

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin Lymphom, Erstlinie)

Vom 5. September 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 6. Februar 2019 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet („ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. März 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens 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 am 17. Juni 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-09) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA, die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nicht abgestellt.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin wie folgt bewertet:

Für Brentuximab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV liegen Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase III-Studie ECHELON-1 vor.

Studie ECHELON-1

Die Studie wurde mit bislang unbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem klassischem HL im Stadium III und IV durchgeführt. Die Zulassung von A+AVD ist auf Patienten im Stadium IV beschränkt, da ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten im Stadium III nicht festgestellt werden konnte². Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen der ECHELON-1 Studie für die bewertungsrelevante Subgruppe im Stadium IV vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt wurden 1.334 Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach Region und International Prognostic Factor Project (IPFP)-Risikofaktoren erfolgte. Davon wiesen 64 % der Patienten im A+AVD-Arm und 63 % im Kontrollarm ein HL im Stadium IV auf. Diese Patienten waren im Median 36 bzw. 38 Jahre alt. Über die Hälfte der Patienten wiesen B-Symptome und ≥ 2 IPFP-Risikofaktoren auf. Der überwiegende Teil der Patienten hatte einen ECOG Performance Status (PS) von 0-1 und eine extranodale Beteiligung bei initialer Diagnose.

Von den eingeschlossenen Patienten befanden sich 425 bzw. 421 Patienten im Stadium IV. Hiervon wurden 424 bzw. 413 mit der Studienmedikation behandelt. Die Patienten erhielten an Tag 1 und Tag 15 eines 28-Tage-Zyklus A+AVD bzw. die Kontrollmedikation bestehend aus Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD). Nach zwei Zyklen fand eine PET- und CT-basierte Krankheitsbeurteilung statt. Patienten mit einem Deauville-Score von ≤ 4 setzten die zugewiesene Behandlung gemäß Randomisierung für maximal vier weitere Zyklen fort. Patienten mit einem Deauville-Score von 5 konnten nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals eine alternative Therapie zur Fortführung der Erstlinienbehandlung erhalten. Bezogen auf die Sicherheitspopulation der ECHELON-1 Studie erfolgte ein Wechsel der Erstlinientherapie jedoch nur für 2 % der Patienten im

² European Public Assessment Report- Variation- Adcetris® (13. März 2019)

Stadium IV. Für Patienten mit partieller Remission (PR) oder PET-positiver Erkrankung nach Abschluss der Erstlinientherapie war eine konsolidierende Strahlentherapie erlaubt. Gemäß der Fachinformation von Brentuximab Vedotin wird eine prophylaktische Gabe von G-CSF ab dem 1. Zyklus von A+AVD zur Vermeidung des Auftretens einer febrilen Neutropenie empfohlen. In der ECHELON-1 Studie wurde diese Empfehlung erst an die Studienzentren kommuniziert, nachdem bereits mindestens 86 % der Patienten eingeschlossen waren, sodass nur ein geringer Anteil der Studienpopulation die Prophylaxe mit G-CSF erhalten hat (13 % bzw. 8%).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 218 Studienzentren in 21 Ländern in Asien, Europa und Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von November 2012 bis Januar 2016. Als Studienende wurde das Erreichen von 112 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben definiert (etwa 5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten). Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des Datenschnittes der primären Analyse für den primären Endpunkt modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS) vom 20. April 2017 herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seinen Stellungnahmen einen post hoc definierten Datenschnitt vom 18. April 2018, der zur Beurteilung der Rückbildung peripherer Neuropathien durchgeführt wurde. Da es sich hierbei nicht um einen prä-spezifizierten Datenschnitt handelt, welcher kein Bestandteil des Zulassungsverfahrens war und zudem nur selektive Informationen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen enthält, wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Unsicherheiten der Studie ECHELON-1

Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-1 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland für die von der Studie umfasste Patientenpopulation entspricht. Deutsche Studienzentren waren an der Durchführung der ECHELON-1 Studie nicht beteiligt. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie³ sollen Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL mit BEACOPP_{eskaliert}⁴ behandelt werden. Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein BEACOPP_{eskaliert} erhalten können, wird gemäß Leitlinienempfehlungen ABVD eingesetzt. In der ECHELON-1 Studie wiesen jedoch nur 14 % der Patienten ein Alter von ≥ 60 Jahren und 5 % einen ECOG PS von 2 auf. Auch in den eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wurde darauf hingewiesen, dass in Deutschland für Patienten, die eine intensive Therapie tolerieren, nicht ABVD sondern BEACOPP_{eskaliert}⁴ den Therapiestandard darstellt.

Darüber hinaus entspricht die Anwendung von Bleomycin in der ECHELON-1 Studie über sechs Chemotherapiezyklen nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Laut der deutschen S3 Leitlinie³ sollen ältere Patienten mit fortgeschrittenem HL nur zwei Zyklen ABVD erhalten und die Behandlung anschließend für weitere 4 bis 6 Zyklen mit AVD (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin) fortgesetzt werden.

Aus diesen Gesichtspunkten erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.

³ Leitlinienprogramm Onkologie - S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom - Version 2.1 - April 2019

⁴ Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison (BEACOPP)

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der ECHELON-1 Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache. Für die vorliegende Bewertung wird die stratifizierte Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen.

Die Behandlung mit A + AVD führte im Vergleich zu ABVD zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,52 [0,27; 0,995], p-Wert = 0,044). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse in den Studienarmen von 3% bzw. 6% sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.

Morbidität

Modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS) / Therapieversagen

Der primäre Endpunkt der ECHELON-1 Studie war das modifizierte progressionsfreie Überleben. Dieses wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeglicher Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Das mediane mPFS war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Ereignis Krankheitsprogression trat bei > 60 % der Patienten mit einem mPFS-Ereignis auf, sodass das Ergebnis zum mPFS maßgeblich durch dieses Ereignis beeinflusst wird.

Bei dem Endpunkt mPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Krankheitsprogression wurde mittels der Kriterien von Cheson et al. 2007 beurteilt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels morphologischen bzw. bildgebenden Verfahren.

Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes mPFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten bezüglich eines Therapieversagens und damit eines Scheiterns des Heilungsversuches ableiten.

Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.

Im Rahmen der dritten Einzelkomponenten „Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie“ war nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der anschließenden antineoplastischen Therapie getroffen wurde. Eine konsolidierende Strahlentherapie, welche gemäß Operationalisierung als Folgetherapie im Rahmen des

mPFS gewertet wurde, ist laut Leitlinienempfehlungen Bestandteil der Erstlinientherapie und daher nur bedingt als Folgetherapie zu werten.

Aus diesen Gesichtspunkten werden die Ergebnisse zum Endpunkt mPFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Rezidivfreies Überleben

Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den post hoc definierten Endpunkten Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv vor. Das RFS ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit CR. Die Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie.

Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen werden.

In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auch bezogen auf die Ereignisraten zum Datenschnitt vom 20. April 2017 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von A+AVD vor.

Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.

Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ereignisfreies Überleben

Das Ereignisfreie Überleben war in der ECHELON-1 Studie definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als:

- Krankheitsprogression nach Cheson et al. 2007 (progressive disease (PD))
- vorzeitiger Behandlungsabbruch jeglicher Ursache
- Tod jeglicher Ursache

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

Bezüglich der Einzelkomponente „vorzeitiger Behandlungsabbruch jeglicher Ursache“ wurden die Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch nicht berichtet.

Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes EFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten hinsichtlich eines Versagens des kurativen Therapieansatzes und damit des Heilungsversuches ableiten. Ein für die Nutzenbewertung relevanter Endpunkt sollte so operationalisiert werden, dass das Scheitern der potentiellen Heilung erfasst wird.

Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.

Unabhängig von den oben beschriebenen Unsicherheiten der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes EFS, liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Am häufigsten trat das Ereignis „Krankheitsprogression“ bei 14 % bzw. 17 % der Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „vorzeitiger Behandlungsabbruch jeglicher Ursache“ bei 8 % bzw. 6% der Patienten.

Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ECHELON-1 Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Auf Basis der Mittelwertdifferenz zeigen sich zur End-of-Treatment (EoT)-Visite und 9 Monate nach EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ECHELON-1 Studie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Im Vergleich zu Mittelwertdifferenzen weisen Responderanalysen auf Basis einer MID für die klinische Bewertung von Effekten Vorteile auf. Für den EORTC QLQ-C30 liegt eine validierte MID vor, welche bereits in früheren Nutzenbewertungen herangezogen worden ist. Aus Sicht des G-BA wäre daher eine zusätzliche Auswertung anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.

Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie im Item Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind (Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches). Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD in dem Item Diarrhö, für welchen jedoch gleichermaßen nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt abgeleitet werden kann.

Lebensqualität

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Wie oben beschrieben wären aus Sicht des G-BA zusätzliche Auswertungen anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.

Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Da das Konfidenzintervall des Hedges' g für alle drei Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegt, werden die Effekte als klinisch relevant gewertet. Für die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD zum Zeitpunkt der EoT-Visite. Aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls des Hedges' g lässt sich allerdings ein klinisch relevanter Effekt nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten.

Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT sind für die fünf Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vorhanden. Für die Skala kognitive Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT vor. Dieser Effekt kann basierend auf dem Konfidenzintervall des Hedges' g nicht mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretiert werden.

Unter Berücksichtigung der bereits intensiven und für die Patienten belastenden Polychemotherapie ABVD im Kontrollarm sowie des vorliegenden kurativen Therapieansatzes, erachtet der G-BA sowohl die Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung als auch nach Ende der Behandlung als relevant. Zudem wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung seitens der medizinischen Fachgesellschaften betont, dass aufgrund der bereits erzielten hohen Heilungsraten unter Einsatz von BEACOPP_{eskaliert} bzw. ABVD, insbesondere die Reduzierung von Akut- und Langzeitschäden und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowohl während als auch nach Ende der Behandlung im Vordergrund steht.

In der Gesamtschau zeigen sich somit unter der Behandlung mit A+AVD im Vergleich zu ABVD nachteilige Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gegeben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studienarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD vor.

Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE

Für den Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD.

In der ECHELON-1 Studie wurde der Abbruch von Bleomycin im Rahmen der ABVD-Therapie im Kontrollarm als Ereignis gewertet. Bei Patienten im höheren biologischen Alter soll entsprechend dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse Bleomycin im Rahmen des ABVD-Schemas regelhaft nach zwei Zyklen Chemotherapie abgesetzt werden. Daher ist unsicher, inwieweit die festgestellten Effekte für den Endpunkt „Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE“ auf den aktuellen Versorgungskontext für die Patienten im höheren biologischen Alter übertragbar sind.

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm

Hinsichtlich schwerer UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD für folgende SOCs vor: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen.

SUE mit Inzidenz > 5 % in einem Studienarm

Bezüglich spezifischer SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm liegt für die System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bzw. im Preferred Term (PT) febrile Neutropenie und in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD vor.

UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE)

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD für die Standardised MedDRA Query (SMQ) interstitielle Lungenerkrankung. Die pulmonale Toxizität unter ABVD wird vorwiegend auf den Wirkstoff Bleomycin zurückgeführt. In der ECHELON-1 Studie wurde Bleomycin über sechs Zyklen verabreicht. Da wie bereits oben ausgeführt im aktuellen Versorgungskontext Bleomycin bei Patienten mit höherem biologischen Alter im Rahmen der ABVD-Chemotherapie nach zwei Zyklen regelhaft abgesetzt werden soll, ist auch hier unsicher, inwieweit die festgestellten Effekte auf den aktuellen Versorgungskontext für Patienten im höheren biologischen Alter übertragen werden können.

Für die Endpunkte jegliche periphere Neuropathie (SMQ), periphere motorische Neuropathie (Standardised Search Query (SSQ)), periphere sensorische Neuropathie (SSQ), Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD vor. Bezüglich der Endpunkte Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion ist die Interpretation der Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet. Laut Fachinformation von Brentuximab Vedotin wird für die Vermeidung febriler Neutropenien ab dem ersten Behandlungszyklus mit A+AVD eine Prophylaxe mit koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen. Diese Empfehlung wurde im Rahmen der Studiendurchführung der ECHELON-1 Studie erst sehr spät an die Studienzentren kommuniziert, sodass nur wenige Patienten eine G-CSF Prophylaxe ab dem ersten Behandlungszyklus erhielten (13 % im A+AVD-Arm).

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Vorteile für A+AVD liegen ausschließlich für den Endpunkt Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE und das SMQ interstitielle Lungenerkrankung vor. Aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten ergeben sich Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE, interstitielle Lungenerkrankungen und Neutropenien (Neutropenien, febrile Neutropenien, Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) für die Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV liegen aus der ECHELON-1 Studie Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der Polychemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) vor. Da das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen deutschen Behandlungsstandard BEACOPP_{eskaliiert} entspricht, erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von A+AVD vor. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.

Bei dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von A+AVD. Aufgrund des vorliegenden Randomisierungsbruchs und weiterer relevanter Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) liegen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen klinisch relevante nachteilige Effekte während der Behandlung mit A+AVD in den Skalen physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine Effekte vorhanden, für die sich mit hinreichender Sicherheit eine klinische Relevanz ableiten lässt.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Die Ergebnisinterpretation ist aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brentuximab Vedotin. Adcetris® ist als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die offene, randomisierte Phase III-Studie ECHELON-1 vor. In der Studie wurde Brentuximab Vedotin + AVD gegenüber ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) verglichen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß Zulassung auf Patienten mit HL in Stadium IV. Da das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen deutschen Behandlungsstandard BEACOPP^{eskalier} entspricht, erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Vorteil für A+AVD vor, allerdings sind die Ergebnisse aufgrund nur weniger eingetretener Ereignisse wenig aussagekräftig.

Das Ergebnis des Endpunktes Rezidivfreies Überleben, bei dem sich ein Vorteil von A+AVD zeigt, kann aufgrund des Randomisierungsbruchs und weiterer relevanter Unsicherheiten nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) liegen keine statistisch signifikanten bzw. mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter der Behandlung mit A+AVD nachteilige Effekte. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung sind keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gegeben.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von A+AVD. Die Ergebnisinterpretation ist aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt wird daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzte Spanne für erwachsene Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im Stadium IV von 12 % bis 19 % ist mit Unsicherheiten behaftet, da die Übertragbarkeit von Daten aus Großbritannien, Dänemark und den USA auf Deutschland unsicher ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris® (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
Doxorubicin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
Vinblastin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
Dacarbazin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12

Verbrauch⁵:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

⁵ Dosierungen aus der ECHELON-1 Studie.

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1,2 mg/kg	92,4 mg	2 x 50 mg	12	24 DFL, 50 mg
Doxorubicin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	12	12 DFL, 50 mg
Vinblastin	6 mg/m ²	11,4 mg	2 x 10 mg	12	24 DFL, 10 mg
Dacarbazin	375 mg/m ²	712,5 mg	1 x 1000 mg	12	12 DFL, 1000 mg
DFL = Durchstechflasche					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1 DFL, 50 mg	3.766,83 €	1,77 €	211,85 €	3.553,21 €
Doxorubicin	5 x DFL, 50 mg 1 x DFL, 50 mg	681,82 € ⁷ 150,93 € ⁷	1,77 € 1,77 €	53,06 € 11,07 €	626,99 € 138,09 €
Vinblastin	1 DFL, 10 mg	185,88 €	1,77 €	57,60 €	126,51 €
Dacarbazin	1 DFL, 1000 mg	213,27 €	1,77 €	78,16 €	133,34 €
DFL = Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

⁶ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

⁷ Festbetrag Stufe I

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{8,9}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin					
Primärprophylaxe mit G-CSF					
Pegfilgrastim 1x FER, 6 mg	1.273,72 €	1.202,04 € (1,77 €; 69,91 €)	1.202,04 €	6	7.212,24 €
FER = Fertigspritze					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 4. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Juni 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 2019 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 27. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2019 14. August 2019 21. August 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. September 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken