

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG)

Dossierbewertung vom 15. September 2020

Datum des Amendments: 11. November 2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund..... | 5 |
| 2 Fragestellung..... | 6 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen..... | 6 |
| 4 Ergebnisse..... | 6 |
| 4.1 Folgetherapien..... | 6 |
| 4.2 Beobachtungsdauer des Endpunkts nachhaltige CR | 7 |
| 4.3 Zensierungsgründe der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben | 8 |
| 4.4 Endpunkte, die mit der B-Symptomatik assoziiert sind..... | 9 |
| Referenzen | 10 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|---|
| Tabelle 1: Stammzelltransplantationen als Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme ITT-Population; Datenschnitt 25.09.2019 | 7 |
| Tabelle 2: Zensierungsgründe der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben; Personen der zulassungskonformen Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 15.08.2018 | 8 |
| Tabelle 3: B-Symptomatik zu Baseline, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 15.08.2018 | 9 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| A+CHP | Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison |
| CHOP | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison |
| CHP | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison |
| CR | Vollständige Remission |
| EFS | Event-free survival (ereignisfreies Überleben) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EoT | Behandlungsende |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRF | Independent Review Facility (Unabhängiges Prüfkomitee) |
| ITT | Intention-to-treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| PT | Preferred Term/s |
| PTCL | Peripheres T-Zell-Lymphom |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n) |
| RFS | Rezidivfreies Überleben |
| sALCL | Systemic anaplastic large-cell lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse/n |
| SUE | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| UE | Unerwünschte/s Ereignis/se |
| VerfO | Verfahrensordnung |

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Adcetris wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 08.06.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ECHELON-2 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelt-blinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendedesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) im Vergleich zu Polychemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Für die Nutzenbewertung ist nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter sALCL relevant.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung vom 15. September 2020 wurde festgestellt, dass aus den Unterlagen des pU teils bestimmte Informationen nicht zu entnehmen waren. Diese fehlenden Informationen umfassten u. a. Daten zu Folgetherapien, zur Beobachtungsdauer bei der nachhaltigen kompletten Remission (CR), zu Zensierungsgründen und weiterführende Informationen zur B-Symptomatik. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU zu verschiedenen Aspekten Stellung genommen und Informationen nachgeliefert.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung bestimmter nachgereicherter Informationen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 6. Oktober 2020 durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen bewertet, insbesondere hinsichtlich:

- der Folgetherapien
- der Beobachtungsdauer des Endpunkts nachhaltige CR
- der Zensierungsgründe der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), rezidivfreies Überleben (RFS) und ereignisfreies Überleben (EFS)
- des Endpunktes der B-Symptomatik

3 Liste der verwendeten Quellen

Für die Bewertung von Brentuximab Vedotin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 6. Oktober 2020 einschließlich der nachgereichten Zusatzanalysen [6,7]
- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ECHELON-2 [1,2,3] einschließlich Zusatzanalysen für die bewertungsrelevante Subgruppe [5]

4 Ergebnisse

4.1 Folgetherapien

In der Nutzenbewertung vom 15. September 2020 wurden die antineoplastischen Folgetherapien der Studie ECHELON-2 für den 1. Datenschnitt vom 15.08.2018 in Abschnitt 3.1 dargestellt (siehe auch Tabelle 14 der Nutzenbewertung). Zu diesem Datenschnitt konnten den Unterlagen des pU keine Informationen zu den zu Baseline geplanten und tatsächlich durchgeführten konsolidierenden Stammzelltransplantationen nach Behandlungsabschluss entnommen werden.

Der Stellungnahme des pU vom 6. Oktober 2020 [6] sind zwar keine Informationen zu den Folgetherapien zum 2. Datenschnitt vom 25.09.2019 zu entnehmen, dennoch hat der pU die Informationen zu den geplanten und tatsächlich durchgeführten konsolidierenden Stammzelltransplantationen für diesen Datenschnitt nachgereicht. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt. Aus der Nachbewertung ergeben sich keine Veränderungen in der Nutzenbewertung.

Tabelle 1: Stammzelltransplantationen als Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme ITT-Population; Datenschnitt 25.09.2019

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162¹⁾ | CHOP N = 154¹⁾ |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Zu Baseline geplante SZT, n (%)</i> | | |
| Ja | 57 (35) | 49 (32) |
| davon tatsächlich erhalten ²⁾ | 27 (17) | 16 (10) |
| Nein | 105 (65) | 104 (68) |
| davon dennoch erhalten ²⁾ | 10 (6) | 4 (3) |
| Keine Angabe ²⁾ | 0 | 1 (< 1) |
| <i>Nach Behandlungsende geplante SZT, n (%)</i> | | |
| Ja | 46 (28) | 31 (20) |
| davon tatsächlich erhalten ²⁾ | 36 (22) | 19 (12) |
| Nein | 108 (67) | 101 (66) |
| davon dennoch erhalten ²⁾ | 0 | 1 (< 1) |
| Keine Angabe ²⁾ | 8 (5) | 22 (14) |

¹⁾ Zulassungskonforme ITT-Population

²⁾ Eigene Berechnung

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SZT: Stammzelltransplantation

4.2 Beobachtungsdauer des Endpunkts nachhaltige CR

In der Nutzenbewertung vom 15. September 2020 wurde angemerkt, dass eine mediane Beobachtungsdauer spezifisch für den Endpunkt nachhaltige CR nicht dargelegt wurde. Dazu hat der pU in seiner Stellungnahme vom 6. Oktober 2020 Informationen nachgereicht.

Die Nachbeobachtungsdauer wurde ab dem Behandlungsende (End of Treatment, EoT) bestimmt und nur für die Teilnehmenden mit einer CR dargestellt, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung keinen Rückfall erlitten hatten (nicht für die gesamte ITT-Population). In der Analyse gemäß IRF für den Datenschnitt vom 15.08.2018 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der A+CHP-Gruppe 34,1 Monate (N = 87 (54 %); min: 0,9; max: 54,7) und in der CHOP-Gruppe 38,0 Monate (N = 59 (38 %); min: 0,1; max: 56,1). In der Analyse gemäß Prüfpersonal für den Datenschnitt vom 25.09.2019 betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer in der A+CHP-Gruppe 43,4 Monate (N = 92 (57 %); min: 0,9; max: 67,3) und in der CHOP-Gruppe 45,2 Monate (N = 63 (41 %); min: 0,1; max: 67,9).

Aus dem Minimum der Angaben zur Beobachtungsdauer resultiert, dass mindestens eine Person mit einer „nachhaltigen CR“ im Interventionsarm lediglich 0,9 Monate und im Kontrollarm lediglich 0,1 Monate beobachtet wurden. Da keine detaillierteren Angaben zur Verteilung der Nachbeobachtungsdauer vorliegen, wie z. B. Quartile, ist unklar, wie viele Personen in den Behandlungsarmen ebenso kurz auf die Nachhaltigkeit ihrer CR hin beobachtet wurden. Die damit verbundene Fragestellung einer ausreichend langen Nachbeobachtungsperiode zur Bestätigung einer dauerhaften CR kann nicht abschließend bewertet werden. Die Ergebnisinterpretation des Endpunktes bleibt somit weiterhin eingeschränkt.

4.3 Zensierungsgründe der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben

In der Nutzenbewertung vom 15. September 2020 wurde für die Endpunkte OS, RFS und EFS angemerkt, dass in den Unterlagen des pU keine detaillierten Angaben zu Zensierungsgründen sowie Anzahl und Gründen der Studienabbrüche in der zulassungskonformen Subpopulation angegeben wurden. Dazu hat der pU in seiner Stellungnahme vom 6. Oktober 2020 Informationen nachgereicht.

Gemäß Angaben des pU gab es bei den genannten Endpunkten jeweils nur einen Zensierungsgrund, wonach zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung der Testperson kein Ereignis aufgetreten ist. Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 2 zu finden. Relevant sind jedoch ebenfalls die Gründe dafür, weshalb die Testpersonen nicht weiterbeobachtet wurden. Hierzu legte der pU keine Informationen im Rahmen dieser Endpunktanalysen vor. Aus dem Patientenfluss geht hervor, dass Personen aus beiden Studienarmen die Studie aus eigenem Wunsch abbrachen bzw. der Kontakt zu ihnen verloren wurde (N = 10 unter A+CHP und N = 8 unter CHOP). Weiterhin geht aus den nachgereichten Unterlagen des pU hervor, dass bei einigen Testpersonen (N = 3 unter A+CHP und N = 1 unter CHOP) keine adäquate Baseline- oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung vorlag. Der Umgang mit diesen Personen in den Endpunkten RFS und EFS bleibt damit unklar. Für den 2. Datenschnitt liegen diese Daten ebenfalls nicht vor. Aus der Nachbewertung ergeben sich keine Veränderungen in der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Zensierungsgründe der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben; Personen der zulassungskonformen Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 | A+CHP | CHOP |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Gesamtüberleben (Datenschnitt: 15.08.2018); Subgruppe Personen mit sALCL | N = 162¹⁾ | N = 154¹⁾ |
| Zensiert ²⁾ , n (%) zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch am Leben | 133 (82) 133 (82) | 110 (71) 110 (71) |
| Rezidivfreies Überleben durch IRF (Datenschnitt: 15.08.2018); Personen mit sALCL und CR durch IRF | N = 115³⁾ | N = 82³⁾ |
| Zensiert ²⁾ , n (%) zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch am Leben | 87 (76) 87 (76) | 59 (72) 59 (72) |
| Ereignisfreies Überleben durch IRF (Datenschnitt: 15.08.2018); Personen mit sALCL und CR durch IRF | N = 162¹⁾ | N = 154¹⁾ |
| Zensiert ⁴⁾ , n (%) kein Ereignis, Teil der laufenden Studie | 87 (54) 87 (54) | 59 (38) 59 (38) |

¹⁾ ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation (zulassungskonforme Population)

²⁾ Eine Zensierung erfolgte ausschließlich bei Personen, die zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch am Leben waren. Andere Gründe wurden nicht erfasst, so wurden beispielsweise Studienabbrecher (z. B. durch Lost-to-Follow-up oder Rückzug der Einverständniserklärung) nicht gesondert dargestellt.

³⁾ ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation (zulassungskonforme Population) mit einer CR zu EoT (gemäß IRF)

⁴⁾ Eine Zensierung erfolgte ausschließlich bei Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis erlitten haben und noch an der Studie teilnahmen. Andere Gründe wurden nicht berichtet.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss ITT: Intention-to-Treat; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

4.4 Endpunkte, die mit der B-Symptomatik assoziiert sind

In der Nutzenbewertung vom 15. September 2020 wurde die B-Symptomatik sowohl beim Endpunkt „vollständige Remission bei Personen mit B-Symptomatik bei Behandlungsbeginn“ als auch beim Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik“ bewertet.

Beim Endpunkt „vollständige Remission bei Personen mit B-Symptomatik bei Behandlungsbeginn“ wurde in der Nutzenbewertung angemerkt, dass unklar ist, wie viele Symptome erforderlich sind, um eine Person als B-symptomatisch zu klassifizieren. Dies hat der pU im Rahmen der Stellungnahme vom 6. Oktober 2020 klargestellt. Demnach musste mindestens eines der drei Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust > 10 %) erfüllt sein, damit eine Person als B-symptomatisch gewertet wurde. Ergänzend hat der pU Daten zu den einzelnen Symptomen zu Baseline nachgeliefert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: B-Symptomatik zu Baseline, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162¹⁾ | CHOP N = 154¹⁾ |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Personen mit B-Symptomen zu Baseline, n (%)</i> | | |
| Fieber | 44 (27) | 54 (35) |
| Nachtschweiß | 24 (15) | 23 (15) |
| Gewichtsverlust > 10 % | 27 (17) | 40 (26) |
| | 13 (8) | 18 (12) |

¹⁾ Zulassungskonforme ITT-Subpopulation (Personen mit sALCL)

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison

Der Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik“ wurde in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt. Der Stellungnahme des pU vom 6. Oktober 2020 waren keine weiterführenden Informationen zur Validität des Endpunktes zu entnehmen. Aus der Nachbewertung ergeben sich keine Veränderungen in der Nutzenbewertung.

Referenzen

1. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (ECHELON-2); clinical study SGN35-014; clinical study protocol, amendment 4 [unveröffentlicht]. 15.05.2018.
2. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; clinical study report SGN35-014 (body) [unveröffentlicht]. 15.10.2018.
3. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; clinical study SGN35-014; statistical analysis plan, version 5 [unveröffentlicht]. 15.05.2018.
4. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (Adcetris); Modul 4 F: In Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2020. [Zugriff: 03.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3786/2020-06-08_Modul4F_Brentuximab%20Vedotin.pdf.
5. **Takeda.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; Zusatzanalysen zur Studie ECHELON-2 [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Brentuximab/Vedotin [unveröffentlicht]. 06.10.2020.
7. **Takeda.** Zusatzanalysen zur Stellungnahme PTCL 2020b [unveröffentlicht]. 25.09.2020.