das Risiko für das Auftreten schwerster Nebenwirkungen, die unmittelbar mit dieser Therapie verbunden sind, sehr hoch ist. Deswegen fällt eine Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation nur nach Auftreten eines Rezidives.</p> <p>Die Aussagesicherheit des Ergebnisses zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ ist aufgrund verschiedener Aspekte limitiert. Der Endpunkt wurde im Rahmen des Nutzendossiers zu Brentuximab Vedotin post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation sowie die Relevanz der</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapie für die Studienpopulation werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben.
G-BA S. 25/26	Anmerkung:  Der G-BA schließt den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgeschlagenen Endpunkt „Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)“ als patientenrelevant in die Nutzenbewertung ein. Dies wird auf S. 26 damit begründet, dass „Insgesamt sind für Patienten spürbare Symptome als relevant für die Beschreibung des Gesundheitszustandes oder der erlebten Therapieeffekte einzuschätzen. Der Endpunkt wird für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant angesehen und entsprechend dargestellt.“ Weiterhin werden vom G-BA auf die Cotswold-modifizierte Stadieneinteilung nach Ann-Arbor und die Einschränkung des Patienten durch B-Symptome verwiesen. In der Operationalisierung wird die übliche klinische Operationalisierung der B-Symptomatik anhand von 3 Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (&gt; 38 °C Körpertemperatur)</li> <li>• Nachtschweiß</li> <li>• Gewichtsverlust (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten)</li> </ul> vorgenommen.	Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (unerklärliches Fieber (> 38 °C), massiver Nachtschweiß mit erforderlichem Wäschewechsel, ungewollter Gewichtsverlust von mehr

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BMS stimmt dem Einschluss der B-Symptomatik als patientenrelevante Symptomatik, besonders beim Hodgkin-Lymphom ausdrücklich zu. Die vom G-BA zitierte Operationalisierung deckt sich mit der klinisch üblichen Einteilung und der Darstellung der DGHO in ihrer Hodgkin-Lymphom Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien, 2.2016 [2]). Das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von B-Symptomatik, im aktuellen Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten von B-Symptomatik, ist patientenrelevant. <b>Es ergibt sich keine vorgeschlagene Änderung an der bestehenden Bewertung.</b></p>	<p>als 10 % Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten) wurde bis zum Datenschnitt 14.Oktober 2015 in beiden Studienarmen und in beiden Patientenpopulationen nicht erreicht. Mit 13 % Patienten im Brentuximab-Vedotin - Arm und 12 % Patienten im Vergleichsarm, die von B-Symptomen betroffen waren, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtpopulation vor (HR = 0,89; 95%-KI [0,48; 1,65]; p = 0,72). Gleiches zeigt sich für die Patientengruppe mit ≥ 2 Risikofaktoren (HR = 0,79 [0,42; 1,47] p = 0,45). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können aufgrund einer möglichen Entblindung bei Krankheitsprogression und einer informativen Zensurierung bei Therapiewechsel bzw. Beginn einer Folgetherapie verzerrt sein und deshalb nicht valide interpretiert werden.</p>
IQWiG S. 5/6	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt zur Herleitung der Zielpopulation an, dass „im Jahr 2015 175 ASCT bei Morbus Hodgkin durchgeführt wurden. Somit ist davon auszugehen, dass dieser Wert für das Jahr 2016 eher im oberen Bereich der vom pU angesetzten Spannweite (123 bis 180) liegt“. Weiterhin wird die Unsicherheit – aber Plausibilität – des Patientenanteils mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko ausgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMS stimmt der Darstellung des IQWiG zur Bewertung der Herleitung der Zielpopulation bezüglich der o.g. Punkte ausdrücklich zu. Basierend auf den aktuellsten verfügbaren Daten des Jahres 2015 ist von 175 ASCT bei Morbus Hodgkin auszugehen. Wie vom IQWiG festgestellt, besteht eine Unsicherheit des Patientenanteils mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko: diese liegt vor allem darin begründet, dass –wie vom pharmazeutischen Unternehmer im Detail im Modul 3C ausgeführt – nicht völlig klar ist, welche Risikofaktoren relevant sind bzw. welchen Beitrag liefern. Wie vom pharmazeutischen Unternehmer umgesetzt ist eine Quantifizierung in Anlehnung an die klinische Zulassungsstudie (hier AETHERA) am ehesten sinnvoll, um diese Unsicherheit abzubilden. <b>BMS geht daher davon aus, dass -wie auch vom IQWiG festgestellt- die resultierenden Patientenzahl trotz der unvermeidlichen Unsicherheit plausibel ist.</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>IQWiG S. 7 und S. 10</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG stellt zu Ableitung der Therapiekosten fest, dass die Kosten für Pauschalen der Onkologievereinbarung zu berücksichtigen sind und dass die „Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe“ zu berücksichtigen sind. Weiterhin wird vom IQWiG festgestellt, dass „die Kosten der Überprüfung der Leberfunktion“ zu berücksichtigen sind.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BMS stimmt dem IQWiG zu, dass die Pauschalen der Onkologievereinbarung zu berücksichtigen sind. Allerdings betrifft dies vor allem die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Hingegen sind zusätzliche notwendige Kosten wie Infusionskosten oder Laboruntersuchungen zwar grundsätzlich relevant, diese treffen aber für nahezu alle Therapieoptionen in der relevanten Indikation zu. Eine regelmäßige Laborüberprüfung muss unabhängig von der durchzuführenden Therapie im Rahmen der Verlaufskontrolle der Erkrankung erfolgen: „Eine körperliche Untersuchung, die Bestimmung von Laborwerten und CT-Untersuchungen sind hierbei obligat“. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien, 2.2016 [2]) Auch in der Nachsorge sind Laborwertbestimmungen obligat. (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien, 2.2016 [2]) <b>Damit sind zumindest die Kosten für Laboruntersuchungen nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei den Medikamentenkosten zu berücksichtigen. Hingegen sind die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe zu berücksichtigen, wie vom IQWiG festgestellt.</b></p>	<p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt</p> <p>Für Brentuximab Vedotin wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] ANDERLINI, P., SALIBA, R. M., LEDESMA, C., PLAIR, T., ALOUSI, A. M., HOSING, C. M., KHOURI, I. F., NIETO, Y., POPAT, U. R., SHPALL, E. J., FANALE, M. A., HAGEMEISTER, F. B., OKI, Y., NEELAPU, S., ROMAGUERA, J. E., YOUNES, A. & CHAMPLIN, R. E. 2016. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1333-7.
- [2] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE (DGHO) ONKOPEDIA LEITLINIEN. 2.2016. *Hodgkin-Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.*[Aufgerufen am: 21.10.2016.] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphome/@@view/html/index.html>.
- [3] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 10.2016. *Summary of opinion (post authorisation) Opdivo Nivolumab.*[Aufgerufen am: 04.11.2016.] URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003985/WC500214219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500214219.pdf).
- [4] SUREDA, A., ROBINSON, S., CANALS, C., CARELLA, A. M., BOOGAERTS, M. A., CABALLERO, D., HUNTER, A. E., KANZ, L., SLAVIN, S., CORNELISSEN, J. J., GRAMATZKI, M., NIEDERWIESER, D., RUSSELL, N. H. & SCHMITZ, N. 2008. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 26, 455-62.
- [5] TAKEDA. 6.2016. *Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.*[Aufgerufen am: 10.10.2016.] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. November 2016
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (Adcetris®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>In diesem zweiten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird das Anti-CD30-Antikörperkonjugat in der frühen Konsolidierung bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bewertet. Brentuximab Vedotin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. In der Zusammenfassung des G-BA Berichtes wird kein Unterschied bei den ausgewerteten Parametern der Mortalität und der Morbidität gesehen. Ein Nachteil für Brentuximab Vedotin zeigt sich bei der Rate unerwünschter Nebenwirkungen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zum Vergleich von Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo vor. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines von drei Risikofaktoren.</li><li>• Brentuximab Vedotin führt gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,57; Median 18,8 Monate) in einem klinisch relevanten Bereich von &gt;1 Jahr. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist aufgrund einer Switching- (Crossover-) Rate von 85% der Patienten im Placebo-Arm nicht beurteilbar.</li><li>• Häufigste Nebenwirkung ist eine periphere Neuropathie. Sie führte bei 23% der Patienten zum Therapieabbruch.</li></ul> <p>Brentuximab Vedotin ist ein wirksames Arzneimittel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom. Die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin wird erschwert durch die Verwendung von international nicht einheitlich anerkannten Risikofaktoren als Einschlusskriterien, eines Dossiers auf der Basis einer Post-Hoc-Analyse von <math>\geq 2</math> statt einem Risikofaktoren, und durch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die hohe Switching-Rate. Die Daten zur Überlebenszeit suggerieren, dass Brentuximab Vedotin mit gleicher Langzeitwirkung in der frühen Konsolidierung oder im manifesten Rezidiv eingesetzt werden kann.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.</p> <p>Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [2].</p> <p>Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wurde 2012 auch eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten erstellt [2].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.</p> <p>Es wird zwischen Patienten mit einem Frührezidiv (3-12 Monate nach Ende der Primärtherapie) und solchen mit einem Spätrezidiv (&gt;12 Monate nach Ende der Primärtherapie) unterschieden. Patienten mit einem Frührezidiv haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem Spätrezidiv. Ein Algorithmus für die Therapie außerhalb von Studien bei Patienten im ersten Rezidiv ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p><b>Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom im ersten Rezidiv [1]</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div style="text-align: center;"> <p><b>Verdacht auf Rezidiv</b> Histologische Sicherung und Untersuchungen zur Stadieneinteilung</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Frührezidiv nach Therapie mit einer Polychemotherapie ± Radiatio</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Spätrezidiv nach Therapie eines frühen Stadiums (z.B. 2x ABVD + 30Gy IF-RT)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Spätrezidiv nach Therapie eines intermediären oder fortgeschrittenen Stadiums (z.B. 4xABVD + 30Gy IF-RT oder 8xBEACOPPesk. ± Radiatio)</p> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p><b>bis 65 Jahre</b> 2x DAHP + HDCT und autologe SZT</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p><b>&gt;65 Jahre</b> Individuelles Therapie- konzept ggf. experimentelle Studie</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="width: 30%;"> <p><b>bis 60 Jahre</b> 6x BEACOPP esk. + Strahlentherapie mit 30 Gy nur auf Reste &gt;1,5cm  alternativ 2x DHAP + HDCT und autologe SZT</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p><b>60-65 Jahre:</b> 2x DAHP + HDCT und autologe SZT</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p><b>&gt;65 Jahre</b> Individuelles Therapie- konzept ggf. experimentelle Studie</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="width: 30%;"> <p><b>bis 65 Jahre:</b> 2x DAHP + HDCT und autologe SZT</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p><b>&gt;65 Jahre</b> Individuelles Therapie- konzept ggf. experimentelle Studie</p> </div> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;"> <p>→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;</p> </div> <p style="margin-top: 20px;">Für die meisten Patienten im ersten Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Wahl dar. Diese ist der alleinigen konventionellen Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen. Zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung können Chemotherapieregime wie DHAP oder IGEV zum Einsatz kommen. Andere Chemotherapieregime sind hinsichtlich ihrer Effektivität schlechter untersucht.</p> <p>Die Endauswertung der HD-R2 Studie der GHSG belegte, dass 2 Zyklen DHAP gefolgt von HDCT/APBSCT den Standard darstellen. Eine weitere Therapieintensivierung vor der HDCT führte nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Dies gilt für Patienten mit einer CR, PR oder auch einer SD nach erfolgter Reinduktion.</p> <p>Für Patienten mit einem Rezidiv nach einer APBSCT ist kein Standard definiert. Die Auswahl der Therapie sollte den Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.</p> <p>Im Jahr 2012 wurde das Anti-CD30-Antikörper-Drug-Konjugat Brentuximab Vedotin für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation von der EMA zugelassen. In der zulasungsrelevanten Phase II-Studie sprachen über 90% der zum großen Teil intensiv vorbehandelten Patienten auf die Therapie an, bei über 30% konnte eine CR erreicht werden [3]. Eine langanhaltende Remission konnte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten erreicht werden.</p> <p>Alternativ kann Brentuximab Vedotin bereits als frühe Konsolidierung bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation eingesetzt werden. Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Tabelle 1: Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation</b>							
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
Moscowitz, 2015 [4]	AETHERA	Placebo	Brentuximab Vedotin	329		24,1 vs 42,9 0,57 p = 0,0013	n. e. vs n. e. <sup>8</sup>  n. s.

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> Überlebensrate nach 24 Monaten; <sup>9</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;

Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für HL Patienten mit einem Rezidiv nach ASZT. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden und sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Wichtige Voraussetzung ist eine sehr gute (idealerweise komplette) Remission vor Beginn der Konditionierung. Durch die Einführung der Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC-allo) konnte die transplantationsassoziierte Mortalität deutlich gesenkt werden, jedoch sind die weiterhin hohen Rezidivraten unbefriedigend.

Eine neue Substanzklasse, die aktuell beim Hodgkin Lymphom geprüft wird sind Antikörper gegen PD-1/PD-L1, die bereits in anderen Indikationen zugelassen sind. Erst Daten zeigen eine gute Wirksamkeit beim Hodgkin Lymphom. Ob durch die Ergebnisse der Phase II Studien bereits eine Zulassung erfolgt, ist derzeit aber noch unklar.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da eine Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantation nicht zur Standardtherapie gehört, ist Placebo eine angemessene Vergleichstherapie.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist AETHERA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 329 Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren nach autologer Stammzelltransplantation in Rezidiv oder Refraktarität eines Hodgkin Lymphoms. Als ungünstige Risikofaktoren wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- primär refraktäres Hodgkin Lymphom</li> <li>- Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Erreichen einer Remission</li> <li>- extranodale Manifestation zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation.</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, insbesondere auch unter Berücksichtigung des medianen Alters der Studienpatienten von 32 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie.</p> <p>In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Zahl der Ereignisse war in beiden Armen gleich, ein Unterschied ist nicht erkennbar.</p> <p>Switching (Crossover, Roll-over)) war im Studiendesign vorgesehen. Die Angaben zum Switching sind in der Primärpublikation [4] und im Dossier nicht identisch. Nach den Angaben des Dossiers erhielten 63 Patienten (74% der progredienten Patienten) im Kontrollarm Brentuximab Vedotin als Postprogressionstherapie. In der früher erschienenen Publikation erhielten 72 von 85 Patienten (85%) im Placebo-Arm Brentuximab Vedotin außerhalb der Studie [4].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei 25 Patienten wurde im weiteren Krankheitsverlauf eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt: 8 im Verum- und 17 im Kontrollarm.	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der hohen Cross-Over-Rate ist das Ergebnis zum Gesamtüberleben potentiell hoch verzerrt und nicht valide interpretierbar.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit <b>42,9</b> Monaten im Brentuximab Vedotin-Arm versus <b>24,1</b> Monaten im Placebo-Arm statistisch signifikant (HR 0,57; p=0,0013) und klinisch relevant verlängert.</p> <p>Abweichend von der Erstpublikation [4] wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine Auswertung für Patienten <math>\geq 2</math> Risikofaktoren vorgenommen. Dabei zeigt sich ein deutlicherer Unterschied im progressionsfreien Überleben mit <b>42,9</b> Monaten im Brentuximab Vedotin-Arm versus <b>12,3</b> Monaten im Placebo-Arm (HR 0,49; p=0,0001). In dieser Art der Auswertung wird die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ebenfalls signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,72 verlängert (p=0,024).</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte fast ausschließlich anhand morphologischer und bildgebender Merkmale ohne Erfassung von vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Das Dossier enthält keine Daten zu Raten und Qualität von Remissionen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EQ-rD-3L-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen zwischen 51 und 86%. Im Dossier des pharmazeutischen Herstellers wird eine Auswertung für Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren durchgeführt. Dabei zeigt sich in der Auswertung des Time-Trade-Off (TTO-Index) eine leichte Verschlechterung im Brentuximab Vedotin- gegenüber dem Placebo-Arm [6].</p>	<p>Zur Bewertung der Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm auftraten, waren Neutropenie (29%), periphere sensorische (10%) und periphere motorische Neuropathie (6%). Periphere sensorische Neuropathie war insgesamt die häufigste Nebenwirkung (56%) und führte bei 23% der Patienten zum Therapieabbruch.</p>	<p>In der Studie AETHERA hat nahezu jeder Patient im Brentuximab – Arm ein unerwünschtes Ereignis erfahren (98 %). Hingegen traten im Placebo – Arm unerwünschte Ereignisse bei 89% in der Gesamtpopulation und bei 87 % bezogen auf die Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren auf.</p> <p>Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt (Unerwünschte Ereignisse gesamt) werden nur ergänzend herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und unerwünschte Ereignisse, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) traten unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger bei Patienten des Interventionsarms (56 % und 25 %) als bei Patienten der Vergleichsgruppe (32 % und 13 %) auf. Für die Patientengruppe mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren zeigt sich ein ähnliches Bild: für SUE und liegen jeweils statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Brentuximab Vedotin vor (SUE: relatives Risiko = 1,76 [95% KI: 1,05; 2,95]; <math>p = 0,03</math>; UE NCI-CTCAE Grad <math>\geq 3</math>: relatives Risiko = 1,63 [1,24; 2,14]; <math>p = 0,0003</math>).</p> <p>Auch hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, liegen statistisch signifikante Ergebnisse für beide Patientenpopulationen vor, die sich in Effektgröße und –richtung kaum unterscheiden: so traten bei Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren im Brentuximab Vedotin -Arm bei 30 % der Patienten Therapieabbrüche auf und im Placebo -Arm bei 5% der Patienten (RR = 5,68; 95 %-KI [2,65; 12,18]; <math>p &lt; 0,0001</math>). Der Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Brentuximab Vedotin ist jeweils statistisch signifikant.</p> <p>Unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin wiesen deutlich mehr Patienten Erkrankungen des Nervensystems, des Blutes und des lymphatischen Systems sowie gastrointestinale Erkrankungen auf. Das zeigte sich insbesondere durch das Auftreten von peripheren Neuropathien, Neutropenien, gastrointestinalen Beschwerden wie z.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>B. Erbrechen und Diarrhoe oder durch Gewichtsverlust. Insbesondere patientenrelevant ist das Auftreten von peripheren Neuropathien zu werten. So ist das Risiko für das Auftreten peripherer Neuropathien unter Brentuximab etwa dreifach erhöht (RR = 3,46; 95%-KI [2,48; 4,83]; <math>p &lt; 0,00001</math>, gesamte Safety- Population). Auswertungen für die Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren bestätigen das Ergebnis. Periphere Neuropathien des Grades 3 waren unter Brentuximab signifikant häufiger.</p> <p>Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung waren bei 59 % der Patienten im Interventionsarm und 87 % der Patienten im Kontrollarm die Neuropathien reversibel. Entsprechend blieben jedoch in der Studienpopulation bei 41 % unter Brentuximab Vedotin und 13 % unter Placebo weiterhin periphere Neuropathien (vorwiegend Schweregrad 1) bestehen.</p> <p>Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer der Gruppen sich um ca. 4 Wochen unterschied, was die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen möglicherweise beeinflussen könnte. Die Behandlungsdauer war unter Placebo 33,9 Wochen, unter Brentuximab Vedotin 38,3 Wochen.</p> <p>Zudem ist aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung peripherer Neuropathien und der Möglichkeit einer vorzeitigen Entblindung bei Krankheitsprogress die Ergebnissicherheit für das Auftreten peripherer Neuropathien möglicherweise eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei Patienten mit Rezidiv/Refraktarität eines Hodgkin-Lymphoms führt Brentuximab Vedotin nach autologer Stammzelltransplantation zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben wird nicht verlängert, ist aber aufgrund der hohen Rate von Patienten im Placebo-Arm, die Brentuximab Vedotin außerhalb des Studienprotokolls erhielten, nicht zuverlässig beurteilbar. Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin ist überzeugend belegt, das konkrete Ausmaß des Zusatznutzens ist aus den folgenden Gründen schwer zu beurteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Definition der Risikofaktoren: es gibt keine international akzeptierte Klassifikation von Hoch-Risikopatienten. Ein medianes progressionsfreies Überleben von 24 Monaten im Placebo-Arm bestätigt, dass die in AETHERA gewählten Risikofaktoren nicht die Hochrisikopatienten identifizieren. Modernere Verfahren zur Unterscheidung von Residualgewebe und aktivem Hodgkin-Lymphom wie die Positronenemissionstomographie (PET) wurden in AETHERA nicht eingesetzt [6].</li> <li>- Methodik: das Dossier basiert auf der Analyse von Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren. Diese Analyse ist besser geeignet, die</li> </ul>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin liegen aus der Studie AETHERA Ergebnisse im Vergleich zu Placebo zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Der pharmazeutische Unternehmer stützt seine Auswertungen vorwiegend auf die Patientenpopulation mit mehr als einem Risikofaktor. Da jedoch das Anwendungsgebiet nicht explizit die Anzahl der Risikofaktoren konkretisiert, werden für den Beschluss sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren berücksichtigt. Von einer getrennten Bewertung der zwei Patientenpopulationen wird jedoch abgesehen, da sich die Effektgröße in den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten nicht in dem Maße unterscheidet, dass das Ausmaß des Zusatznutzens unterschiedlich bewertet wird.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der hohen Cross-Over-Rate ist das Ergebnis zum Gesamtüberleben potentiell hoch verzerrt und nicht valide interpretierbar.</p> <p>Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ wurde der Median der „time – to – event“ Analyse nicht erreicht, jedoch zeigt sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die Durchführung einer Stammzelltransplantation für Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin nur bei Patienten mit <math>\geq 2</math></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hochrisikopatienten zu identifizieren. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt im Placebo-Arm nur bei 12 Monaten. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Post-Hoc-Analyse, deren methodische Wertigkeit als geringer einzuschätzen ist.</p> <p>- Inkonsistenzen: die Zahlen zum Switching sind in der Primärpublikation und im Dossier nicht identisch.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Dennoch besteht bei Patienten im Rezidiv ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Brentuximab Vedotin ist ein wirksames Arzneimittel in dieser Situation. Unklar ist, ob die Gabe als Konsolidierung oder im manifesten Rezidiv vorzuziehen ist. Die identischen Gesamtüberlebenskurven suggerieren Äquieffektivität in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit in den beiden Indikationen. Angesichts der häufigen und belastenden Nebenwirkung der peripheren Neuropathie kann bei der Mehrzahl der Patienten ein Einsatz von Brentuximab Vedotin im manifesten Rezidiv vorzuziehen sein.</p>	<p>Risikofaktoren. Da in Bezug auf diesen Endpunkt wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation sowie die Relevanz der Therapie für die Studienpopulation unklar bleiben und weitere methodische Limitationen die Aussagesicherheit des Ergebnisses einschränken, ergeben sich vor dem Hintergrund eines langjährigen Verlaufs der Erkrankung Unsicherheiten in der Interpretation der Daten für diesen Endpunkt. Um den Effekt einer Verzögerung einer allogenen Stammzelltransplantation, auch auf das Gesamtüberleben, besser beurteilen zu können, sind die Daten aus der Nachbeobachtung der derzeit noch laufenden Studie erforderlich.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes, der Schwere der Erkrankung und der in diesem Indikationsgebiet etablierten Therapiesituation (beobachtendes Abwarten), wären Daten zur Lebensqualität zur Beurteilung des therapeutischen Stellenwertes von Brentuximab Vedotin besonders wünschenswert gewesen.</p> <p>Die Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>), Therapieabbrüchen und vor allem zu den peripheren Neuropathien statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten für das zu bewertende Arzneimittel auf. Insbesondere das Auftreten dieser für den Patienten relevanten Nebenwirkungen ist bei</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Auswahl von Brentuximab vedotin zur Behandlung der Patienten mit CD30+ Hodgkin -Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT vor dem Hintergrund des nicht gezeigten Vorteils im Gesamtüberlebens und den fehlenden Lebensqualitätsdaten abzuwägen.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens, auch mit Blick auf § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, von Brentuximab Vedotin auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. Younes A, Gopal A, Smith SE et al.: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 30:2183-2189, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410
4. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al.: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 385:1853-1852, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
5. Ramsey SD, Nademanee A, Masszi et al.: Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. Br J Haematol epub Sep 21, 2016. DOI: 10.1111/bjh.14316
6. Engert A: Hodgkin's lymphoma: who needs consolidation treatment? Lancet 385:1810-1812, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60583-9

## 5.6 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2016
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet der Orphan Drug Brentuximab Vedotin (Adcetris®) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brentuximab Vedotin im neuen Anwendungsgebiet ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der randomisiert-kontrollierten Studie AETHERA durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikante Effekte bei unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Brentuximab Vedotin. Anzumerken ist, dass der G-BA eine Reihe von Endpunkten (Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Tumorprogression sowie Zeit bis zum Therapieversagen) mit Effekten zugunsten von Brentuximab Vedotin bei seiner Nutzenbewertung ausschließt.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Ausschluss der Analysen zur Patientengruppe mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Die im Dossier des Herstellers dargestellten Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren wird vom G-BA nicht berücksichtigt. Die Begründung des G-BA lautet wie folgt: <i>„Die vom pU im Nutzendossier dargestellte Teilpopulation der Patienten mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren wird nicht separat berücksichtigt, da diese Teilpopulation</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>lediglich eine enger gefasste Patientengruppe, nicht jedoch die gesamte Population des Anwendungsgebietes umfasst und der Nachweis einer Effektmodifikation dieser Risikofaktoren im Sinne einer Subgruppe nicht erbracht wurde.“</i></p> <p>Die Begründung des G-BA sowie die fehlende Berücksichtigung der Analysen zur Patientengruppe mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren ist nicht nachvollziehbar. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin zieht der G-BA nach eigener Aussage u.a. die Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere die Dokumente des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) heran. Die Analysen zu Patientengruppe mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren sind dabei Gegenstand des Assessment Reports (siehe EMA/CHMP/655943/2016) und bilden eine relevante Evidenzgrundlage für die Feststellungen der Zulassungsbehörde. Zudem sind Analysen zu Patientengruppe mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren Gegenstand der Fachinformationen von Brentuximab Vedotin und enthalten relevante Aussagen zum Nutzen zu dieser Teilpopulation.</p>	<p>Das Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin ist zwar eingeschränkt auf Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko, jedoch ist als Anwendungsvoraussetzung nicht explizit formuliert, dass Brentuximab Vedotin nur für Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren indiziert ist. Allein aus dem Anwendungsgebiet ist die Anzahl der Risikofaktoren, um das Kriterium „erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko“ zu erfüllen, nicht ersichtlich.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird sowohl die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation der Patienten mit mehr als einem Risikofaktor abgebildet und in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>Von einer getrennten Bewertung der zwei Patientenpopulationen wird jedoch abgesehen, da sich die Effektgröße in den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten nicht in dem Maße unterscheidet, dass das Ausmaß des Zusatznutzens unterschiedlich bewertet wird.</p>
<p><b>Ausschluss von Morbiditätseindpunkten nicht nachvollziehbar</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung schließt der G-BA folgende Morbiditätseindpunkte aus: progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Tumorprogression (TTP), Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF), Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Vorgehen beim Endpunkt PFS ist nicht sinnvoll und auch nicht nachvollziehbar, da aus der Spruchpraxis des G-BA bekannt ist, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA existieren. Die Schlussfolgerung der G-BA-Geschäftsstelle, dass PFS als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden muss, ist damit nach Auffassung des vfa nicht mit dem Neutralitätsgebot vereinbar.</li> </ul>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Endpunkt PFS sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden, da diese Ergebnisse bei einigen Mitgliedern des G-BA als relevant erachtet werden. Anzumerken ist zudem, dass der Ausschluss des Endpunktes teilweise inkonsistent zu zurückliegenden Nutzenbewertungen ist, in denen insb. der Endpunkt PFS nicht ausgeschlossen bzw. ergänzend dargestellt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Den Ausschluss des Endpunktes TTNT kommentiert der G-BA wie folgt: <i>„Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) ist ein post-hoc definierter Endpunkt. Die Entscheidung des Prüfarztes für eine Folgetherapie basiert ebenfalls auf der Begutachtung radiologisch bildgebender Verfahren und den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach Cheson et al. (2007).“</i> Der Ausschluss des Endpunktes TTNT ist ebenso nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse zu TTNT sind Gegenstand des Assessment Reports (siehe EMA/CHMP/655943/2016) und bilden eine relevante Evidenzgrundlage für die Feststellungen der Zulassungsbehörde zur Relevanz des Behandlungseffekts. So stellt die Zulassungsbehörde insb. fest: <i>„The data showed that brentuximab vedotin can postpone the next or any subsequent therapy, indicating a meaningful clinical benefit of the treatment.“</i></li> </ul> <p>Insb. ist die Argumentation des G-BA jedoch nicht nachvollziehbar, da die Relevanz des Endpunktes sich nicht aus der Begutachtung radiologisch bildgebender Verfahren ergibt, sondern aus der Patientenrelevanz der Einleitung eines Therapiewechsels. Dies stellt der G-BA selbst in der vorliegenden Nutzenbewertung fest (siehe S. 26): <i>„Ein Therapiewechsel kann für einen Patienten</i></p>	<p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte fast ausschließlich anhand morphologischer und bildgebender Merkmale ohne Erfassung von vom Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ stellt nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und kann nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Die Auswirkungen weiterer Folgetherapien sollten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen widerspiegeln. Diese Daten liegen jedoch nicht vor. Weiterhin hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die Operationalisierung und Relevanz des Endpunktes nicht hinreichend dargelegt. Da darüber hinaus im vorliegenden Fall in der Studie eine aktive Therapie (Brentuximab vedotin) gegenüber einer Nichtbehandlung verglichen wurde, sind aus dem Endpunkt keine Aussagen abzuleiten. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung“ wird für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p>Im Vergleich dazu wird der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ als klinisch relevant berücksichtigt, da die allogene Stammzelltransplantation als mögliche kurative Therapieoption im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium für wenige Patienten in Frage kommt. Jedoch stellt die Stammzelltransplantation per se einen riskanten Eingriff für die Patienten dar, da das Risiko für das Auftreten schwerster Nebenwirkungen, die unmittelbar mit dieser Therapie verbunden sind,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>insgesamt als einschneidend und relevant betrachtet werden.</i>            Aus diesem Grund schließt der G-BA den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation (TTAllo)“ als bewertungsrelevant ein. Ein abweichendes Vorgehen beim Endpunkt TTNT ist somit inkonsistent und damit nicht nachvollziehbar. Der Endpunkt TTNT sollte daher in der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>sehr hoch ist. Deswegen fällt eine Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation nur nach Auftreten eines Rezidives.</p> <p>Die Aussagesicherheit des Ergebnisses zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation“ ist aufgrund verschiedener Aspekte limitiert. Der Endpunkt wurde im Rahmen des Nutzendossiers zu Brentuximab Vedotin post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation sowie die Relevanz der Therapie für die Studienpopulation werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Dezember 2016  
von 10.00 Uhr bis 10.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Braun  
Frau Kucka

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Hahn  
Frau Knierim  
Frau Nicht  
Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Levin

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren nach § 35a SGB V zur Bewertung von Brentuximab. Wir haben es mit einer Orphan zu tun, und deshalb ist Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. November 2016, die Ihnen ja allen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Takeda, dann Herr Professor Engert, dann Medac, dann BMS, dann die DGHO und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für BMS ist Frau Kucka da – ja –, Herr Dr. Braun kommt verspätet, für die DGHO Herr Professor Wörmann; ich hoffe, Sie hatten einen guten Rückflug aus San Diego. Die Onkologische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland ist gefährdet, weil alle in San Diego herumlümmeln. – Ja, das ist schwierig. Dann haben wir Herrn Erdmann für Medac – auch da –, dann für Takeda Herrn Hahn, dann Frau Knierim – ja –, Frau Nicht – auch da –, Frau Dr. Rancea – ja – und für den vfa Herrn Dr. Rasch und Herrn Levin – jawohl, beide da. Damit haben wir auch alle aufgerufen.

Kurzer Hinweis zum Ablauf: Wir führen wie üblich Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendende Institution bzw. das Unternehmen nennen.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einem einführenden Statement geben. Für uns wäre wichtig, dass wir heute über die Fragestellung diskutieren: Patientenrelevanz der Endpunkte Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung und progressionsfreies Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dann sollten wir uns über die unerwünschten Ereignisse – da insbesondere über die Polyneuropathien –, und dann über die Frage unterhalten, ob die Risikofaktoren hinreichend etabliert sind, um Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv in der klinischen Praxis zu identifizieren. Selbstverständlich können wir und sollten wir auch über alle anderen Fragen, die aus Ihrer Sicht relevant sind, hier sprechen. Dann würde ich vorschlagen, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer beginnt. Wer macht das? – Frau Nicht, bitte schön.

**Frau Nicht (Takeda):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank, dass wir heute hier noch einmal die Möglichkeit haben, zum Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin Stellung zu nehmen. Es wäre wichtig gewesen, glaube ich, die behandelnden Ärzte zu hören. Aus diesem Grund finden auch wir es sehr schade, dass die Anhörung heute einfach mit dem wichtigsten Hämatonkologen-Kongress, dem ASH in San Diego, zusammenfällt und wir auf diese Expertise heute verzichten müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der ASH wollte aber seinen Kongress nicht verlegen.

**Frau Nicht (Takeda):** Wie bitte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der ASH wollte nicht verlegen und wir haben gesetzliche Fristen.

**Frau Nicht (Takeda):** Dann müssen Sie Ihr Stakeholdermanagement besser betreiben. Okay. Dann erlauben Sie mir kurz, das Takeda-Team vorzustellen. Einmal Herr Hahn: Herr Hahn ist Biostatistiker und Mathematiker und ist verantwortlich für alle Analysen und Auswertungen im Nutzendossier. Michaela Rancea ist Gesundheitsökonomin und verantwortlich für das vorliegende Dossier. Julia Knierim ist ebenfalls Gesundheitsökonomin, leitet bei Takeda den Bereich HTA, und ich bin Sylvia Nicht, ich bin Juristin von Hause aus und leite die Abteilung Market Access bei Takeda. Wir sprechen heute über Brentuximab Vedotin. Wie Sie wissen, ist Brentuximab Vedotin bereits seit 2012 für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation zugelassen, beziehungsweise nach zwei vorangegangenen Therapien, wenn die autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt. Zum Zeitpunkt der ersten Bewertung, 2013, und auch noch heute ist Brentuximab Vedotin in dieser Indikation und in diesem Bereich die effektivste Monotherapie. Im letzten Jahr wurde dann die Fünf-Jahres-Überlebensrate präsentiert, die bei 41 Prozent liegt. Dabei befinden sich 13 Prozent der Studienpopulation für diese damalige Indikation immer noch in kompletter Remission und können als geheilt gelten. Mit dem Wirkstoff wurde daher in einem zuvor palliativen Setting ein kuratives Therapieziel erreicht.

Heute geht es nun um die Indikationserweiterung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+-Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation, die ein erhöhtes Risiko für einen Progress oder für ein Rezidiv aufweisen. Genauer gesagt sprechen wir über circa 48 Patienten in Deutschland im Jahr, die zumeist sehr, sehr jung sind, im Durchschnitt 35 Jahre alt, im arbeitsfähigen Alter und oftmals wahrscheinlich gerade eine Familie gegründet haben.

Obwohl das Hodgkin-Lymphom, wie Sie wissen, zu den relativ gut behandelbaren Krebserkrankungen des lymphatischen Systems zählt, ist die Prognose für Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären Erkrankung sehr, sehr schlecht. Während nach der Erstbehandlung die Rezidivrate 10 bis 20 Prozent beträgt, erleidet etwa jeder zweite Patient nach einer autologen Stammzelltransplantation einen weiteren Rückfall. Für diese Patienten verschlechtert sich die Prognose dramatisch. Ab dem Progress ist die mediane Lebenserwartung 1,3 Jahre und die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt weniger als 20 Prozent. Die rasche und hohe Rezidivrate nach einer autologen Stammzelltransplantation torpediert somit die kurative Behandlungsintention der autologen Stammzelltransplantation. Wie gesagt, sind die Patienten sehr, sehr jung und im arbeitsfähigen Alter, sodass das Ergebnis der Stammzelltransplantation optimiert und das kurative Behandlungsziel der ASCT, wenn irgend möglich, stabilisiert und konsolidiert werden sollte. Zu diesem Zweck wird nun die starke Effektivität von Brentuximab Vedotin in der Ursprungsindikation für rezidivierte und refraktäre Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation vorverlagert auf Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen Progress oder ein Rezidiv haben; so wird sie auch schon in internationalen Leitlinien empfohlen. Doch die wichtige Frage – Sie haben es vorhin angemerkt – ist: Wie definiert man nun die Patienten, die ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation haben?

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse von Martinez et al. belegen, dass weniger die Qualität, sondern mehr die Quantität der Risikofaktoren einen Einfluss auf das PFS der Patienten hat. Auch in der retrospektiven Studie der German Hodgkin Study Group zeigte sich, dass Patienten mit einer Anzahl von durchschnittlich 2,7 Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für einen

Progress oder Rezidiv nach einer ASCT haben. Auf Anforderung der EMA wurde daher dann eine Post-hoc-Analyse durchgeführt und festgestellt, dass Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren besonders von einer Konsolidierung nach der autologen Stammzelltransplantation profitieren. Dementsprechend wurde dies dann seitens der EMA auch im Label berücksichtigt. Dort steht ja gerade nicht, dass es sich um Patienten mit einem Risikofaktor handelt, sondern dort steht: Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Progress oder ein Rezidiv. In diesem Abschnitt wird dann auf 5.1 der Fachinformation verwiesen, wo sodann explizit ausgeführt wird, dass Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren profitieren, und Patienten mit einem Risikofaktor nicht. Das ist explizit dargestellt, und darauf wird auch im Anwendungsgebiet verwiesen.

Letztlich ist das IQWiG dem in seiner Bewertung gefolgt. Der G-BA hat dann noch einmal darum gebeten, dass wir für diese klinische Rationale auch die statistische Absicherung noch nachreichen, und das haben wir dann im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens getan und den Nachweis einer Effektmodifikation durch die Anzahl der Risikofaktoren erbracht und nachgereicht.

Abschließend erlauben Sie mir noch ein Wort zum Overall Survival. Wie Sie wissen, ist die AETHERA-Studie die erste randomisierte doppelverblindete kontrollierte Studie in diesem therapeutischen Bereich. In diesem Anwendungsgebiet gibt es keine alternativen Therapien, und somit wurde in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde als Vergleichstherapie Placebo plus Best Supportive Care bestimmt. Aus ethischen Gründen war dieses Design nur vertretbar, weil man den Patienten dann erlaubt hat, nach einem Progress in dem Placebo-Arm hinterher Brentuximab Vedotin zu erhalten. Ich glaube, es waren 85 Prozent der Patienten, die quasi nach Placebo, wenn sie da einen Progress erlitten haben, Brentuximab Vedotin erhalten haben, und damit ist ganz klar, dass die Bestimmung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben erschwert wird. Wie Sie wissen, erwarten wir die finale Analyse in 2020.

Mit diesen Worten bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit; wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank, Frau Nicht. – Ich schaue in die Runde. Fragen bitte. –Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Ich habe einige Fragen gerade zu dem letzteren Punkt bezüglich der Risikofaktoren. Da würde ich gerne noch einmal ein bisschen erläutert haben, wie Sie zu diesem – ich bezeichne es jetzt einmal als Risikofaktorenmodell –mit den fünf Risikofaktoren kommen, denn als Einschlusskriterien für erhöhtes Risiko hatten Sie drei Faktoren in die Studie gewählt, zum Beispiel keine B-Symptome – dazu habe ich später noch einmal eine Frage –, die aber später in dem Fünf-Risikofaktorenmodell dabei sind. Es ist ja eigentlich irrational, dass man eine stratifizierte Randomisierung macht, weil man denkt, dass unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen hinsichtlich vielleicht erhöhter Risiken auch für den Krankheitsfortschritt eintreten. Da haben Sie dann nur zwei Faktoren gewählt als Stratifikation, wobei auch einer der Faktoren gar nicht in diesen Einschlussfaktoren für die erhöhten Risiken vorkommt; und später haben Sie dann post-hoc dieses Risikofaktorenmodell von fünf Risikofaktoren gewählt, die, wie gesagt, nicht eins zu eins diesen Einschlussfaktoren und diesen wiederum unterschiedlichen Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung entsprechen. Von daher dazu Fragen:

Wie haben Sie denn letztendlich, weil Sie post-hoc fünf Risikofaktoren gewählt haben, diese Kombination ermittelt? Sind das gleichwertige Risikofaktoren, also haben die eine gleich hohe Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten einer Krankheit, für das Risiko, oder sind die unterschiedlich? Wie gesagt, warum haben Sie dann zum Beispiel die B-Symptome mit dazu genommen? Haben Sie diese Risikofaktoren in einer unabhängigen Studie evaluiert, um auf diese zu kommen? Also letztendlich ist für uns die Auswahl der Risikofaktoren, die Wertigkeit, und wieso jetzt gerade die für ein erhöhtes Risiko sprechen, nicht nachvollziehbar gewesen. Diese Fragen stelle ich auch vor dem Hintergrund, dass die EMA ja die Zulassung nicht eingeschränkt hat; es ist ja für alle Patienten mit einem Risiko zugelassen im Anwendungsgebiet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. Wer macht das? – Frau Dr. Rancea.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Vielen Dank für die Frage. Der Hintergrund der Auswahl der Risikofaktoren ist zunächst ein Gespräch, zu dem sich Fachexperten, Hämatonkologen mit Takeda zusammengesetzt und beraten haben, welche Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs und einer refraktären Erkrankung nach autologer Stammzelltransplantation beeinflussen könnten. In diesem Fachgespräch haben eben die klinischen Experten die drei Einschlusskriterien, und zwar Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, refraktäre Erkrankungen nach Erstlinientherapie und Extranodalbefall im Rezidiv, definiert. Im Rahmen der Patientenerfassung und der Krankheitsmerkmale, Krankheitscharakteristika wurden natürlich auch weitere Faktoren erfasst und zusammengefasst. Im Rahmen der Zulassung der Studie wurde anschließend von der EMA erhöhtes Risiko mit mehreren Risikofaktoren angefordert. Diese fünf Risikofaktoren wurden eben erfasst, um den Ansprüchen der EMA zu genügen. Teilweise wurden weitere Daten eingereicht für sowieso erhöhtes Risiko mit größer gleich zwei Risikofaktoren, aber auch größer gleich drei Risikofaktoren, und auch Daten für Patienten mit nur einem Risikofaktor. Die EMA selber hat ja das Label definiert „mit erhöhtem Risiko“ mit Verweis auf Abschnitt 5.1, in dem Patienten mit Vorliegen von nur einem Risikofaktor keinen Vorteil im Sinne von PFS und OS bisher zeigen konnten, weil die Ereignisse sehr gering waren und die Patientenzahlen ebenfalls sehr gering waren. Es hat sich jedoch gezeigt, nicht nur bei unserer Studie, sondern auch bei anderen Studien, dass die Wichtigkeit der Risikofaktoren identisch ist. Es gibt also keinen Risikofaktor, der ein größeres Risiko für ein Relapse oder für eine refraktäre Erkrankung hat im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren. Es zeigt sich nur, dass ein erhöhtes Risiko dann vorliegt, wenn mindestens zwei Risikofaktoren gegeben sind. Das ist nicht nur hier der Fall, sondern das wurde auch in diversen anderen einarmigen Studien gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Nachfrage: Wie kam es dann zu der etwas anderen Wahl? Sie sagten ja, Sie haben ein Expertengremium, wenn ich Sie richtig verstanden habe, vor Studienbeginn befragt, um die Einschlusskriterien festzulegen für das erhöhte Risiko. Wie kam es dann zu der Auswahl der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung, die ja nicht diesen Faktoren entsprechen? Warum sind die anders gewählt, wenn man vorher im Expertenkreis gesagt hat: Ja, das sind offensichtlich Risikofaktoren, wo sich was tut oder was anderes abbildet.

Dann noch eine zweite Frage zu der Wahl des Fünf-Risikofaktorenmodells: Wie haben Sie diese Faktoren, also diese fünf, ermittelt? Warum haben Sie jetzt zum Beispiel da die B-Symptome mit aufgenommen? Sind die wirklich so gleichartig, dass man, egal wie die Risikofaktoren verteilt sind, jetzt zu diesen Ergebnissen kommt? Wie ist es mit der Wertigkeit – B-Symptome treten ja zum Beispiel auch nicht bei allen Patienten auf –, sind diese Faktoren wirklich gleichwertig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Rancea.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Das ist wirklich nach Expertenmeinung von Onkologen definiert worden. Nachträglich wurde ja unter anderem – darauf wollen Sie vielleicht auch hinaus – PET mit erfasst. Jedoch ist das nicht als Risikofaktor damals definiert worden, weil der wissenschaftliche Fortschritt noch nicht so weit war. Es wird ja heutzutage noch immer nicht von der Krankenkasse übernommen, und damals war der Fortschritt eben noch nicht so weit, als dass man das hätte nehmen können unter anderem. Ich glaube, das war 2009, und es hat sich einfach weiterentwickelt. Man lernt ja aus Studien, aus der Patientenerfahrung, und daher sind diese Risikofaktoren definiert worden. Wir haben ja in Modul 3 auch noch viele weitere Risikofaktoren dargestellt, und es herrscht international kein Konsens darüber, welche Risikofaktoren für einen Rückfall definiert werden. Es gibt eine große Anzahl an Risikofaktoren, aber diese drei wurden ausgesucht und anschließend noch weitere post-hoc analysiert auf Nachfragen der EMA; aber es war damals eben der medizinische Stand und der Input, den wir bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Kulig?

**Herr Kulig:** Vielleicht können wir das später noch einmal diskutieren. Also mich würde es natürlich auch interessieren, von Herrn Wörmann vom klinischen Standpunkt noch etwas über die B-Symptome zu hören. Es wäre auch noch eine Frage gewesen, was die im Hinblick auf Therapieentscheidung für eine Rolle spielen. Wird dann, wenn die sehr ausgeprägt sind, therapiert? Also das wären dann auch noch einmal Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann könnten Sie vielleicht auch kurz Ihre Einschätzung generell noch einmal darstellen, Herr Professor Wörmann. Die DGHO sieht ja eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS und führt aus, dass die Überlebenszeit suggerieren könnte, dass Brentuximab mit gleicher Langzeitwirkung in der frühen Konsolidierung oder im manifesten Rezidiv eingesetzt werden könne. Sie verweisen dann aber auf die sehr häufige Nebenwirkung der peripheren Neuropathie, die bei 23 Prozent der Patienten zum Therapieabbruch geführt habe und deshalb sagen Sie: Angesichts der häufigen und belastenden Nebenwirkung der peripheren Neuropathie kann bei der Mehrzahl der Patienten ein Einsatz von Brentuximab im manifesten Rezidiv vorgesehen werden und sollte vorgezogen werden, aber nicht bei, ich sage einmal in Anführungszeichen normalem Rezidivrisiko. Vielleicht könnten Sie das dann auch sofort einflechten. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, vielen Dank. Vielleicht der erste Punkt zur Einordnung: Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe ist ja weltweit eine der führenden Hodgkin-Gruppen, und das Besondere ist, dass sie seit über 20 Jahren für die Erstmanifestation eine sehr differenzierte Stadieneinteilung in drei Gruppen gemacht hat. Da kommt B-Symptomatik rein, mediastinaler Befall, das wird retrospektiv validiert, und das sind dann in prospektiven Studien

validierte Parameter, die prädiktiv sind. So werden die in drei Gruppen inzwischen aufgeteilt; das haben wir auch bei allen Diskussionen, für das Rezidiv nicht. Wir haben eine Reihe von Parametern, aber wir haben jetzt nicht eine so einheitliche und international akzeptierte Klassifikation wie für die Erstmanifestation der Patienten; das macht es jetzt ein bisschen schwierig.

Ich sehe natürlich, dass, wenn man mehr Risikofaktoren herausnimmt, die Unterschiede deutlich größer sind. Aber da ist eben ein weicher Parameter drin, weil der Ausfall dieser Parameter – das betrifft auch, Herr Kulig, was Sie sagen mit der B-Symptomatik – ein prognostisch relevanter Faktor ist, aber bisher nicht prädiktiv, sodass wir ihn bisher nicht eingesetzt haben. Obendrein wird ja in Deutschland durchaus schon bei einer Reihe von Patienten auch in klinischen Studien in Uni-Kliniken PET eingesetzt. Es scheint schon so zu sein, dass die Patienten, die noch leuchten nach der autologen Transplantation, noch aktive Tumormasse haben, mehr davon profitieren. Aber das ist alles retrospektive Analyse. Insofern haben wir schon vier, fünf Parameter, die man einsetzen kann.

Die kritische Frage, die wir unter uns gestellt haben, – das ist auch unabhängig davon, ob die Hodgkin-Experten jetzt hier sind, das haben wir jetzt schon unter uns diskutiert –: Wir lassen zurzeit die Patienten entscheiden. Wenn Patienten mehrere Risikofaktoren haben, lassen wir die Patienten entscheiden, ob sie zur Konsolidierung Brentuximab Vedotin haben wollen, diskutieren mit denen und reden auch über die Neuropathie. Wenn sie aufritt, hören wir auf. Die Alternative ist eben, dass man es so lässt, weil wir ungefähr die Hälfte nach autologer Transplantation heilen; die sind langfristig rezidivfrei, und wir geben es dann im Rezidiv. Auch merken wir, dass das völlig patientenabhängig ist und ein bisschen unwissenschaftlich ist. Sie merken ja, wir haben das noch nie in der Gruppe diskutiert, einer Altersgruppe von 32 im Median. Es ist völlig unterschiedlich: Es gibt relativ viele Patienten, die hoch ängstlich sind, die ein Rezidiv haben, – was Sie sagen, Familienplanung –, und sich lieber konsolidieren lassen, wenn sie zwei, drei Risikofaktoren haben. Es gibt andere, die haben die Nase von uns voll und sagen: Wir lassen es darauf ankommen und nehmen dann im Rezidiv die Therapie. Da wir ja nun gesehen haben, dass bei 85 Prozent Cross-over zurzeit die Survival-Daten identisch sind, sind wir zurzeit nicht der Meinung, dass man es allen Patienten empfehlen muss. Wenn Survival-Daten für die frühe Therapie mit Brentuximab herauskämen, würden wir sagen: Man muss es behandeln. Im Moment sagen wir, es macht bisher noch keinen Unterschied, also wir machen keinen Fehler, wenn wir es den Patienten nicht ganz am Anfang anbieten, sondern sagen ihnen, sie könnten auch später damit behandelt werden. Deswegen ist die Empfehlung zurzeit, dass es Patientenmeinung ist.

Also wir merken übers Land, dass es eine ziemlich bunte Landschaft ist. Also bei uns an der Charité machen wir es exakt so, wie ich es gerade gesagt habe: Ich weiß, dass das Tumorzentrum Essen, das sehr viele Patienten hat, es so macht, und die Kölner machen das auch so. Also wir lassen zurzeit Patienten entscheiden. Wir haben eine Reihe von Patienten, die sich frühzeitig konsolidieren lassen, und dann nehmen wir eher zwei Risikofaktoren. Wir nehmen aber auch völlig unwissenschaftlich PET dazu, wenn noch einer leuchtet, weil wir das für einen hohen Risikofaktor halten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Frau Müller, Sie hatten sich eben gemeldet, dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Müller:** Ein Großteil der Fragen, die ich stellen wollte, ist jetzt schon von Professor Hecken adressiert worden, teilweise auch von der FB Med, Sie haben auch schon viel beantwortet. Aber ich möchte an einem Punkt noch einmal nachhaken. Also jetzt ist klar geworden: Es gibt keine wirklich allgemein anerkannten Risikofaktoren, nach denen man entscheiden könnte: Wann setze ich Brentuximab ein? Darum geht es ja. Die erste Zulassung ist ja sozusagen im Rezidiv und jetzt geht es um die frühere Anwendung in der Konsolidierungsphase. Meine Frage ist: Wir müssen jetzt entscheiden, ob die Studie, die Sie vorgelegt haben, die AETHERA-Studie, etwas über den Nutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet aussagt; das zugelassene Anwendungsgebiet sind, wie auch immer man das interpretiert – da gibt es ja auch Unsicherheiten –, Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Einfach noch einmal die Frage: Wir haben ja hier im Placebo-Arm immerhin auch ein medianes PFS von 24 Monaten, ja? Die Frage geht vielleicht an den pharmazeutischen Unternehmer oder auch an die DGHO: Sehen Sie da diese entsprechende Hochrisikofraktion insgesamt abgebildet, oder sehen Sie sehen sie nur abgebildet durch die von Ihnen nachgereichten Daten zu Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren?

**Frau Knierim (Takeda):** Ich wollte dazu grundsätzlich eine Sache erst einmal sagen. Die AETHERA-Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Studie in diesem Anwendungsgebiet und im Gegensatz zu den retrospektiven Analysen, die es bisher zu dem Thema Risikofaktoren gibt, sehen wir hier erstmals in einer prospektiven Studie, dass die Anzahl der Risikofaktoren eine Rolle spielt. Durch den Kommentar in der Fachinformation und den Verweis auf 5.1 ist für uns eine Einschränkung auf zwei Risikofaktoren gegeben, weil die Patienten mit nur einem Risikofaktor von der Therapie zum jetzigen Zeitpunkt nicht profitieren.

**Frau Dr. Müller:** Okay, Sie sehen das Anwendungsgebiet durch die Zulassungsbehörde auf Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren eingeschränkt. Habe ich das so richtig verstanden?

**Frau Knierim Takeda):** So interpretieren wir das.

**Frau Dr. Müller:** Ah ja, das ist ja interessant. Noch eine Nachfrage dazu: Sie haben ja in der Stellungnahme für Patienten mit nur einem Risikofaktor vor dem Hintergrund plädiert, dass sie kein PFS und Overall Survival Benefit haben, dagegen Safety-Nachteile für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für diese Gruppe. Warum, wenn Sie die Zulassung so interpretieren?

**Frau Knierim (Takeda):** Weil wir uns vom G-BA etwas in diese Rolle gedrängt gefühlt haben, da für die Patienten keine Aussage möglich ist. Aus diesem Grund haben wir gesagt: Für die Patienten kann man nichts sagen, also nicht quantifizierbar.

**Frau Nicht (Takeda):** Ich glaube, das Wichtige ist die Stellungnahme. Wir wollten noch darauf eingehen, was Sie eingefordert haben. Sie haben noch einmal die statistische Analysen nachgefordert, und es war klar, dass Sie, anders als das IQWiG, es so sehen, dass es eben die Patienten mit mehr als zwei Risikofaktoren gibt und die Patienten mit einem Risikofaktor und dass aus Ihrer Sicht die Population insgesamt betroffen ist von der Indikation. Das sehen wir anders. Wir haben diese Analysen nachgereicht, aber für uns war wichtig: Selbst wenn man Ihrer Auffassung folgen würde – das tun wir nicht, wir sehen das anders –, dann müssten Sie ja zu dem Schluss kommen, dass man aufgrund der nachgereichten statistischen

Analysen den Zusatznutzennachweis jedenfalls aufsplitten müsste. Vielleicht ist das missverständlich herausgekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Also vielen Dank, das war wirklich etwas verwirrend. Da ist immerhin Ihre Ansicht jetzt klargestellt an dieser Stelle, wie Sie die Zulassung interpretieren. Das müsste man dann vielleicht noch einmal klären.

Ich hätte an die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie noch die Frage, wie ihre klinischen Erfahrungen sind mit den Neuropathien unter Brentuximab und vor allem damit, dass sie in der Studie ja häufiger zum Abbruch der Medikation geführt haben: Reversibilität, Behandelbarkeit, wie stark die Patienten darunter leiden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann** Vielleicht noch einmal kurz zu den Zahlen. Es war ja so, dass wenn man einen und mehr Risikofaktoren nimmt wie in der von Moskowitz publizierten Studie, beim Vergleichsarm das mittlere progressionsfreie Überleben ziemlich genau zwei Jahre, 24 Monate beträgt. Wenn man sich dann auf zwei und mehr Risikofaktoren bezieht, ist die Vergleichsgruppe nur noch bei zwölf Monaten. Insofern ist das schon eine Selektion, wo man wirklich eine Gruppe herausfindet, die ein höheres Rezidivrisiko hat, auch im Kontrollarm, und es kommt jeweils heraus – das haben wir, glaube ich, deutlich herausgefunden –: Brentuximab ist schon eine hochwirksame Therapie. Dass wir ein progressionsfreies Überleben um 18 Monate verlängern, selbst in der nicht selektionierten Risikogruppe, und um 30 Monate in der mit den zwei Risikofaktoren, ist auch daran zu messen, dass wir hier schon Diskussionen gehabt haben um 1,3 Monate progressionsfreies Überleben oder 1,4; hier reden wir über anderthalb bis zweieinhalb Jahre. Das ist schon eine hochwirksame Therapie nach unserer Einschätzung. Die Frage ist eben, wann wir sie einsetzen sollten.

Die Frage nach der Polyneuropathie – die reine Rate von Polyneuropathien war 56 Prozent in der Zulassungsstudie. Zum Therapieabbruch führte das bei 23 Prozent der Patienten. Wir haben keine wirksame Therapie gegen Polyneuropathie. Die einzige Chance, die wir haben, ist frühzeitig zu merken, dass jemand darunter leidet. Dann fragen wir die Patienten, wie weit sie davon belastet sind. Das Problem haben wir ja bei der Polyneuropathie, dass hier die objektive CTCAE-Klassifikation schlecht korreliert mit dem, was Patienten belastet. Es gibt Patienten, bei denen wir versuchen, das zu messen und denken, das ist relativ stark. Der Patient fühlt sich wenig belastet, und ein anderer Patient leidet extrem unter der Polyneuropathie, bei dem wir sagen, das ist gerade eins bis zwei. Weil wir so die Unterschiede sehen, deswegen sind wir da so empfindlich bei dem Bereich, weil es eben bei diesen Patienten mit potenziell doch längerer Lebenserwartung doch schon erheblich beeinträchtigend ist. Also ja, für uns ist die Ratio: Es ist kein Grund, das Präparat nicht zu geben; aber wenn die Polyneuropathie auftritt, dann muss man jedes Mal kritisch überlegen, ob man noch weiter machen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Weitere Fragen? – Herr Kulig bitte. – Ach so, Entschuldigung, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich hätte noch eine Frage: Sie haben ja den EQ-5D eingesetzt. Aus den Unterlagen kann man sehen, dass der EQ-5D erst nach der Protokolländerung 2 aufgenommen wurde. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie es dazu kam, und ob es

vielleicht Diskussionen gab, QLQ-C30 einzusetzen, und zwar nicht nur, weil wir hier nur die VAS-Skala dargelegt haben, sondern auch deshalb, weil hier quasi durch das Verzerrungspotenzial der Endpunkt gar nicht in die Bewertung mit einfließt. Vielleicht können Sie dazu kurz etwas sagen?

**Frau Knierim (Takeda):** Es ist natürlich wünschenswert, dass so viele Fragebögen oder Lebensqualitätsfragebögen wie möglich in den Studien eingeschlossen werden. Dies war nicht der Fall im initialen Studienprotokoll. Wir waren deswegen umso froher, dass der EQ-5D noch in dem zweiten Amendment mit in die Studie aufgenommen wurde. Aber da zu diesem Zeitpunkt schon einige Patienten in die Studie eingeschlossen waren, hat man sich darauf geeinigt, nur diesen Fragebogen noch mit aufzunehmen, keine weiteren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig bitte und dann Herr Dr. Carl.

**Herr Kulig:** Meine zwei Fragen zu Kurzrisikofaktoren bzw. Endpunkte richten sich bitte an beide, an den pharmazeutischen Unternehmer und den Kliniker. Einmal kurze Frage: Wir haben gesehen, dass da eine relativ große Imbalance zwischen den Gruppen bei den Geschlechtern ist, zwischen Männern und Frauen. Ist das ein prognostischer Faktor? Könnte das Auswirkungen auf den Effekt haben oder ist das eher zu vernachlässigen, sodass Verläufe eher gleich sind in den Geschlechtern?

Zweite Frage zum Endpunkt: Inwieweit ist die Zeit bis zur nächsten Behandlung relevant? Also, der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Stellungnahmen geschrieben, dass hier der Progress eine weitere Therapie induziert. Da halt noch einmal ein bisschen die Einschätzung: Ist das wirklich wie ein Automatismus? Wir haben ja vorhin gehört, dass auch gerade in diesem Stadium die Patientenentscheidung ganz relevant ist. Wenn ja, welche Therapie oder welche Kriterien liegen denn einer Therapieentscheidung zugrunde? Denn Sie haben ja einmal gesagt, als Endpunkt Zeit bis zur nächsten Behandlung, sehen Sie als relevant an. Wie kann man den überhaupt gut definieren, operationalisieren? Dann auch die Zeit bis zur allogenen Stammzelltransplantation: Was ist so der Unterschied? Also das Wort „nächste“ umfasst ja vielleicht mehrere Therapieoptionen, wenn es die noch gibt, zusammen. Das eine ist: Wieso gerade die allogene Stammzelltransplantation, weil das Kompetenznetz Maligne Lymphome das ja als eine experimentelle Therapie beschreibt? Was ist so der Stellenwert? Relevanz dieser Endpunkte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Hahn, bitte.

**Herr Hahn (Takeda):** Also was das Geschlecht angeht, so ist es grundsätzlich durchaus der Fall, dass Geschlecht ja prognostisch sein kann, das wissen wir. Allerdings ist das in Bezug auf die Anzahl der Risikofaktoren nicht mehr der Fall. Also wir haben das für die Endpunkte, auch für den Endpunkt PFS berechnet, und wenn wir alle möglichen Subgruppen oder Interaktionseffekte unter Beachtung des Effekts von der Anzahl der Risikofaktoren betrachten, dann bleibt nichts mehr übrig. Das heißt, die Risikofaktoren dominieren alles.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Zu der Zeit bis zur nächsten Therapie oder zum Therapieversagen lässt sich sagen, dass für Patienten mit erhöhtem Risiko bei Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren sowohl die Zeit bis zum Therapieversagen sowie bis zum Beginn der nächsten Behandlung mit Brentuximab Vedotin deutlich verlängert war, signifikant verlängert war. Auch die Zeit bis zur nächsten allogenen Transplantation zeigte ähnliche

Ergebnisse. Für den Fall, dass die autologe Stammzelltransplantation versagt, gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, die Therapieempfehlungen aussprechen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, es gibt Brentuximab Vedotin natürlich, wir haben Monotherapien mit verschiedenen Chemotherapeutika. Wir haben eine Reduced-Intensity-Conditioning-Alternative, und es gibt die allogene Stammzelltransplantation, aber auch noch einmal eine erneute autologe Stammzelltransplantation. Ich glaube, die Entscheidung darüber wird jedoch patientenindividuell getroffen, nach dem Gesundheitsstatus, nach den vorhergehenden Therapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkte kurz zu Männer/Frauen. Es gibt eine Vorgeschichte bei Kindern. Da macht es einen Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, aber nicht was die Prognose angeht, sondern kurioserweise für die Toxizität der Therapie. Deswegen sind Mädchen und Jungen unterschiedlich zu behandeln, weil eines der Präparate, was bei den Kindern eingesetzt wird, bei Jungen zu Infertilität führt und bei Mädchen nicht. Bei Erwachsenen ziehen wir das nicht mehr durch, und da macht es keinen Unterschied, deswegen sehen wir es nicht als relevant an. Der höchste Risikofaktor wäre das Alter; Sie sehen das hier in der Studie. Wenn Sie die deutschen Daten der Hodgkin-Statistik sehen, der nationalen Krebsregister, soweit wir sie haben, gibt es einen Altersgipfel jetzt bei den jungen Erwachsenen und fast ein gleich hohen Altersgipfel bei den Erwachsenen bei 70 Jahren inzwischen. Die sind fast nicht in dieser Studie drin, auch weil es eine andere Gruppe ist und wir potenziell da zurückhaltender sind mit aggressiven Therapien, auch was die autologe Transplantation angeht, deswegen sind die hier nicht abgebildet, aber das ist eine ganze Gruppe, die herausfällt, die aber formal in der Zulassung nicht draußen ist.

Die Zeit bis zur nächsten Therapie ist höchst relevant für uns, weil – Sie haben es völlig korrekt gesagt – wir die allogene Transplantation nicht für eine Standardtherapie halten. Wenn es aber einen optimalen, zum Beispiel einen Familienspender gibt, dann diskutieren wir das mit den Patienten. Es werden eine Reihe allogene Transplantationen durchgeführt. Das Problem ist, dass die Frühmortalität relativ hoch ist; deswegen ist das keine Standardtherapie. Trotzdem: Wenn wir jetzt die Frage rechnen: Ist das relevant, braucht man eine Zeit, bis man zur Transplantation kommt? – Ja. Weil natürlich eben wegen der Morbidität und Mortalität der allogenen Transplantation das schon noch ein Extrawort ist. Das, was wir zurzeit einbringen, ist, dass wir Patienten eher hineinbringen in eine Studie zu Nivolumab, nachdem sich gezeigt hat, dass Nivolumab in einer Phase-I/II-Studie erstaunlich hohe Remissionen macht beim Hodgkin. Es ist fast die überhaupt wirksamste Entität, weil dieser PDL1-Antikörper wirksam ist. Deswegen bringen wir die Patienten zurzeit in Phase-III-Studien ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Herr Carl und Frau Müller.

**Herr Dr. Carl:** Noch eine Frage zu den Polyneuropathien an Herrn Wörmann: Gibt es systematische Follow-up-Untersuchungen zur Reversibilität und zur symptomatischen Behandlungsmöglichkeit?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt. Das Wichtige dabei ist, dass es sowohl sensorische als auch motorische Neuropathie ist. Das ist ein bisschen anders als bei anderen Präparaten, wo wir dominierend solche sensorische Neuropathie haben. Aber hier ist fast

derselbe Prozentsatz auch von schweren Nebenwirkungen für sensorische und motorische Polyneuropathie. Ich – aber das ist jetzt mein Punkt – kenne jetzt keine Langzeit-Follow-up-Daten. Bei den Patienten, die wir selbst überschauen, merken wir, dass es reversibel ist; aber das ist, glaube ich, wie bei allen dieser Neuropathiepatienten: Je früher man aufhört beim ersten Auftreten der Symptome, umso höher die Wahrscheinlichkeit, dass es nicht zu einer langfristig kritischen motorischen Neuropathie wird. Therapie haben wir weiterhin nicht. Wir haben nur symptomatische Therapie. Alles, was versucht worden ist, Prophylaxe mit Kalzium und Magnesium, also Suche nach einem Ansatz für eine prophylaktische Therapie, ist aber alles nicht Standard, und es gibt eigentlich nur physikalische Therapiemaßnahmen, und weil sie sensorisch auch relativ schmerzhaft sind, dann eben Analgetika.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Das hat die Frage beantwortet, Herr Dr. Carl? – Frau Müller bitte. Sie hat sich nicht gemeldet. Weitere Fragen? – Ja, bitte schön.

**Herr Dr. Vilbrandt:** Ich habe einmal eine Frage zu der Zeit bis zur nächsten Behandlung. Wenn ich das richtig gesehen habe, wurde die erste Therapie in Ihrer Auswertung nach Placebo bewertet. Ist das eine valide Auswertung oder sollte man nicht erst die zweite Behandlung nach Placebo nehmen, weil die erste Behandlung nach Placebo ja eigentlich Brentuximab in 85 Prozent der Fälle war. Das ist vielleicht auch eine Frage an Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beginnt?

**Frau Knierim (Takeda):** Ja, könnte man sich noch einmal angucken. Können wir uns noch einmal anschauen. Wenn das möglich ist, würden wir das nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war Frau Knierim. Für das Protokoll noch: Herr Braun ist um 10.25 Uhr gekommen. – Herr Wörmann.

**Frau Knierim (Takeda):** Ich würde gerne ganz kurz noch eine Sache bezüglich der Reversibilität der Neuropathien ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, ja.

**Frau Knierim (Takeda):** Mit einer Nachbeachtung von drei Jahren konnten wir bei 66 Prozent der Patienten in der AETHERA-Studie ein komplettes Auflösen der Neuropathien sehen, bei 20 Prozent eine deutliche Verbesserung, und bei 13 Prozent gab es noch eine bestehende Neuropathie von kleiner Grad 2. Ich glaube, das sind gute Ergebnisse zur Auflösung von Polyneuropathien und bedeutend für Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr – –

**Herr Dr. Vilbrandt:** Da möchte ich noch einmal nachfragen: Das waren aber alles welche, die beendet wurden mit der Therapie in dem Moment, wo die Polyneuropathie auftrat, oder wurden die im Rahmen der Studie durchbehandelt? Professor Wörmann sagt ja, sobald wir sehen, dass sie Polyneuropathie bekommen, hören wir auf. Ich denke, das haben Sie in der Studie nicht gemacht.

**Frau Knierim (Takeda)** Ich denke, Herr Wörmann sprach jetzt von der Praxis und nicht von der Studie. In der Studie brachen natürlich Patienten auch wegen Polyneuropathien ab. Aber

es waren nicht alle Therapieabbrüche wegen der Polyneuropathie, und nur 20 Prozent der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, haben sie wegen einer Polyneuropathie abgebrochen; insgesamt haben 40 Prozent der Patienten abgebrochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rancea, bitte.

**Frau Dr. Rancea (Takeda):** Sie dürfen in unserer Studie auch nicht vergessen, dass auch Patienten im Placebo-Arm Neuropathien erlitten haben. Das bedeutet, dass die Patienten sehr stark vortherapiert waren und auf Grundlage der vorhergehenden Chemotherapie bereits starke körperliche Einschränkungen auch in Bezug auf Neuropathien hatten. Und das zeigt sich eben auch bei den Patienten im Placebo-Arm, sodass nicht alles unbedingt Brentuximab zuzuschreiben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Aber die entscheidende Frage war ja, wenn ich das richtig gesehen habe: Sind die Zahlen, die Sie eben geschildert haben, wobei ich da auf 110 Prozent komme, dass 60 Prozent eben dann nach zwei Jahren völlig frei waren von Symptomen und Formen der Neuropathie, bei 30 Prozent eine deutliche Besserung eingetreten wäre und bei 20 Prozent dann eben kleiner oder gleich Schweregrad 2 eben noch neuropathische Symptome da wären? Waren das Patienten, bei denen in der Studie dann die Behandlung abgebrochen wurde, oder sind die weiterbehandelt worden und trotzdem konnte man hier jetzt eben die entsprechenden Erfolge beim In-den-Griff-Kriegen der Nebenwirkung erzielen? Das war ja die Frage, die gestellt worden ist. Ich meine, wenn die alle aus der Behandlung rausgehen, okay, dann hat die Behandlung an der Stelle versagt, und dann muss man gucken, was man eben machen kann. Spannend wäre es, wenn 60 Prozent trotz Weiterbehandlung dann eben möglicherweise nicht mehr unter den Folgen zu leiden hätten, wobei Sie noch einmal die Zahlen überprüfen sollten. Also ich habe zwar Jura studiert, weil ich naturwissenschaftlich nicht begabt bin, aber ich weiß, dass es bei 100 Prozent gemeinhin aufhört. Auflösen sollten wir, dass Sie auf 110 Prozent kommen. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann es mit einer Zahl aus der Studie sagen, die in *The Lancet Oncology* publiziert war: 57 Prozent der Patienten mit Neuropathie haben trotzdem alle 16 Zyklen durchgezogen. 13 Prozent haben aufgehört. So sind die Zahlen, die in der Studie publiziert sind. Also durchaus die Hälfte hat es nicht als so gravierend gesehen, sodass sie die 16 Zyklen, die vorgesehen waren, noch zu Ende gebracht haben.

**Herr Dr. Rodewyk:** Und dann eben 60 Prozent von denen, die nach drei Jahren nichts mehr hatten? Das ist das, wo ich eigentlich – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, von denen, genau. Herr Kulig, Nachfrage?

**Herr Kulig:** Noch einmal Nachfrage: Also nächste Behandlung noch einmal nach den Kriterien. Gibt es für Sie als – hauptsächlich, sage ich vielleicht einmal – Kliniker Kriterien, nach denen Sie sagen würden: Ja, hier sollte man wirklich die nächste Behandlung beginnen? Wir haben vorhin gehört, dass das ja sehr stark auf Patientenentscheidung beruht. Es gibt auch die ängstlicheren und die nicht so ängstlichen Patienten. Aber gibt es, wie gesagt, von der Klinikseite Kriterien, wo man sagen würde: Ja, hier ist eine nächste Behandlung indiziert, oder ist das auch recht weich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal ganz deutlich: Wir reden hier über gut 30-jährige Leute. Alles, was überhaupt einen kurativen Anspruch hat, wollen diese Leute noch haben. Das heißt, wenn wirklich ein deutliches Rezidiv oder Progress da ist, dann wollen die behandelt werden. Da gibt es kaum einen mit Mitte 30, der sagt: Wir hören jetzt auf. Und deswegen sind die relativ schnell bereit, sich auf allogene Transplantationen oder neue Sachen wie PDL1-Antikörper einzulassen.

Wir haben keine Standardtherapie zum jetzigen Zeitpunkt. Aber es ist anders als bei den 80-jährigen Palliativen, wo wir überlegen, ob wir noch etwas tun für ein paar Monate. Die Patienten sind hochmotiviert, machen wer weiß was, um noch eine kurative Chance zu haben. Also Progress ist in der Regel Behandlungsindikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller jetzt. Frau Müller, hatten Sie sich jetzt gemeldet? Ja? Gut.

**Frau Dr. Müller:** ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für das Protokoll müssen Sie es noch einmal sagen.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur eine ganz kleine klarstellende Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar einfach zur Cross-over-Rate, wie hoch die war, de facto, weil es da ein bisschen Unsicherheiten gab, unterschiedliche Angaben.

**Herr Hahn (Takeda):** Also ich möchte nur ganz kurz sagen: Die Angaben, die in der Stellungnahme von uns genannt sind oder die im Dossier sind, sind korrekt. Das, was in der Stellungnahme der DGHO genannt wurde als Unklarheit, ist darauf bezogen, dass die zugrundeliegende Studie ja die gesamte ITT-Population umfasst, während wir im Dossier ja die zwei-plus-Risikofaktoren-Population dargestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht dann den Unterschied zwischen 85 und den 67 aus? Okay, ist klar. – Herr Mayer bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe noch einmal kurz eine Nachfrage zu den Neuropathien: Ist denn dieses Zahlenwerk, das Sie gerade zitiert haben, irgendwo im Dossier oder in der nachgereichten Stellungnahme nachlesbar? Also haben wir diese Zahlen? Dann entsprechend auch, was die Bezugsquelle ist, weil das ja davon abhängig ist, wer hat abgebrochen, wer nicht? Sprich: Sind alle Patienten drin, die nachbeobachtet worden sind, welche fallen raus, weil die Prozentzahlen davon extrem abhängig sind, wie die Bezugsgrößen letztendlich sind.

**Frau Knierim (Takeda):** Die Daten sind im Modul 4 im Dossier dargelegt für die Population mit größer gleich zwei Risikofaktoren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Können Sie noch einmal kurz darstellen, wie viele das sind im Verhältnis zur Gesamtstudie?

**Frau Knierim (Takeda):** Die Patienten mit einem Risikofaktor umfassten circa 15 Prozent der Studienpopulation.

**Herr Hahn (Takeda):** Also absolute Zahlen Risikofaktoren: Die Patientenpopulation mit einem Risikofaktor umfasste in der BV-Gruppe beim Brentuximab Vedotin 21 Patienten und in der Placebogruppe 28 Patienten. Bei den Zwei-plus Risikofaktoren dann 144 Patienten in der BV-Gruppe und 136 Patienten in der Placebogruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Dr. Mayer bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Noch einmal eine kurze Nachfrage: Also, Sie hatten mich schon richtig verstanden, dass ich meinte, von den Patienten, die komplett aufgelöste Symptome, teilweise aufgelöste oder eben praktisch persistierende Symptome hatten. Diese Zahlen meinte ich jetzt. Diese 30-20-20, wo Sie gesagt hatten: Von allen die Neuropathien hatten, hatten nach drei Jahren soundso viel Prozent keine Symptome mehr oder geringe Symptome, möglicherweise aufgelöst nach motorisch oder nichtmotorischen Symptomen, weil das war ja das, was glaube ich, auch von Herrn Carl oder von dem Herrn Rodewyk nachgefragt worden wäre, ob sozusagen, wenn man durchbehandelt ohne Abbruch dann trotzdem eine komplett reversible Neuropathie möglicherweise trotzdem hat, also ob diese Daten für uns existieren.

**Frau Knierim (Takeda):** Nein, diese Daten haben wir nicht erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann müssen wir das so nehmen. Gut. – Fragen? Keine mehr. Dann würde ich Ihnen noch die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, was wir jetzt hier in den letzten 55 Minuten diskutiert haben. Wer macht das? – Frau Nicht, bitte schön.

**Frau Nicht (Takeda):** Ja. Vielen Dank. Wir bedanken uns ganz herzlich für die Anhörung, heute hier zu Brentuximab Vedotin im neuen Anwendungsgebiet. Uns war es heute noch einmal wichtig, den Stellenwert darzustellen, den diese Therapie für Patienten mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation hat. Die Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens liegt jetzt in Ihren Händen. Sie müssen sich fragen, ob in der Tat die Behandlung wie in Ihrer initialen Bewertung keinen Vorteil im Hinblick auf den Krankheitsprogress der Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation mit einer schlechten Prognose hat oder ob Brentuximab Vedotin für diese Patienten trotz des enorm schlechten Risikoprofils nicht doch eine Chance auf eine effektive Therapiemöglichkeit bietet.

Für wen ist diese Entscheidung von Relevanz? Wir haben heute mehrfach noch einmal über die Patientenpopulation gesprochen. Es sind circa 48 zumeist junge Patienten, die sich wirklich Anfang 30 befinden und die eben aufgrund des Vorliegens von mehr als zwei oder zwei Risikofaktoren eine sehr schlechte Prognose nach der autologen Stammzelltransplantation haben. Jede erneute Therapie stellt, wie Sie wissen, auch eine starke emotionale Belastung für die Patienten dar. Oft befinden die sich eben am Ende Ihres Studiums oder am Anfang Ihrer Familiengründung. Hier wird nach wie vor auch von den Zulassungsbehörden der Bedarf an effektiven und sicheren Medikamenten gesehen. Wir bitten daher den G-BA, in seiner Entscheidung den Stellenwert von Brentuximab Vedotin als Konsolidierung der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur Nichtbehandlung genau anhand der vorgelegten Daten zu überprüfen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in die Bewertungen einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.55 Uhr