



**zum Beschlusse des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Brentuximab Vedotin (neues
Anwendungsgebiet: systemisches
anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL))**

Vom 3. Dezember 2020

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 und Aussagekraft der Nachweise.....	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 12 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

Der Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Adcetris) wurde am 1. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 12. Mai 2020 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein 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 8. Juni 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)) eingereicht.

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des bislang unbehandelten systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL) 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

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 15. September 2020 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, des erstellten Amendment, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 5.0 vom 10.07.2017. 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 in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.12.2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie ECHELON-2 (SGN35-014) vor.

ECHELON-2 ist eine multizentrische, doppel-blinde, randomisiert-kontrollierte Phase III-Studie in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit verschiedenen neu-diagnostizierten CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL).

Die Patienten sollten zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 vorweisen und waren zwischen 18 und 85 Jahre alt. Für Patienten mit sALCL ALK+ wurde der Einschluss auf Personen mit einem IPI-Score ≥ 2 beschränkt. Der Einschluss der insgesamt 452 Patienten in die Studie ECHELON-2 erfolgte im Parallelgruppendesign (1:1) wobei 226 Patienten in den Interventionsarm und 226 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5) und sALCL ALK+-Status (ja vs. nein; nein umfasst alle anderen Subtypen). Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant. Hierbei handelt es sich um Patienten mit sALCL ALK- sowie um Patienten mit sALCL ALK+ mit einem IPI-Score ≥ 2 gemäß lokaler sALCL-Diagnose. Bezogen auf die zulassungskonforme Population finden sich 162 sALCL-Patienten im Interventionsarm und 154 sALCL-Patienten im Kontrollarm. Für die Entitäten sALCL ALK+ und sALCL ALK- wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt.

Die Therapie in beiden Armen wurde über 6 bis maximal 8 21-Tage-Zyklen durchgeführt. Im Median wurden sALCL-Patienten über 6,1 Zyklen mit Brentuximab Vedotin + CHOP bzw. für 5,7 Zyklen mit CHOP behandelt. Die Studie ECHELON-2 wurde in 132 Zentren in Asien/Pazifik, Nordamerika, dem Nahen Osten und Europa (einschließlich Deutschland) durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als primärer Endpunkte definiert. Die Rekrutierung der Patienten startete im Januar 2013.

Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. August 2018 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse (Eintritt von 238 PFS-Ereignissen oder im August 2018), die nach 219 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen erhobenen Endpunkten vor. Die Daten des 1. Datenschnitts basieren auf einer Tumorbewertung durch ein verblindetes Review-Komitee. Der zweite Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert. Zu diesem nicht-präspezifizierten Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Rezidivfreies Überleben (RFS), Zeit bis zum Rezidiv, Ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Nachhaltige CR vor. Die Daten des 2. Datenschnitts basieren auf einer lokalen Prüfarzt-bewerteten Tumorbeurteilung. Im Hinblick auf den 2. Datenschnitt ist zu berücksichtigen, dass gemäß Studienprotokoll eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes vorgesehen war. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass lediglich der Sponsor, nicht aber das Prüfpersonal und die Testpersonen entblindet wurde. Dies geht aus den Studienunterlagen jedoch nicht eindeutig hervor.

Für die Nutzenbewertung werden die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten des 2. Datenschnittes, sofern vorhanden, herangezogen. Für die vollständige Remission (CR), patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird der 1. Datenschnitt herangezogen. Ein Addendum zum Studienbericht mit den finalen OS-Daten wird für das 1. Quartal 2021 erwartet.

Unsicherheiten der Studie ECHELON-2

Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren werden in Deutschland Patienten ≤ 60 Jahre überwiegend mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und Prednison (CHOEP) behandelt. Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein CHOEP erhalten können, wird gemäß der klinischen Experten CHOP eingesetzt. Da das mediane Alter in der ECHELON-2 Studie bei 55 Jahren im Brentuximab Vedotin + CHP-Arm und bei 54 Jahren im CHOP-Arm lag, kann angenommen werden, dass mindestens die Hälfte der Patienten in der Studie nicht entsprechend des deutschen Behandlungsstandards behandelt wurden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezüglich der Überlebensraten ein Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin + CHP, der statistisch signifikant ist. Die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 25. September 2019 wurde in beiden Studienarme noch nicht erreicht. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Für sALCL-Patienten zeigt sich durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin + CHP ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie ECHELON-2 der primäre Endpunkt und ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung (was immer zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

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 in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

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.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) vor. In der Studie ECHELON-2 ist der Endpunkt RFS definiert als die Zeit ab Behandlungsende (EoT) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Die Beurteilung der Rezidive und der vollständigen Remission (CR) erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 zum Datenschnitt vom 25. September 2019 durch das lokale Prüfpersonal. Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes RFS wurden nur Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierdurch entsteht ein Randomisierungsbruch, sodass das Ergebnis des Endpunktes per se potentiell hochverzerrt ist. Es gehen mehr Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Zudem ist unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.

In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Aus den genannten Gründen ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu dem Endpunkt RFS, weshalb diese in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich

patientenrelevant. Die diesbezügliche Aussagekraft des Endpunktes ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt EFS vor, der definiert ist als Zeit ab Randomisierung bis:

- zur Krankheitsprogression
- zum Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR
- zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende
- zum Tod jeglicher Ursache

Analog zum RFS erfolgte die Bewertung gemäß den Cheson-Kriterien von 2007 zum Datenschnitt vom 25. September 2019 durch das lokale Prüfpersonal. Anders als beim RFS liegt für den Endpunkt EFS jedoch kein Bruch der Randomisierung vor.

Ein wichtiges Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD) oder partielle Remission (PR)).

Die Komponente „Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren.

Unsicherheiten ergeben sich durch die vorgenommenen Zensierungen. Des Weiteren spielt die Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für Patienten ≤ 60 Jahre bei diesem Endpunkt eine besondere Rolle, da der Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP für die Patientengruppe insbesondere beim Endpunkt ereignisfreies Überleben gezeigt wurde². Unklar ist zudem die Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse. Aus der post-hoc Definition des Endpunktes und den genannten Unsicherheiten resultiert insgesamt ein hohes Verzerrungspotential.

Für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ergibt sich für den Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber CHOP. Am häufigsten trat das Ereignis „Progression/Rezidiv“ bei 27 % (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 37 % (CHOP) der Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „keine CR zu EoT“ bei 11 % bzw. 13 % der Patienten.

Trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten zur Aussagekraft des Endpunktes EFS wird der positive Effekt von Brentuximab Vedotin auch vor dem Hintergrund der Größe des Effektes als ein relevantes Ergebnis für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Vollständige Remission (CR) einschließlich CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn

Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ECHOLON-2 wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien von 2007 durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks prä-spezifiziert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor.

² Schmitz N et al., Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010

Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Im Dossier wird zusätzlich die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn dargestellt, die post-hoc ausgewertet wurde. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn als patientenrelevant bewertet, da damit eine Symptomabnahme verbunden war. In der Studie ECHELON-2 wiesen zu Studienbeginn lediglich 27 % (n = 44) der Interventionsgruppe bzw. 35 % (n = 54) der Kontrollgruppe der sALCL-Patienten eine B-Symptomatik auf, was die Aussagesicherheit verringert.

Unabhängig von den oben beschriebenen Unsicherheiten der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn, liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nachhaltige CR

Die Nachhaltige CR war definiert als das Erreichen einer CR zum Behandlungsende, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wurde oder der Patient verstarb. Der Endpunkt ist somit zusammengesetzt aus den Komponenten CR und Rezidive.

Grundsätzlich sind die bereits genannten Kritikpunkte zur Operationalisierung der CR und des RFS in der Studie ECHELON-2 auch für die Nachhaltige CR zutreffend. Anders als beim Endpunkt RFS wurde für die dargestellte Auswertung der nachhaltigen CR das Verhältnis der Personen ohne Krankheitsrezidiv, die zu Behandlungsende eine CR erreicht hatten, zur zulassungskonformen ITT-Population gebildet, sodass kein Bruch der Randomisierung vorliegt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt nachhaltige CR vor. Weitergehende Informationen zu der Frage, inwieweit es sich hierbei um einen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablierten Endpunkt in pivotalen Studien handelt oder eine Beurteilung aus Fachkreisen zur Aussagekraft dieses Endpunktes, wurden nicht vorgelegt.

Patienten mit einer CR am Behandlungsende, die die Studie während der Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben, wurden als nachhaltig rezidivfrei gewertet. Es ist unklar, bei wie vielen dieser Studienabbrecher möglicherweise noch Rezidive aufgetreten sind.

Davon unbenommen ist für die Beurteilung der Nachhaltigkeit einer CR eine ausreichend lange Nachbeobachtung der Patienten entscheidend. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren Daten für die Beobachtungsdauer der Patienten vor, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung keinen Rückfall erlitten hatten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 43,4 (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 45,2 Monate (CHOP), wobei jedoch mindestens ein Patient aus jedem Studienarm weniger als einen Monat nachbeobachtet wurde. Da keine detaillierteren Angaben zur Verteilung der Nachbeobachtungsdauer vorliegen, ist unklar, wie viele Patienten in den Behandlungsarmen ebenso kurz auf die Nachhaltigkeit ihrer CR hin beobachtet wurden.

Auf Basis der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die erwachsenen Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der EQ-5D-VAS wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, zum Behandlungsende sowie alle 3 Monate ab Monat 9 nach

Behandlungsbeginn, erhoben. Nach 24 Monaten oder Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Ereigniszeitanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung und als Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte vor, die sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in den beiden Behandlungsarmen nach Behandlungsende in Kombination mit den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten im Fall einer Krankheitsprogression werden diese Auswertungen als nicht verwertbar eingeschätzt.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zum Behandlungsende (EoT) im Vergleich zu Baseline herangezogen, die auf ausreichend hohen Rücklaufquoten beruhen (90,4 % im Interventionsarm und 90 % im Kontrollarm).

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zum EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, zum Behandlungsende sowie zu Monat 9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 nach Behandlungsbeginn oder einer Krankheitsprogression, erhoben. Hierbei wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Auch für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen sowie Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) vor.

Die Ereigniszeitanalysen werden aus denselben Gründen, die bereits beim Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ausgeführt wurden, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch (87,3 % im Interventionsarm und 77,1 % im Kontrollarm). Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Brentuximab Vedotin für die Skalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Neurologische Symptomatik (FACT/GOG-Ntx)

Als weitere patientenberichteter Fragebogen wurde in der Studie ECHELON-2 die FACT/GOG-Ntx-Subskala verwendet, mit der Chemotherapie-induzierte neurologische Symptome abgebildet werden. Die Skala des FACT/GOG-Ntx umfasst Werte von 0 bis 44. Höhere Werte korrespondieren mit einer niedrigeren Neurotoxizität.

Für den FACT/GOG-Ntx legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung MMRM-Analysen vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Rücklaufquoten zu EoT sind ausreichend hoch (87,6 % im Interventionsarm und 77,1 % im Kontrollarm).

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Endpunkte zur Morbidität zeigt sich für den Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP. Für den Endpunkt CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Zudem zeigen sich weder für den Gesundheitszustand noch für die Endpunkte der Symptomatik sowie der neurologischen Symptomatik statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt lässt sich somit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP feststellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird dabei die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet, die als Zu- bzw. Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist.

Wie bereits beim Endpunkt Symptomatik ausgeführt, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen vor. Während die Ereigniszeitanalysen aus den bereits genannten Gründen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, werden die MMRM-Analysen berücksichtigt.

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung können für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen keine Vor- oder Nachteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) zur Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie ECHELON-2, in der Brentuximab Vedotin + CHP mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Brentuximab Vedotin + CHP gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als ein relevanter, jedoch nicht mehr als geringer, Vorteil gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Dabei ist die Aussagekraft des Endpunktes EFS mit Unsicherheiten behaftet. Vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird das Ergebnis dennoch für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für den Endpunkt vollständige Remission (CR) bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Zudem zeigen sich weder für den Gesundheitszustand noch für die Endpunkte der Symptomatik sowie der neurologischen Symptomatik statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weiterhin liegen für die vorliegende Bewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Somit kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Vor- noch Nachteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP festgestellt werden.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen ebenfalls keine Vor- oder Nachteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP vor.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich ein relevanter, aber im Ausmaß nicht mehr als geringer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie ein relevanter Vorteil bei der Morbidität, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP bei der Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der doppel-blinden, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ECHELON-2, in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht.

Des Weiteren ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der unklaren Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse.

Auf Endpunktebene ergeben sich Unsicherheiten bei dem Ergebnis zum Gesamtüberleben, aus dem breiten Konfidenzintervall zum Effektschätzer, bei dem die obere Grenze bei 0,99 liegt. Auch die Aussagekraft des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ist mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt weist die vorliegende Datengrundlage Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem Datenschnitt zum 25.09.2019 der Studie ECHELON-2, der im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde. Zum Zeitpunkt dieses nicht-prä-spezifizierten Datenschnitts war die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen beim Gesamtüberleben ist die Aussagekraft limitiert. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben der Studie ECHELON-2 werden für das 1. Quartal 2021 erwartet. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben sind der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vorzulegen.

Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie ECHELON-2 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35 a SGB V.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu dem finalen Datenschnitt anlässlich der finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-2 vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Adcetris mit dem Wirkstoff Brentuximab Vedotin. Adcetris wurde als Orphan Drug zugelassen. Brentuximab Vedotin ist in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) indiziert bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL).

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der doppel-blinden, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ECHELON-2 vor, in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Brentuximab Vedotin + CHP gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als ein relevanter, jedoch nicht mehr als geringer, Vorteil gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Dabei ist die Aussagekraft des Endpunktes EFS mit Unsicherheiten behaftet, vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird das Ergebnis dennoch für die vorliegende Bewertung

herangezogen. Für die anderen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Lebensqualität und die Nebenwirkungen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unsicherheiten verbleiben bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund der gewählten Vergleichstherapie, die für den größeren Teil der eingeschlossenen Patienten nicht die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt sowie durch unklare Verblindung und Erhebungsqualität bei einzelnen Endpunkten.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP bei der Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) fest.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die Angaben im Dossier sind trotz kleinerer methodischer Mängel in der Größenordnung plausibel.

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: 8. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom, insbesondere sALCL, erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Für Patienten mit sALCL ALK+ mit IPI-Status < 2 liegen keine Daten vor, da diese Patienten nicht in der Studie ECHELON-2 eingeschlossen wurden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2020).

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin in Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison ist auf 6 bis 8 21-Tage-Zyklen begrenzt.

Es wurden die in der Fachinformation zu Brentuximab Vedotin und der Zulassungsstudien ECHELON-2 empfohlenen Dosierungen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	1 x je 21-Tage-Zyklus	6 - 8	1	6 - 8
Cyclophosphamid	1 x je 21-Tage-Zyklus	6 - 8	1	6 - 8
Doxorubicin	1 x je 21-Tage-Zyklus	6 - 8	1	6 - 8
Prednison	an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	6 - 8	5	30 - 40

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1,8 mg/kg KG = 138,6 mg	138,6 mg	3 x 50 mg	6 8	18 x 50 mg - 24 x 50 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1.425 mg	1.425 mg	1 x 1 g + 1 x 500 mg	6 - 8	6 x 1 g + 6 x 500 mg - 8 x 1 g + 8 x 500 mg

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	2 x 50 mg	6 - 8	12 x 50 mg - 16 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30 - 40	60 x 50 mg 80 x 50 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin 50 mg	1 PIK	3.342,60 €	1,77 €	192,56 €	3.148,27 €
Cyclophosphamid 1 g	6 PIJ	120,58 €	1,77 €	6,24 €	112,57 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	79,91 €	1,77 €	8,98 €	69,16 €
Cyclophosphamid 1 g	1 PIJ	29,07 €	1,77 €	1,04 €	26,26 €
Cyclophosphamid 500 mg	1 PIJ	22,28 €	1,77 €	1,50 €	19,01 €
Doxorubicin 50 mg ⁴	1 INF	147,18 €	1,77 €	11,07 €	134,34 €
Prednison 50 mg ³	50 TAB	66,07 €	1,77 €	4,49 €	59,81 €
Prednison 50 mg ³	10 TAB	22,34 €	1,77 €	0,94 €	19,63 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020

⁴ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{5,6}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison					
Primärprophylaxe mit G-CSF					
Pegfilgrastim 1x FER, 6 mg	922,65 €	869,09 € (1,77 €; 51,79 €)	869,09 €	6 - 8	5.214,54 € - 6.952,72 €
FER = Fertigspritze					

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 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.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

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 8. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2020 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 6. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2020 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 24. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	15. September 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Oktober 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. November 2020 17. November 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken