

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V -  
Brentuximabvedotin**

Vom 16. Mai 2013

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## 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 Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brentuximabvedotin ist der 1. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 1. November 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Brentuximabvedotin zur Behandlung rezidivierender / refraktärer Hodgkin-Lymphome und rezidivierender / refraktärer anaplastischer großzelliger Lymphome 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 Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der 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 1. März 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-05) 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 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Brentuximabvedotin nicht abgestellt.

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

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

##### a) Behandlung rezidivierender / refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SG035-0003 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische offene Studie der Phase II. In die Studie wurden 102 Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 und 1 eingeschlossen, bei denen ein histologisch dokumentiertes, rezidiviertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom vorlag und die mindestens eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) als Vortherapie erhalten haben. Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg KG wurde als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus (Behandlungszyklus) gegeben. Die Zahl der zu verabreichenden Zyklen betrug minimal 8 und maximal 16 Zyklen. Die mediane Anzahl der verabreichten

Zyklen lag bei 9 Zyklen. Nach Behandlungsende wurden die Patienten alle 12 Wochen in Bezug auf Krankheitsstatus oder Tod nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsphase dauert weiterhin an.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die fehlende Kontrollgruppe in der Studie SG035-0003 und die fehlende Validität der vorgelegten historischen Vergleiche. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

#### Mortalität

In der Studie SG035-0003 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum primären Analysezeitpunkt (16. September 2010) waren 13 der 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zusätzlich erfolgten im Oktober 2011 sowie April 2012 weitere Analysen. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren 36 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 27 Monaten (95 %-KI: 23,9, --). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht erreicht (95 %-KI: 27; --).

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich auf Basis verschiedener Phase-II-Studien und retrospektiver Analysen von Fallberichten durchgeführt. Die Angaben zum Gesamtüberleben lagen hierbei zwischen 11 Monaten und 3,5 Jahren. Somit liegen gegenüber der geschätzten medianen Überlebenszeit von 27 Monaten unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin (Studie SG035-0003) Angaben vor, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil von Brentuximabvedotin hinsichtlich der Überlebensdauer erkennen lassen.

Dieser historische Vergleich ist jedoch mit zahlreichen Limitationen versehen. So wurden zum einen nur Studien oder Fallserien herangezogen, bei denen der Wirkstoff Gemcitabin bzw. Kombinationstherapien mit diesem Wirkstoff als Intervention angewendet wurden, weitere Interventionen blieben unberücksichtigt. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv der

herangezogenen retrospektiven Studien/Fallserien sehr heterogen und schließt nicht ausschließlich Patienten ein, die zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wie es der Zulassung von Brentuximabvedotin entspricht. Eine weitere Limitation besteht in der nicht-standardisierten Erhebung der Daten und Häufigkeit der Nachbeobachtung der Patienten aus der retrospektiven Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben bzw. Postprogression Survival (PPS) aus einem internationalen Patientenregister<sup>1</sup>. Der pharmazeutische Unternehmer liefert keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt wurden. Es handelt sich um eine nicht systematische Übersicht, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben sind und der Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens eventuell unterschätzt wird. Auch die EMA führt in ihrem Bewertungsbericht<sup>2</sup> zu Brentuximabvedotin aus, dass die vorliegenden Daten mindestens vergleichbar mit den historischen Kontrollen, möglicherweise besser sind, eine eindeutige Schlussfolgerung jedoch nicht möglich ist.

Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand fraglich, da in Deutschland ein hoher Standard der begleitenden supportiven Maßnahmen und der generellen Versorgung der Hodgkin-Erkrankung, der sich in den vergangenen Jahren weiter verbessert hat, vorliegt. Dies führt zu einer Verzerrung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Mortalität, da eine Vergleichbarkeit der Versorgungssituation von 1990 bis 2000, wie sie für den vorgelegten historischen Vergleich überwiegend zugrunde gelegt wurde, gegenüber der heutigen nicht mit hinreichender Sicherheit gegeben ist. Darüber hinaus wiesen die Patienten der Studie SG035-0003 einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Patienten mit rezidierten oder refraktären Hodgkin-Lymphomen, die bereits eine ASCT erhalten haben, weisen möglicherweise jedoch einen ungünstigeren ECOG-Status auf.

In der Gesamtbetrachtung dieser Aspekte ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs, der Unsicherheit der Datenlage sowie der Heterogenität und Widersprüchlichkeit der Daten zum Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.

## Morbidität

### *Komplette Remission (CR)*

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung u.a. gefordert,

---

<sup>1</sup> Arai et al. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology. Leuk Lymphoma*. 2013 Apr 26. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/10428194.2013.798868)

<sup>2</sup> Assessment report brentuximab vedotin (adcetris) EMEA/H/C/002455; Seite 92; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002455/WC500135054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)

dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren<sup>3</sup>. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Zusatznutzen fraglich. 35 Patienten der Studie SG035-0003 erreichten eine komplette Remission (34 %; 95 %-KI: 25,2; 44,4). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Dieser historische Vergleich auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien/Fallserien weist jedoch methodische Mängel auf. Zum einen beschränkt sich die Auswahl der Studien/Fallserien auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien/Fallserien identifiziert wurden, so dass hier ebenfalls von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben und der Effekt hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes CR keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

#### *Rückgangsrage B-Symptomatik*

Der Endpunkt "Rückgangsrage der B-Symptomatik" wurde definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben. 35 Patienten (35 % der Studienpopulation) wies zu Studienbeginn nachweisbare Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. 27 Patienten (77 %) erreichten einen Rückgang aller B-Symptome.

Dies stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. Die Intensität der B-Symptomatik wurde jedoch nicht erfasst, es liegen lediglich Angaben zum Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen der B-Symptomatik vor. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus weist nur etwa ein Drittel der Patienten diese Symptomatik auf. Ein historischer Vergleich wurde für diesen Endpunkt nicht durchgeführt. In Bezug auf die Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust ergibt sich zwar ein Zusatznutzen, der jedoch insbesondere aufgrund fehlender Angaben zur Dauer des Therapieansprechens und zur Intensität der Symptomatik in seinem Ausmaß nicht valide quantifizierbar ist.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 25,1 Wochen (95 %-KI: 21,9; 39,1), das ereignisfreie Überleben lag bei 29 Wochen (95 %-KI: 23,9; 38,3). Bei diesen Endpunkten

---

<sup>3</sup> Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogression) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS vor der Studie unklar ist, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage der Endpunkte PFS und EFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

### *Objektive Ansprechrate (ORR)*

Die "Objektive Ansprechrate" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie SG035-0003. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit partieller Remission sowie Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

### Lebensqualität

In der Studie SG035-0003 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Brentuximabvedotin keine Daten vor.

### Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Brentuximabvedotin stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der Studie SG035-0003 kam es bei 98 Prozent der Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis und ein Viertel der Patienten war von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. 20 Prozent der Patienten brachen die Behandlung mit Brentuximabvedotin aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Etwa die Hälfte der Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war auf periphere Neuropathien zurückzuführen.

Am häufigsten traten periphere Neuropathien (SMQ „periphere Neuropathien“, 55 %), insbesondere sensorische Neuropathien (47 %), sowie Müdigkeit (46 %), Übelkeit (42 %), Infektionen der oberen Atemwege (37 %), Diarrhoe (36 %), Pyrexie (29 %), Erbrechen (22 %) und Neutropenien (22 %) auf.

Kein unerwünschtes Ereignis mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ überstieg einen CTCAE-Schweregrad von 3. Bei 60 % der Patienten waren diese Ereignisse, insbesondere

sensorische Neuropathien, bereits im Verlauf der Studie reversibel oder zumindest in ihrer Ausprägung abgeklungen. Darüber hinaus wurden diese Ereignisse durch rechtzeitige Diagnose und Maßnahmen wie bspw. Dosisreduktion bewältigt.

CTCAE-Grad 3 oder 4 Neutropenien traten bei 20 % der Patienten auf. Diese Ereignisse waren überwiegend von kurzer Dauer und durch Dosisreduktionen sowie supportive Gabe von Wachstumsfaktoren kontrollierbar.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere wegen fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

b) Behandlung rezidivierter / refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach mind. zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation / Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (ASCT-naive Patienten)

Für Patienten mit rezidivierten / refraktären Hodgkin-Lymphomen, für die eine autologe Stammzelltransplantation als Behandlungsoption nicht in Frage kommt, liegt keine relevante Einzelstudie zugrunde. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden selektierte Daten einzelner, ASCT-naiver Patienten aus Phase-I-Studien sowie aus Named Patient Programs (NPP-)Fallserien zusammengefasst. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 59 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten haben und für die eine Stammzelltransplantation oder Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommen. Bei 41 dieser Patienten kann von einer zulassungskonformen Behandlung mit Brentuximabvedotin ausgegangen werden. Bei der Quantifizierung des Zusatznutzens werden nur die zulassungskonform behandelten Patienten berücksichtigt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wie folgt bewertet:



Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die fehlende Kontrollgruppe in den vorgelegten Studien/Fallserien. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

#### Mortalität

Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens können somit für die Patientenpopulation der ASCT-naiven Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht getroffen werden.

#### Morbidität

##### *Objektive Ansprechrate (ORR)*

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien "Anteil der Patienten mit partieller Remission" sowie "Anteil der Patienten mit kompletter Remission" zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

##### *Komplette Remission (CR)*

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Von den 41 zulassungskonform behandelten Patienten erreichten 22 % eine komplette Remission. Es ist jedoch unklar, mit welcher Methodik in der aggregierten Fallserie ein Therapieansprechen erhoben wurde. Insgesamt kann somit aufgrund fehlender Angaben zur Erhebung und Operationalisierung auf der

Grundlage des Endpunktes CR keine valide Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

#### *Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben*

In der aggregierten Fallserie wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten haben und für die eine ASCT oder Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption, beispielsweise aufgrund ungenügendem Ansprechens auf die vorangegangenen Therapien, Komorbiditäten oder Alter des Patienten, keine Behandlungsoption darstellt. Von den 41 Patienten, die eine zulassungskonforme Behandlung ihrer rezidierten / refraktären Erkrankung mit Brentuximabvedotin erhalten haben, erhielten 8 Patienten (19 %) im Anschluss an die Behandlung mit Brentuximabvedotin eine ASCT. In Anbetracht der Tatsache, dass Brentuximabvedotin erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung indiziert ist, stellt die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation im Anschluss an eine Behandlung mit Brentuximabvedotin infolge eines Ansprechens auf diese Therapie grundsätzlich einen patientenrelevanten Effekt dar. Es wurde jedoch nicht dargelegt, welche Art der SCT (autolog oder allogene) die Patienten erhielten. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Zeitpunkt der Analyse, es ist somit nicht ermittelbar, ob die SCT unmittelbar nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin oder ob vor der SCT weitere (antineoplastische) Behandlungen erfolgten. Daten aus adäquaten Langzeitbeobachtungen (z.B. zur Dauer des Therapieansprechens) liegen nicht vor. In welchem Ausmaß Patienten von einer SCT nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin profitierten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht bewertet werden. Somit kann auf der Grundlage dieses Endpunktes keine valide Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

#### Lebensqualität

Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität auch für diese Patientenpopulation keine Daten vor.

#### Nebenwirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen wurden deskriptive Angaben aus den entsprechenden Originalstudien und Fallserien vorgelegt. Eine separate Auswertung für die zulassungskonform behandelten Patienten lag nicht vor. Die Methodik zur Erfassung der Nebenwirkungen aus den NPP Fallserien ist unklar.

Die Häufigkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses wurde für diese Population nicht angegeben. UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  traten bei 42,4 % der Patienten auf. Bei 15 Patienten (25 %) wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bei 7 Patienten (12 %) führten unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch.

Auch in der Population der ASCT-naiven Patienten traten überwiegend periphere Neuropathien (SMQ „periphere Neuropathie“; 25 Patienten, 42 %) auf.

Wie bereits für die Patientenpopulation, die mindestens eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) als Vortherapie erhalten haben, werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Erfassung der Nebenwirkungen, zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien/Fallserien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### c) Behandlung rezidivierter / refraktärer anaplastischer großzelliger Lymphome

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SG035-0004 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische offene Studie der Phase II. In der Studie wurden 58 Patienten mit einem rezidivierendem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) untersucht. Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg KG wurde als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus (Behandlungszyklus) gegeben. Die mediane Anzahl der verabreichten Zyklen lag bei 7 Zyklen. Nach Behandlungsende wurden die Patienten in Bezug auf Krankheitsstatus oder Tod nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsphase dauert weiterhin an.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die fehlende Kontrollgruppe in der vorgelegten Studie SG035-0004 und die fehlende Validität des vorgelegten historischen Vergleichs. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

### Mortalität

In der Studie SG035-0004 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Analysezeitpunkt waren 19 der 58 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 70 % (95 %-KI: 59; 82). Die Kaplan-Meier-Kurve deutet darauf hin, dass nach ca. 15 Monaten ein Plateau erreicht ist, d.h. keine weiteren Todesfälle auftreten. Es ist zu beachten, dass die Fallzahl der Studie sehr klein ist und darüber hinaus nicht für alle Patienten Überlebensdaten für einen Beobachtungszeitraum von 15 oder mehr Monaten vorliegen. Von der EMA werden weitere Daten zum Gesamtüberleben gefordert sobald diese vorliegen. Eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" ist aufgrund der Unsicherheit der Datenlage nicht möglich.

### Morbidität

#### *Komplette Remission (CR)*

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren<sup>4</sup>. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Ausmaß des Zusatznutzens fraglich. 59 % der Patienten der Studie SG035-0004 erreichten eine

---

<sup>4</sup> Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

komplette Remission (95 %-KI: 45; 71). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Die gepoolte CR dieser früheren Studien betrug 18 % (95 %-KI: 11; 25), einzelne Studie des historischen Vergleichs wiesen mit der Studie SG035-0004 vergleichbare Remissionen auf. Dieser historische Vergleich auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien weist methodische Mängel auf. Zum einen wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien identifiziert wurden, so dass hier ebenfalls von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Zum anderen ist das in den Studien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und die Vergleichbarkeit mit der Population der Studie SG035-0004 nicht beurteilbar und somit insgesamt nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wiesen nur 6 % der Patienten aus den Kontrollstudien sALCL auf. Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes CR keine valide Aussage zur Quantifizierung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

#### *Rückgangsrate B-Symptomatik*

Der Endpunkt "Rückgangsrate der B-Symptomatik" wurde definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben. Als bewertungsrelevantes Erfolgskriterium war das komplette Abklingen von krankheitsbedingten Symptomen gefordert, sofern diese vor Therapiebeginn vorgelegen haben. 17 Patienten wiesen zu Studienbeginn nachweisbare Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. Von diesen 17 Patienten erreichten 14 (82 %) einen Rückgang aller B-Symptome. Dies stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. Die Intensität der B-Symptomatik wurde jedoch nicht erfasst, es liegen lediglich Angaben zum Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen der B-Symptomatik vor. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus weist nur etwa ein Drittel der Patienten diese Symptomatik auf. In Bezug auf die Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust ergibt sich ein Zusatznutzen, der jedoch insbesondere aufgrund fehlender Angaben zum Dauer des Ansprechens und zur Intensität der Symptomatik nicht quantifizierbar ist.

#### *Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben*

Das mediane progressionsfreie Überleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, betrug 14,3 Monate (95 %-KI: 6,9; --), das ereignisfreie Überleben lag bei 6,7 Monaten (95 %-KI: 4,2; 9,5). Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogression) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS im Rahmen der Vortherapien unklar ist sowie nicht alle Patienten die best verfügbare Behandlung erhielten, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage der Endpunkte PFS und EFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

### *Objektive Ansprechrate (ORR)*

Die "Objektive Ansprechrate" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie SG035-0004. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit partieller Remission sowie Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

### Lebensqualität

In der Studie SG035-0004 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Brentuximabvedotin keine Daten vor.

### Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Brentuximabvedotin stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der Studie SG035-0004 kam es bei allen Patienten (100 %) zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. 62 % der Patienten war von einem unerwünschten Ereignis mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  betroffen. 28 Prozent der Patienten brachen die Behandlung mit Brentuximabvedotin aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Am häufigsten traten auch bei dieser Population periphere Neuropathien (SMQ „periphere Neuropathien“, 57 %), insbesondere sensorische Neuropathien (41 %), sowie Übelkeit (40 %), Müdigkeit (38 %), Pyrexie (34 %), Diarrhoe (29 %), Neutropenien (21 %) und Infektionen der oberen Atemwege (19 %) auf.

Kein unerwünschtes Ereignis mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ überstieg einen CTCAE-Schweregrad von 3. Bei 60 % der Patienten waren diese Ereignisse, insbesondere sensorische Neuropathien, bereits im Verlauf der Studie reversibel oder zumindest in ihrer Ausprägung abgeklungen. Darüber hinaus wurden diese Ereignisse durch rechtzeitige Diagnose und Maßnahmen wie bspw. Dosisreduktion bewältigt.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien/Fallserien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

### a) und b) Behandlung rezidivierter / refraktärer CD30+Hodgkin-Lymphome

Zielpopulation: 60 – 260 Patienten

### c) Behandlung rezidivierter /refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome

Zielpopulation: ca. 15 – 160 Patienten

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 IQWiG angegebenen Patientenzahlen (G12-15) zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

So beruht die Angabe im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidiviertes/refraktäres Hodgkin-Lymphom erleiden (b), auf Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers. Da die aktuell verfügbaren Daten zur Indikation Hodgkin-Lymphom eine zuverlässige Bestimmung der Anzahl der Patienten, für die nach 2 vorangegangenen Therapien eine ASCT oder Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption darstellt, nicht zulässt, konnte die Anzahl der Patienten für diese Therapiesituation nicht separat dargestellt werden.

## 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: Brentuximabvedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Brentuximabvedotin darf nur durch eine(n) in der Therapie dieser Erkrankung erfahrene(n) Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. April 2013).

#### Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Brentuximabvedotin beträgt entsprechend der Fachinformation 1,8 mg/kg Körpergewicht, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen verabreicht wird. Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mind. 8 Zyklen und bis zu max. 16 Zyklen erhalten. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Brentuximabvedotin bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

#### Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.



#### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. November 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Brentuximabvedotin ist der 1. Dezember 2012.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2013 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 7. Mai 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2013 30. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	16. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------	---

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken