

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

Dossierbewertung vom 1. Oktober 2021

Datum des Amendments: 3. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
4 Statistische Methoden zur Anhebungsregel	7
5 Ergebnisse.....	8
5.1 Datengrundlage und Anwendung der Anhebungsregel.....	8
5.1.1 Überprüfung der Endpunkte.....	8
5.1.2 Gesamtüberleben.....	11
5.1.3 Vollständige Remission bei Personen mit B-Symptomatik zu Baseline.....	11
5.2 Folgetherapien.....	12
6 Zusammenfassung.....	13
Referenzen	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prüfung der Voraussetzungen Anhebungsregel für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte.....	9
Tabelle 2: Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Subpopulation sALCL; Datenschnitt 05.11.2020	12

Abkürzungsverzeichnis

A+CHP	Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
AHR	Anhebungsregel
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CR	Complete remission (vollständige Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EOt	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IRF	Independent Review Facility (Unabhängiges Prüfkomitee)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
nZP	Nicht-Zielpopulation
PT	Preferred Term/s
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

sALCL	Systemic anaplastic large-cell lymphoma (systemisches großzelliges Lymphom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse/n
SP	Studienpopulation
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
ZP	Zielpopulation

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 30. Juni 2021 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 randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie 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). Das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung des sALCL, weshalb nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit sALCL der Studie ECHELON-2 bewertungsrelevant ist.

Die Nutzenbewertung [3] wurde am 1. Oktober 2021 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 8. November 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU die Anhebungsregel zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen auf die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie angewendet. Da dieses Vorgehen noch nicht im Dossier enthalten war, wurde es auch nicht in der Nutzenbewertung abgebildet. Zudem hat der pU im Stellungnahmeverfahren die Folgetherapien systematisch aggregiert für die zulassungsrelevante Subgruppe sALCL für den finalen Datenschnitt vom 05. November 2020 aufbereitet.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Bewertung der Anwendung der Anhebungsregel sowie der Folgetherapien der Subpopulation sALCL bei der Studie ECHELON-2.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten für die Anwendung der Anhebungsregel zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen sowie die Folgetherapien der Subpopulation sALCL bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Oktober 2021 [11]
- Wortprotokoll der mündlichen Anhörung vom 8. November 2021 [2]
- Nachgereichte Unterlagen des pU vom 12. November 2021 [12] nach der mündlichen Anhörung
- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin [10]
- Studienbericht [6,7] inkl. Studienprotokoll [8], statistischem Analyseplan (SAP) [9] und Addendum [5] der Studie ECHELON-2 einschließlich Zusatzanalysen für die bewertungsrelevante Subgruppe [13,14]

4 Statistische Methoden zur Anhebungsregel

Das IQWiG hat im Jahre 2018 ein Arbeitspapier zur „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ [4] publiziert. Dies bezieht sich auf die besondere Situation, dass nur eine Teilpopulation einer Studienpopulation für die Untersuchung relevant ist. Das Herausgreifen einer Teilpopulation aus einer Studienpopulation geht in der Regel mit einem Powerverlust einher.

Die Simulationsstudie des IQWiG bezieht sich auf eine Situation mit vier spezifischen Voraussetzungen (siehe nachfolgender Abschnitt) und in diesem Rahmen wurden verschiedene Testprozeduren in diversen Szenarien simuliert. Nach „Abwägung von Einbußen beim empirischen Fehler 1. Art, Zugewinn bei der empirischen Power sowie Praktikabilität erweist sich die Anhebungsregel (Testprozedur AHR₁₅) als das Verfahren der Wahl“ [4]. Sind die vier Voraussetzungen gegeben, wird gemäß der Anhebungsregel (AHR₁₅) das Signifikanzniveau des Signifikanztests auf 15 % angehoben.

Die Anwendung der Anhebungsregel bezieht sich auf die besondere Situation, in der die Studienpopulation (SP) in eine Zielpopulation (ZP) sowie eine Nicht-Zielpopulation (nZP) aufgeteilt wird und folgende vier Voraussetzungen gelten:

- Für die ZP liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor ($p \geq 0,05$).
- Für die SP liegt ein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor ($p < 0,05$).
- Die Effektschätzungen von ZP und nZP weisen in dieselbe Effektrichtung.
- Für den Interaktionstest zwischen der ZP und nZP liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor ($p_{ia} \geq 0,05$).

5 Ergebnisse

5.1 Datengrundlage und Anwendung der Anhebungsregel

In der Studie ECHELON-2 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin bei unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) untersucht. Die Zulassung der EMA bezieht sich jedoch ausschließlich auf den Subtyp sALCL, weshalb nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit sALCL der Studie ECHELON-2 bewertungsrelevant ist. In dieser Subpopulation zeigte sich zum ersten Datenschnitt (15.08.2018), bei 29 Ereignissen im Interventionsarm vs. 44 Ereignissen im Kontrollarm, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brentuximab Vedotin: HR = 0,54; 95%-KI [0,34; 0,87]; $p = 0,0096$. Zum darauffolgenden Datenschnitt (25.09.2019) ereigneten sich 5 weitere Todesfälle im Interventionsarm (34 vs. 44), der Effekt war weiterhin knapp statistisch signifikant: HR = 0,63; 95%-KI [0,40; 0,99]; $p = 0,0433$. Zur finalen Analyse vom 05.11.2020 traten mit 39 vs. 49 Ereignissen in beiden Studienarmen jeweils 5 weitere Todesfälle auf, der Effekt war jedoch statistisch nicht mehr signifikant: HR = 0,66; 95%-KI [0,43; 1,01]; $p = 0,053$. Trotz einer höheren Ereigniszahl und statistischer Power (seit dem ersten Datenschnitt kamen mit 15 Todesfällen 20 % Ereignisse hinzu) verringerte sich die Stärke des Effekts graduell von einem HR von 0,54 auf ein HR von 0,66. Vor diesem Hintergrund hat der pU in der schriftlichen Stellungnahme die Anhebungsregel in der Studie ECHELON-2 auf die Subpopulation sALCL für den finalen Datenschnitt angewendet. Daher werden für die Anwendung der Anhebungsregel Teilnehmende mit PTCL als SP definiert, die zulassungskonforme Subpopulation sALCL entspricht der ZP und alle anderen eingeschlossenen Subtypen des PTCL (PTCL ohne weitere Spezifizierung, angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, adultes T-Zell-Leukämie/-Lymphom und enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom) entsprechen der nZP.

Für den Endpunkt vollständige Remission mit B-Symptomatik zu Baseline hat der pU, aufgrund der nicht-gegebenen Patientenrelevanz von Studienteilnehmenden ohne B-Symptomatik für die Anwendung der Anhebungsregel, alle Studienteilnehmenden ohne B-Symptomatik zu Baseline nicht berücksichtigt.

5.1.1 Überprüfung der Endpunkte

Die SP (ITT-Population) umfasst insgesamt 452 Studienteilnehmende mit PTCL (A+CHP: $n = 226$; CHOP: $n = 226$). Die Population teilt sich auf in 316 (70 %) Teilnehmende der ZP (A+CHP: $n = 162$; CHOP: $n = 154$) und in 136 (30 %) Teilnehmende der nZP (A+CHP: $n = 64$; CHOP: $n = 72$).

Die Anhebungsregel wurde vom pU für alle in der Nutzenbewertung in der zusammenfassenden Tabelle 32 dargestellten Endpunkte überprüft. Eine Abstufung der Endpunkte nach Relevanz wurde nicht vorgenommen. Die Überprüfung der Voraussetzungen der Anhebungsregel mit der Studienpopulation PTCL sind in Tabelle 1 zu finden. Die Prüfung erfolgte sequentiell, d. h. wenn bereits bei der ersten Voraussetzung (für die ZP liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor) der p-Wert unter 0,05 lag, wurde keine Prüfung der übrigen Voraussetzungen vorgenommen. Zudem wurde auch keine weitere Überprüfung vorgenommen, wenn der p-Wert bei der ersten Voraussetzung über 0,15 liegt, denn dann würde auch die Anhebung auf ein Signifikanzniveau von 15 % nicht zu einer Änderung der bereits bekannten statistischen Signifikanz bei der ZP führen.

Bei der Mehrheit der Endpunkte ist überwiegend die erste Voraussetzung nicht erfüllt oder der p-Wert des Signifikanztests für die ZP lag über 0,15, sodass die Anpassung des Signifikanzniveaus auch kein anderes Ergebnis bringen würde. Eine weitere Überprüfung der übrigen drei Voraussetzungen wurde vom pU für diese Endpunkte nicht vorgenommen. Eine detaillierte Betrachtung der Endpunkte, bei denen alle Voraussetzungen erfüllt waren, erfolgt innerhalb der nächsten Kapitel.

Bei den Endpunkten FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion und EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion liegt der p-Wert der ZP zwischen 0,05 und 0,15. Der pU hat die weiteren Voraussetzungen dennoch nicht geprüft, da bei allen drei Endpunkten die obere Grenze des möglicherweise angepassten 85%-Konfidenzintervalls nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, sodass auch im Falle der erfolgreichen Prüfung der vier Voraussetzungen der Anhebungsregel keine klinische Relevanz gegeben wäre.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ist zwar die erste Voraussetzung erfüllt, aber die zweite Voraussetzung nicht (für die SP liegt ein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau 0,05 vor), sodass die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel nicht gegeben sind.

Tabelle 1: Prüfung der Voraussetzungen Anhebungsregel für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte.

Studie ECHELON-2	ZP kein sig. Test (p ≥ 0,05)	SP sig. Test (p < 0,05)	ZP u. nZP gleiche Effektrichtung	Interaktion kein sig. Test (p _{ia} ≥ 0,05)
Mortalität				
Gesamtmortalität ¹⁾	p = 0,053	p = 0,0424	ZP: HR = 0,66 nZP: HR = 0,76	p = 0,4916
Morbidität				
CR zu EoT; Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn ⁷⁾	p = 0,1202	p = 0,0449	ZP: RR = 1,29 nZP: RR = 1,37	p = 0,9334
Rezidivfreies Überleben gemäß Prüfpersonal ¹⁾	p = 0,7573 ²⁾	-	-	-
Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfpersonal ¹⁾	p = 0,0034 ²⁾	-	-	-
EQ-5D-VAS	p = 0,7942 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala Fatigue	p = 0,3153 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala Schmerz	p = 0,0480 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala Übelkeit und Erbrechen	p = 0,0076 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Item Dyspnoe	p = 0,5702 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Item Appetitverlust	p = 0,1729 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Item Schlaflosigkeit	p = 0,7425 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Item Obstipation	p = 0,3101 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Item Diarrhö	p = 0,0134 ²⁾	-	-	-
FACT/GOG-Ntx	p = 0,1021 ³⁾	-	-	-

Studie ECHOLON-2	ZP kein sig. Test (p ≥ 0,05)	SP sig. Test (p < 0,05)	ZP u. nZP gleiche Effektrichtung	Interaktion kein sig. Test (p _{ia} ≥ 0,05)
Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 - Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität	p = 0,6143 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala physische Funktion	p = 0,6719 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion	p = 0,1454 ⁴⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala emotionale Funktion	p = 0,3871 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala kognitive Funktion	p = 0,2196 ²⁾	-	-	-
EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion	p = 0,1260 ⁵⁾	-	-	-
Sicherheit				
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,3832 ²⁾	-	-	-
SUE	p = 0,3206 ²⁾	-	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	p = 0,0500	p = 1 ⁶⁾	-	-
UE des SMQ Periphere Neuropathie	p = 0,6352 ²⁾	-	-	-
UE Grad ≥ 3 des SMQ Periphere Neuropathie	p = 0,3530 ²⁾	-	-	-

¹⁾ Datenschnitt vom 05.11.2020.

²⁾ Das Ergebnis des Signifikanztests ist entweder signifikant (p < 0,05) oder liegt über einem p-Wert von 0,15, sodass eine mögliche Anhebung auf ein Signifikanzniveau von 15 % nicht zu einer Änderung der bereits bekannten statistischen Signifikanz führen würde. Die Prüfung weiterer Voraussetzungen wurde dementsprechend auch nicht vom pU berichtet und wird hier auch nicht dargestellt.

³⁾ Für den Endpunkt FACT/GOG-Ntx gibt der pU als Ergebnis für das Hedges' g -0,29, 85%-KI: [-0,48; -0,10] an. Der Effektschätzer sowie die zugrunde liegenden Daten (MW (SD)) stimmen jedoch nicht mit den Daten aus Modul 4 des Nutzendossiers überein (Hedges' g -0,19, 95%-KI [-0,42; 0,04]). Vom pU wurde bei der Anhebungsregel offensichtlich die Auswertung zum Zeitpunkt der EoT-Visite herangezogen und nicht die relevante Auswertung unter Berücksichtigung aller Testpersonen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer weiteren Erhebung im Behandlungsverlauf. Ein angehobenes 85%-KI für diese Auswertung liegt nicht vor. Allerdings liegt der Effektschätzer des Hedges' g mit -0,19 bereits unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Die Prüfung weiterer Voraussetzungen wurde nicht vom pU berichtet und wird hier auch nicht dargestellt.

⁴⁾ Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion ist das Ergebnis für Hedges' g -0,17, 85%-KI: [-0,34; 0,00]. In Bezug auf die Relevanz des Effektes liegt das möglicherweise angehobene 85%-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Die Prüfung weiterer Voraussetzungen wurde dementsprechend auch nicht vom pU berichtet und wird hier auch nicht dargestellt.

⁵⁾ Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion ist das Ergebnis für Hedges' g -0,18, 85%-KI: [-0,34; -0,01]. In Bezug auf die Relevanz des Effektes liegt das möglicherweise angehobene 85%-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Die Prüfung weiterer Voraussetzungen wurde dementsprechend auch nicht vom pU berichtet und wird hier auch nicht dargestellt.

⁶⁾ P-Wert basierend auf Fishers exakter Test. In den Berechnungen für das Nutzendossier wurde vom pU dagegen ein Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung angewendet: p = 0,8827. Das Ergebnis des Signifikanztests ist in jedem Fall nicht statistisch signifikant (p ≥ 0,05). Die Prüfung weiterer Voraussetzungen wurde dementsprechend auch nicht vom pU berichtet und wird hier auch nicht dargestellt.

⁷⁾ SP bestehend aus Studienteilnehmenden mit PTCL und B-Symptomatik zu Baseline (A+CHP: n = 63; CHOP: n = 72; entspricht 135 Studienteilnehmenden und damit 29,9 % der ITT-Population). ZP bestehend aus Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn (A+CHP: n = 44; CHOP: n = 54), nZP bestehend aus Personen mit PTCL außer sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn (A+CHP: n = 19; CHOP: n = 18). Somit werden Personen mit PTCL ohne B-Symptomatik zu Baseline in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; KI: Konfidenzintervall; CR: vollständige Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; NCI: National Cancer Institute; nZP: Nicht-Zielpopulation; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SMQ: Standardized MedDRA Queries; SP: Studienpopulation; SUE: Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ZP: Zielpopulation.

Darüber hinaus hat der pU die Voraussetzungen der Anhebungsregel für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und schwere unerwünschte Ereignisse (EORTC \geq Grad 3) nach SOC und PT überprüft. Bei allen Endpunkten liegt der p-Wert des Signifikanztests der ZP außerhalb des Wertebereichs [0,05; 0,15[, sodass der pU keine weiteren Voraussetzungen überprüft hat.

5.1.2 Gesamtüberleben

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben wurden alle vier Voraussetzungen der Anhebungsregel erfüllt. Damit kann das Signifikanzniveau bei diesem Endpunkt auf 15 % angehoben werden. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests liegt bei $p = 0,053$ und das Hazard Ratio beträgt 0,66 (angepasstes 85%-KI: [0,484; 0,901]). Unter diesen Voraussetzungen ist das Testergebnis statistisch signifikant zugunsten der A+CHP-Gruppe.

5.1.3 Vollständige Remission bei Personen mit B-Symptomatik zu Baseline

Für den Endpunkt vollständige Remission zum Behandlungsende (CR zu EoT) hat der pU als SP Studienteilnehmende mit PTCL und B-Symptomatik zu Baseline (A+CHP: $n = 63$; CHOP: $n = 72$; entspricht 135 Studienteilnehmenden und damit 29,9 % der ITT-Population) gewählt. Die ZP sind dann Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn (A+CHP: $n = 44$; CHOP: $n = 54$), während Personen mit einem PTCL außer sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn der nZP entsprechen (A+CHP: $n = 19$; CHOP: $n = 18$). Somit werden Personen mit PTCL ohne B-Symptomatik zu Baseline (A+CHP: $n = 163$; CHOP: $n = 154$; entspricht 317 Studienteilnehmenden und damit 70,1 % der ITT-Population) in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Der pU begründet dies mit der fehlenden Patientenrelevanz für diese Teilpopulation.

Gemäß Tabelle 1 sind die vier Voraussetzungen formal erfüllt und das Signifikanzniveau kann bei diesem Endpunkt auf 15 % angehoben werden. Der p-Wert des Chi-Quadrat-Hypothesentests liegt bei $p = 0,1202$ und das relative Risiko beträgt 1,29 (angepasstes 85%-KI: [k. A.; k. A.]). Damit ist das Testergebnis statistisch signifikant. Für das angepasste 85%-KI zum RR von 1,29 legt der pU keine Daten vor.

Bei dieser Analyse des Endpunkts wird ein wesentlicher Teil der Studienpopulation (ca. 70 %) nicht berücksichtigt. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz in der Subgruppe der Studienteilnehmenden ohne B-Symptomatik wird die Darstellung der Anwendung der Anhebungsregel in der Subgruppe der Personen mit B-Symptomatik trotzdem ergänzend dargestellt. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse auf alle Studienteilnehmenden (also auch Patientinnen und Patienten ohne B-Symptomatik) generalisierbar sind. Es sind keine Informationen bekannt, ob zwischen den Subgruppen der Patientinnen und Patienten mit oder ohne B-Symptomatik relevante Unterschiede vorliegen, die einen modifizierten Effekt haben könnten. Es sind auch keine anderen Ergebnisse zu diesen Subgruppen bekannt (z. B. Daten zum Gesamtüberleben zwischen den beiden Subgruppen). Die Ergebnisse sind daher nur für die Subgruppe Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline aussagekräftig.

5.2 Folgetherapien

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU systematisch aggregiert aufbereitete Informationen zu Folgetherapien für die zulassungskonforme Subpopulation sALCL für den Datenschnitt der finalen Analyse (05.11.2020) vorgelegt.

Antineoplastische Folgetherapien wurden während der Nachbeobachtung bis zum Studienende oder Tod erhoben und sind in Tabelle 2 für den finalen Datenschnitt vom 05.11.2020 dargestellt. Mit 38 % erhielten anteilig mehr Personen des Kontrollarms mindestens eine antineoplastische Folgetherapie verglichen mit der Interventionsgruppe (23 %). Darunter fällt insbesondere Brentuximab Vedotin, was bei 19 (12 %) bzw. 39 (25 %) Teilnehmenden im A+CHP- bzw. CHOP-Arm angewendet wurde. Konsolidierende Folgetherapien wurden dagegen deutlich häufiger Patientinnen und Patienten des Interventionsarms verabreicht. Am häufigsten wurden dabei autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt: im A+CHP-Arm erhielten 37 (23 %) Teilnehmende eine autologe Stammzelltransplantation, während im CHOP-Arm 20 (13 %) Teilnehmende eine autologe Stammzelltransplantation erhielten.

Tabelle 2: Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Subpopulation sALCL; Datenschnitt 05.11.2020

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	36 (22) ²⁾	19 (12)
Nein	108 (67)	101 (66)
Davon dennoch erhalten	0	1 (< 1)
Keine Angabe	8 (5) ²⁾	22 (14)
<i>Konsolidierende Folgetherapien, n (%)</i>	48 (30)	23 (15)
Konsolidierende Radiotherapie	14 (9)	4 (3)
Stammzelltransplantationen	37 (23)	20 (13)
Autologe Stammzelltransplantation	37 (23)	20 (13)
<i>Antineoplastische Folgetherapien, n (%)</i>	38 (23)	59 (38)
Systemische Therapie bei residualer oder progressiver Erkrankung	33 (20)	58 (38)
Palliative Bestrahlung	9 (6)	5 (3)
Systemische Behandlung einer sekundären malignen Erkrankung	4 (2)	2 (1)
<i>Anzahl an unterschiedlichen antineoplastischen Folgetherapien pro Patient/Patientin</i>	n = 38	n = 59
MW (SD)	1,2 (0,4)	1,1 (0,3)
Median (min; max)	1,0 (1; 2)	1,0 (1; 2)
<i>Antineoplastische Folgetherapien nach Arzneimitteln, n (%)</i>		
Brentuximab Vedotin enthaltend	19 (12)	39 (25)

¹⁾ Bezogen auf die ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation gemäß lokaler sALCL-Diagnose.

²⁾ Bei einer Person, die eine SZT erhalten hat, fehlt die Angabe, ob diese geplant war.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation.

6 Zusammenfassung

Nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin zum Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung Unterlagen zur Anwendung der Anhebungsregel sowie der Folgetherapien in der Subpopulation sALCL vorgelegt. Diese Unterlagen wurden im vorliegenden Amendment bewertet.

Der pU hat eine Prüfung der vier Voraussetzungen der Anhebungsregel gemäß dem IQWiG-Arbeitspapier für alle berücksichtigten Endpunkte der Nutzenbewertung vorgelegt. Die Anhebungsregel soll dem möglichen Powerverlust durch Betrachtung der Teilpopulation sALCL aus der Studienpopulation PTCL in der Studie ECHELON-2 Rechnung tragen.

Bei der Anwendung der Voraussetzungen der Anhebungsregel ist der pU sequentiell vorgegangen, d. h. sobald eine Voraussetzung nicht gegeben war, wurden die übrigen Voraussetzungen nicht geprüft. Dabei wurden bei der ersten Voraussetzung nicht nur die Vorgaben des IQWiG geprüft (ZP weist kein signifikantes Testergebnis auf), sondern darüber hinaus zwei weitere Voraussetzungen: Zum einen, ob der p-Wert des Signifikanztests größer als 0,15 ist, denn dann würde die Anwendung der Anhebungsregel zu keiner Änderung des Signifikanzergebnisses führen. Zum anderen wurde geprüft, ob bei den patientenberichteten Endpunkten die obere Grenze des möglicherweise durch die Anhebungsregel angepassten 85%-KI des Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. die untere Grenze nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen. Diese beiden Voraussetzungen wurden in dieser Weise nicht im IQWiG-Arbeitspapier expliziert. Das Vorgehen des pU ist jedoch nachvollziehbar. Dennoch ist festzuhalten, dass die Überprüfung der vier Voraussetzungen der Anhebungsregel gemäß IQWiG-Arbeitspapier nicht vollständig für alle Endpunkte durchgeführt wurde, wenn eine der vom pU selbst definierten Voraussetzungen zum Abbruch der Überprüfung führte. Insbesondere bei den patientenberichteten Endpunkten bleibt unklar, ob bei den drei Endpunkten FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion und EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion die vier Voraussetzungen der Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind – unabhängig davon, ob ein möglicherweise signifikanter Effekt von klinischer Relevanz wäre oder nicht.

Die vier Voraussetzungen der Anhebungsregel waren bei zwei Endpunkten formal erfüllt, nämlich Gesamtüberleben und vollständige Remission zum Behandlungsende bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline. Bei beiden Endpunkten ist der Effekt nach Anwendung der Anhebungsregel signifikant zugunsten der A+CHP-Gruppe in der Studie ECHELON-2.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass der Effekt zu den beiden vorangegangenen Datenschnitten statistisch signifikant zugunsten von Brentuximab Vedotin war. Trotz einer höheren Ereigniszahl und damit höherer statistischer Power verringerte sich die Stärke des Effekts graduell von einem HR von 0,54 auf ein HR von 0,66. Weiterhin ist einschränkend hinzuzufügen, dass bei dem Endpunkt vollständige Remission zum Behandlungsende bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline aufgrund der Patientenrelevanz nur eine Teilpopulation der Studie ECHELON-2 betrachtet wird. Ca. 70 % der Patientinnen und Patienten wiesen zu Baseline keine B-Symptomatik auf. Das Ergebnis für diesen Endpunkt gilt daher ausschließlich für die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline (ca. 30 %).

Es ist abschließend darauf hinzuweisen, dass die EMA [1] die Zulassung bei Adcetris auf Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL in Kombination mit CHP eingeschränkt hat und somit die Zulassung nicht auf die gesamte heterogene Gruppe der PTCL erteilt hat. Zum einen wurden in der Studie ECHELON-2 nicht alle existierenden PTCL-Subtypen untersucht und zum anderen war die Gruppe der sALCL in der Studie ECHELON-2 mit 70 % überrepräsentiert (der Anteil von sALCL von allen PTCL-Subtypen wird auf ca. 15 % geschätzt). Dies führte dazu, dass die Daten für Teilnehmende mit non-sALCL nicht belastbar waren bzw. für einzelne PTCL-Subtypen nicht ausreichend Daten vorlagen [1].

Die nachgereichten Daten zu den Folgetherapien zum finalen Datenschnitt vom 05.11.2020 unterscheiden sich nicht wesentlich von den Daten, die bereits zum Datenschnitt der primären Analyse vom 15.08.2018 vorlagen.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA)**. Adcetris: European Public Assessment Report Variation EMEA/H/C/002455/II/0070 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 26.03.2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio_en.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Brentuximab Vedotin; Stenographisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 08.11.2021. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-709/2021-11-08_Wortprotokoll_Brentuximab_Vedotin-D-709.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 11.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4906/2021-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vedotin_D-709.pdf.
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; Arbeitspapier; GA18-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 20.06.2018. [Zugriff: 11.11.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 638). URL: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf.
5. **Seagen**. 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 addendum [unveröffentlicht]. 2021.
6. **Seattle Genetics**. ECHELON-2; clinical study report, supplemental tables and figures section [unveröffentlicht]. 2018.
7. **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 SGN35-014 (body); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
8. **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 SGN35-014: Protocol Amendment 5 vom 12.12.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
9. **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 SGN35-014; statistical analysis plan (Version 5 vom 15. Mai 2018) [unveröffentlicht]. 2018.

10. **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); 21.06.2021. [Zugriff: 11.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4904/Modul4F_Brentuximab_Vedotin.pdf.
11. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS), Anwendungsgebiet: sALCL, Erstlinie; erneute Bewertung nach Fristablauf [unveröffentlicht]. 22.10.2021.
12. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS); Nachreichung nach mündlicher Anhörung [unveröffentlicht]. 12.11.2021.
13. **Takeda.** Zusatzanalysen ECHELON-2, Zweitbewertung [unveröffentlicht]. 2021.
14. **Takeda.** Zusatzanalysen Studie ECHELON-2 [unveröffentlicht]. 2020.