

Tragende Gründe

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 (Neubewertung nach Fristablauf:
Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; Erstlinie;
Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und
Prednison)

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 12. Mai 2020 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Adcetris) am 8. Juni 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. Dezember 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Adcetris am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 1. Juli 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 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 G21-21) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin zur Behandlung Erwachsener mit bislang unbehandeltem sALCL legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der abgeschlossenen, pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie ECHELON-2 (SGN35-014) vor.

In der Studie wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) gegenüber Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit verschiedenen neu-diagnostizierten CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) und einem ECOG Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 . Erwachsene mit einem ALK-positiven sALCL mussten einen IPI-Score von ≥ 2 aufweisen.

Die 452 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 226 A + CHP; N = 226 CHOP). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5) und sALCL ALK-positivem-Status (ja vs. nein; nein umfasst alle anderen Subtypen).

Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem sALCL relevant. Hierbei handelt es sich um Erwachsene mit ALK-negativem sALCL sowie um Erwachsene mit ALK-positivem sALCL mit einem IPI-Score ≥ 2 gemäß lokaler sALCL-Diagnose (N = 162 A + CHP; N = 154 CHOP). Für die bewertungsrelevante Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Subgruppenanalysen nach ALK-positivem und -negativem sALCL vor.

Die Therapie mit A + CHP und CHOP erfolgte in einem 21-Tage-Zyklus für sechs bis maximal acht Zyklen. Im Median betrug die Behandlungsdauer in beiden Armen etwa sechs Zyklen. Aufgrund des erhöhten Risikos febriler Neutropenien wird bei der Gabe von Brentuximab Vedotin in der Fachinformation ab dem ersten Behandlungszyklus die Prophylaxe mit G-CSF empfohlen. Die Empfehlung zur G-CSF-Prophylaxe wurde in der ECHELON-2 Studie erst umgesetzt, als ein Großteil der Erwachsenen bereits eingeschlossen war, daher erhielten lediglich 34 % des A+CHP-Arms und 27 % des CHOP-Arms eine G-CSF-Primärprophylaxe.

Die Erhebung von antineoplastischen Folgetherapien erfolgte in der Studie ECHELON-2 bis zum Studienende oder Tod. Im CHOP-Arm erhielten mehr Personen eine antineoplastische Folgetherapie, darunter auch Brentuximab Vedotin, als im A+CHP-Arm (36 % versus 23 %). Im Gegensatz dazu erhielt die Erwachsenen im A+CHP-Arm häufiger eine konsolidierende Folgetherapie (30 % versus 15 %), wobei am häufigsten eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (23 % versus 13%).

Die Studie ECHELON-2 wurde in 132 Zentren in Asien/Pazifik, Nordamerika, dem Nahen Osten und Europa (einschließlich Deutschland) durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als primärer Endpunkte definiert. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten startete im Januar 2013. Eine präspezifizierte Interimsanalyse wurde am 15. August 2018 nach

Erreichen von 219 Ereignissen im Endpunkt PFS durchgeführt. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ein weiterer Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert. Zu diesem nicht-präspezifizierten Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (PFS), Rezidivfreies Überleben (RFS), Zeit bis zum Rezidiv, Ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Nachhaltige CR vor. Der finale Datenschnitt der Studie wurde am 5. November 2020 durchgeführt. Für diesen Datenschnitt liegen für die gleichen Endpunkte wie für den Datenschnitt vom 25. September 2019 und zusätzlich zur Dauer des Ansprechens Ergebnisse vor. Die Daten des ersten Datenschnitts basieren auf einer Tumorbewertung durch ein verblindetes Review-Komitee. Die Daten des zweiten und des finalen Datenschnitts basieren auf einer durch die lokale Prüferin bzw. den lokalen Prüfartz durchgeführten Tumorbeurteilung.

Für die erneute Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin werden entsprechend den Befristungsaufgaben die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten des finalen Datenschnittes, sofern vorhanden, herangezogen. Für die vollständige Remission (CR), patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird der erste Datenschnitt vom 15. August 2018 herangezogen.

Unsicherheiten der Studie ECHELON-2

Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren werden in Deutschland Patientinnen und Patienten ≤ 60 Jahre überwiegend mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und Prednison (CHOEP) behandelt. Nur für Erwachsene, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein CHOEP erhalten können, wird gemäß der klinischen Expertinnen und Experten CHOP eingesetzt. Da das mediane Alter der bewertungsrelevanten Subgruppe der ECHELON-2 Studie bei 53 Jahren im A + CHP-Arm und bei 52 Jahren im CHOP-Arm lag, kann angenommen werden, dass mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der Studie nicht entsprechend des deutschen Behandlungsstandards behandelt wurden.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 3. Dezember 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten der Studie ECHELON-2 insbesondere zum Gesamtüberleben erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant sein können. Der Erstbeschluss beruhte auf der Bewertung der Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Zum Zeitpunkt des nicht prä-spezifizierten Datenschnitts vom

25. September 2019 waren nur wenige Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben eingetreten, sodass die Daten nur eine limitierte Aussagekraft hatten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu dem finalen Datenschnitt anlässlich der finalen Analyse zum Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-2 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf den finalen Datenschnitt der Studie ECHELON-2 vor. Somit kommt der pharmazeutische Unternehmer den Auflagen der Befristung nach.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ECHELON-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei Heranziehen der prä-spezifizierten stratifizierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Analyse des Gesamtüberlebens mit einem post hoc definierten Signifikanztest vor, der auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als erklärende Variable adjustiert nach den beiden Faktoren ALK-Status und IPI-Score basiert. Dieser Signifikanztest der adjustierten Analyse wurde im Erstverfahren nicht eingereicht und wird zudem ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. Zudem belegt der pharmazeutische Unternehmer nicht ausreichend anhand geeigneter Quellen, dass die post hoc definierte adjustierte Analyse im Gegensatz zur prä-spezifizierten stratifizierten Analyse des Gesamtüberleben besser geeignet ist. Daher wird die adjustierte Analyse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

In Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zudem die Auswertung des Gesamtüberlebens unter Anwendung der vom IQWiG publizierten Anhebungsregel vor². Gemäß der Anhebungsregel kann der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden, sofern spezifische statistische und inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sind. Ziel des Testverfahrens zum erhöhten Signifikanzniveau ist es die Power zu erhöhen, welche durch die Betrachtung einer Teilpopulation der Gesamt-Studienpopulation reduziert sein kann. Die in dem Arbeitspapier GA18-01 beschriebenen statistischen Voraussetzungen für die Testung des Behandlungseffektes in der relevanten Teilpopulation zu einem Signifikanzniveau von 15 % wurden geprüft und für den Endpunkt Gesamtüberleben als erfüllt angesehen.

Es ist jedoch nicht eindeutig, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel im vorliegenden Fall erfüllt sind. Zum einen gehört ein verhältnismäßig großer Anteil von etwa 70 % der Patientinnen und Patienten der Gesamt-Studienpopulation zur bewertungsrelevanten Teilpopulation. Zum anderen lag sowohl für den Datenschnitt vom

² IQWiG-Berichte – Nr. 638: Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; GA18-01, Version 1.0, 20.06.2018

15.08.2018 als auch für den Datenschnitt vom 25.09.2019 im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt vor. Bei Betrachtung der drei Datenschnitte der ECHELON-2 Studie zeigt sich für den Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen im Endpunkt Gesamtüberleben im zeitlichen Verlauf eine moderate, stetige Abnahme der Effektgröße. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte erscheint es deshalb fraglich, ob im vorliegenden Fall eine relevante Reduktion der Power vorliegt, welche die Anwendung der Anhebungsregel rechtfertigen würde.

Darüber hinaus kann auch unter Berücksichtigung der Heterogenität der peripheren T-Zell-Lymphome anhand der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-2 aus klinisch-inhaltlicher Sicht auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinreichend übertragbar sind.

Insgesamt wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers daher unabhängig davon, ob die statistischen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, nicht gefolgt. Die Anhebungsregel wird für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht herangezogen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeglicher Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Restrukturierung. Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt PFS zugunsten von A + CHP.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die vorliegende Operationalisierung des Endpunktes PFS ist nicht geeignet, das Scheitern einer potentiellen Heilung abzubilden. Es ist unklar ob auch Rezidive in der Einzelkomponente Krankheitsprogression erfasst wurden. Zudem wurden durch die vorliegende Operationalisierung nicht alle Ereignisse erhoben, die das Scheitern eines möglichen kurativen Therapieausgangs darstellen.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente Progression erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des

Ansprechens auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

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

Der post hoc definierten Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als die Zeit ab Behandlungsende (EoT) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Erwachsenen, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Die Beurteilung der Rezidive und der vollständigen Remission (CR) erfolgte zum Datenschnitt vom 5. November 2020 gemäß den Kriterien nach Cheson et al (2007) durch das lokale Prüfpersonal.

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

Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes RFS wurden nur Erwachsene mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierdurch entsteht ein Randomisierungsbruch, sodass das Ergebnis des Endpunktes per se potentiell hochverzerrt ist. So gehen mehr Erwachsene aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal ist zudem unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.

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

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die diesbezügliche Aussagekraft des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

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

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

Analog zum RFS erfolgte die Bewertung zum Datenschnitt vom 5. November 2020 gemäß den Kriterien von Cheson et al (2007) durch das lokale Prüfpersonal. Anders als beim RFS liegt für den Endpunkt EFS jedoch kein Bruch der Randomisierung vor.

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

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

Für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ergibt sich für den Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber CHOP. Am häufigsten trat das Ereignis „Progression/Rezidiv“ bei 22 % (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 31 % (CHOP) der Patientinnen und Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „keine CR zu EoT“ bei 19 % bzw. 21 % der Personen. Im Vergleich zur Erstbewertung verringert sich der Unterschied im Behandlungseffekt für den Endpunkt EFS zwischen den Studienarmen.

Bei der Interpretation des Effektes ergeben sich Unsicherheiten. Zum einen ist aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte. Zum anderen spielt die Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund des Stellenwertes von CHOEP gegenüber CHOP für Patientinnen und Patienten ≤ 60 Jahre auch bei diesem Wirksamkeitsendpunkt eine Rolle.

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

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

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

Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

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

Für die im Dossier vorgelegte Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn eine Auswertung unter Anwendung der Anhebungsregel des IQWiG vor². Es wird auf die Ausführungen zum Endpunkt Gesamtüberleben verwiesen. Da nicht eindeutig ist, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, wird diese auch für den vorliegenden Endpunkt nicht herangezogen.

Nachhaltige CR

Der post hoc definierte Endpunkt Nachhaltige CR wurde operationalisiert als das Erreichen einer CR zum Behandlungsende, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wurde oder die Patientin bzw. der Patient verstarb. Der Endpunkt ist somit zusammengesetzt aus den Komponenten CR und Rezidive.

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

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

Die Definition der Ereignisse, die nicht zu einer nachhaltigen CR führten (Progression, Tod, keine CR zum End-of-Treatment (EoT)), sowie der Fälle, bei denen eine Person mit einer CR aus der Studie ausgeschieden ist, entsprechen der Definition der Ereignisse und Zensierungen des Endpunktes EFS. Bei der Operationalisierung der Ereignisse im Endpunkt EFS wird zudem zusätzlich zu den Ereignisraten die individuelle Beobachtungszeit im Rahmen der Ereigniszeitanalyse berücksichtigt. Entsprechend ergeben sich aus dem Endpunkt nachhaltige CR keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, welche nicht bereits im

Endpunkt EFS erfasst werden. Darüber hinaus liegt keine Beurteilung aus Fachkreisen zu diesem Endpunkt vor und es bleibt unklar, ob es sich bei dem Endpunkt nachhaltige CR um einen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablierten Endpunkt in pivotalen Studien handelt. Zusammenfassend wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die erwachsenen Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der EQ-5D-VAS wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, zum Behandlungsende sowie alle 3 Monate ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn, erhoben. Nach 24 Monaten oder Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.

Obwohl der Endpunkt in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben auch alle 6 Monate erhoben wurde, liegen für den Datenschnitt vom 5. November 2020 keine Auswertungen vor. Es werden daher die Daten des ersten Datenschnittes vom 15. August 2018 betrachtet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Eine Auswertung der mittleren Änderung von Behandlungsbeginn bis zur Nachbeobachtung an Monat 9, bei der die Rücklaufquote noch bei > 70 % liegt, lag nicht vor.

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, zum Behandlungsende sowie zu Monat 9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 nach Behandlungsbeginn oder einer Krankheitsprogression, erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MMRM-Analysen von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Höhere Werte auf den Symptomskalen bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Brentuximab Vedotin für die Skalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Neurologische Symptomatik (FACT/GOG-Ntx)

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

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MMRM-Analysen von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur Morbidität

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

Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Höhere Werte auf den Funktionsskalen bedeuten eine bessere Funktion bzw. Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MMRM-Analysen von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

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

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

Fazit zu Nebenwirkungen

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

Gesamtbewertung

Für die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) zur Behandlung Erwachsener mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) liegen die Ergebnisse der ECHOLON-2 Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird der Brentuximab Vedotin + CHP mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Erwachsenen mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

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

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich ein relevanter Vorteil bei der Morbidität, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

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

Aussagekraft der Nachweise

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

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Dies führt auch zu einer Unsicherheit bei der Interpretation des Effektes im Endpunkt EFS.

Des Weiteren ergeben sich aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal Unsicherheiten bezüglich der Erhebungsqualität der Rezidive nach der primären Analyse.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 3. Dezember 2020. Adcetris wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Brentuximab Vedotin ist in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) indiziert bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der doppel-blinden, randomisierten Phase III-Studie ECHELON-2 vor, in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP mit CHOP verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Erwachsenen mit sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Für die anderen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Unsicherheiten verbleiben bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund des gewählten Studienkomparators, der für den größeren Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt sowie durch die unklare Erhebungsqualität einzelner Endpunkte.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2021):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische

Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1,8 mg/kg KG = 138,6 mg	138,6 mg	3 x 50 mg	6 – 8	18 x 50 mg - 24 x 50 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	6 – 8	6 x 1 000 mg + 6 x 500 mg - 8 x 1000 mg + 8 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ²	95 mg	2 x 50 mg	6 – 8	12 x 50 mg - 16 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30 – 40	60 x 50 mg - 80 x 50 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin 50 mg	1 x PIK	3 429,04 €	1,77 €	192,56 €	3 234,71 €
Cyclophosphamid 500 mg	1 x PIJ	22,86 €	1,77 €	1,50 €	19,59 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 x PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Cyclophosphamid 1000 mg	1 x PIJ	29,82 €	1,77 €	1,04 €	27,01 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 x PIJ	123,70 €	1,77 €	6,24 €	115,69 €
Doxorubicin 50 mg ⁴	1 x INF	150,99 €	1,77 €	11,07 €	138,15 €
Prednison 50 mg ⁴	50 x TAB	67,78 €	1,77 €	4,49 €	61,52 €
Prednison 50 mg ⁴	10 x TAB	22,92 €	1,77 €	0,94 €	20,21 €
INF = Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

⁴ Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{5,6}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage/Jahr	Kosten pro Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison					
Primärprophylaxe mit G-CSF					
Pegfilgrastim 1x ILO, 6 mg	870,16 €	820,82 € (1,77 €; 47,57 €)	820,82 €	6 - 8	4 924,92 € - 6 566,56 €
ILO = Injektionslösung					

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 1. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2021 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 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 26. November 2021 vorgelegt.

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. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2021 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken