

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 19. Januar 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

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) 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 Methoden¹ 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:

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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 aufgenommenen 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 Patientenpopulation 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-Status².

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 ≥ 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 ≥ 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.

² FDG = Fluordesoxyglucose, PET = Positronen-Emissions-Tomographie

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Progressionsfreie Überleben wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee als primärer Endpunkt gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma³ 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.

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 ≥ 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 ≥ 2 Risikofaktoren 0,49. Das mediane PFS war in der Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin um 18,4 Monate und bei Patienten ≥ 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 °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 ≥ 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 Zensierung bei Therapiewechsel bzw. Beginn einer Folgetherapie verzerrt sein und deshalb nicht valide interpretiert werden.

³ nach Cheson et al. (2007)

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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

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 ⁴	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.

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 € ⁵ ; 0,00 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017

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

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

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 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) 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