



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Brentuximab
Vedotin

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin

Vom 3. Dezember 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	17
4. Verfahrensablauf.....	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B. Bewertungsverfahren	35
1. Bewertungsgrundlagen.....	35
2. Bewertungsentscheidung.....	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1 Stellungnahme der Firma Takeda GmbH.....	42
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO.....	78
5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	96
5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	99
D. Anlagen	106
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	106

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame (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 fristgerecht am 8. Juni 2020, 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 (in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)) eingereicht.

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des bislang unbehandelten systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL) 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 15. September 2020 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, des erstellten Amendment, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 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:

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 03.12.2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patienten 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.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie ECHELON-2 (SGN35-014) vor.

ECHELON-2 ist eine multizentrische, doppel-blinde, randomisiert-kontrollierte Phase III-Studie in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit verschiedenen neu-diagnostizierten CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL).

Die Patienten sollten zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 vorweisen und waren zwischen 18 und 85 Jahre alt. Für Patienten mit sALCL ALK+ wurde der Einschluss auf Personen mit einem IPI-Score ≥ 2 beschränkt. Der Einschluss der insgesamt 452 Patienten in die Studie ECHELON-2 erfolgte im Parallelgruppendesign (1:1) wobei 226 Patienten in den Interventionsarm und 226 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5) und sALCL ALK+-Status (ja vs. nein; nein umfasst alle anderen Subtypen). Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant. Hierbei handelt es sich um Patienten mit sALCL ALK- sowie um Patienten mit sALCL ALK+ mit einem IPI-Score ≥ 2 gemäß lokaler sALCL-Diagnose. Bezogen auf die zulassungskonforme Population finden sich 162 sALCL-Patienten im Interventionsarm und

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

154 sALCL-Patienten im Kontrollarm. Für die Entitäten sALCL ALK+ und sALCL ALK- wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt.

Die Therapie in beiden Armen wurde über 6 bis maximal 8 21-Tage-Zyklen durchgeführt. Im Median wurden sALCL-Patienten über 6,1 Zyklen mit Brentuximab Vedotin + CHOP bzw. für 5,7 Zyklen mit CHOP behandelt. 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 Patienten startete im Januar 2013.

Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. August 2018 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse (Eintritt von 238 PFS-Ereignissen oder im August 2018), die nach 219 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen erhobenen Endpunkten vor. Die Daten des 1. Datenschnitts basieren auf einer Tumorbewertung durch ein verblindetes Review-Komitee. Der zweite 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, PFS, Rezidivfreies Überleben (RFS), Zeit bis zum Rezidiv, Ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Nachhaltige CR vor. Die Daten des 2. Datenschnitts basieren auf einer lokalen Prüfarzt-bewerteten Tumorbeurteilung. Im Hinblick auf den 2. Datenschnitt ist zu berücksichtigen, dass gemäß Studienprotokoll eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes vorgesehen war. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass lediglich der Sponsor, nicht aber das Prüfpersonal und die Testpersonen entblindet wurde. Dies geht aus den Studienunterlagen jedoch nicht eindeutig hervor.

Für die Nutzenbewertung werden die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten des 2. Datenschnittes, sofern vorhanden, herangezogen. Für die vollständige Remission (CR), patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird der 1. Datenschnitt herangezogen. Ein Addendum zum Studienbericht mit den finalen OS-Daten wird für das 1. Quartal 2021 erwartet.

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 Experten im Stellungnahmeverfahren werden in Deutschland Patienten ≤ 60 Jahre überwiegend mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und Prednison (CHOEP) behandelt. Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein CHOEP erhalten können, wird gemäß der klinischen Experten CHOP eingesetzt. Da das mediane Alter in der ECHELON-2 Studie bei 55 Jahren im Brentuximab Vedotin + CHP-Arm und bei 54 Jahren im CHOP-Arm lag, kann angenommen werden, dass mindestens die Hälfte der Patienten in der Studie nicht entsprechend des deutschen Behandlungsstandards behandelt wurden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezüglich der Überlebensraten ein Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin + CHP, der statistisch signifikant ist. Die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 25. September 2019 wurde in beiden

Studienarme noch nicht erreicht. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Für sALCL-Patienten zeigt sich durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin + CHP ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie ECHELON-2 der primäre Endpunkt und ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Restekrankung (was immer zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

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 Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche 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 nicht erfolgreich war.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) vor. In der Studie ECHELON-2 ist der Endpunkt RFS definiert als die Zeit ab Behandlungsende (EoT) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Die Beurteilung der Rezidive und der vollständigen Remission (CR) erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 zum Datenschnitt vom 25. September 2019 durch das lokale Prüfpersonal. Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes RFS wurden nur Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierdurch entsteht ein Randomisierungsbruch, sodass das Ergebnis des Endpunktes per se potentiell hochverzerrt ist. Es gehen mehr Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Zudem ist unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.

In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidive bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, 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.

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 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die diesbezügliche Aussagekraft des Endpunktes 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 gemäß den Cheson-Kriterien von 2007 zum Datenschnitt vom 25. September 2019 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.

Unsicherheiten ergeben sich durch die vorgenommenen Zensierungen. Des Weiteren spielt die Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für Patienten ≤ 60 Jahre bei diesem Endpunkt eine besondere Rolle, da der Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP für die Patientengruppe insbesondere beim Endpunkt ereignisfreies Überleben gezeigt wurde². Unklar ist zudem die Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse. Aus der post-hoc Definition des Endpunktes und den genannten Unsicherheiten resultiert insgesamt ein hohes Verzerrungspotential.

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 27 % (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 37 % (CHOP) der Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „keine CR zu EoT“ bei 11 % bzw. 13 % der Patienten.

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 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 den Patienten spürbaren

² Schmitz N et al., Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010

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 prä-spezifiziert. 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 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 % (n = 44) der Interventionsgruppe bzw. 35 % (n = 54) der Kontrollgruppe der sALCL-Patienten eine B-Symptomatik auf, was die Aussagesicherheit verringert.

Unabhängig von den oben beschriebenen Unsicherheiten der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn, liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nachhaltige CR

Die Nachhaltige CR war definiert als das Erreichen einer CR zum Behandlungsende, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wurde oder der Patient verstarb. Der Endpunkt ist somit zusammengesetzt aus den Komponenten CR und Rezidive.

Grundsätzlich sind die bereits genannten Kritikpunkte zur Operationalisierung der CR und des RFS in der Studie ECHELON-2 auch für die 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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt nachhaltige CR vor. Weitergehende Informationen zu der Frage, inwieweit es sich hierbei um einen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablierten Endpunkt in pivotalen Studien handelt oder eine Beurteilung aus Fachkreisen zur Aussagekraft dieses Endpunktes, wurden nicht vorgelegt.

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 dieser Studienabbrecher möglicherweise noch Rezidive aufgetreten sind.

Davon unbenommen ist für die Beurteilung der Nachhaltigkeit einer CR eine ausreichend lange Nachbeobachtung der Patienten entscheidend. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren Daten für die Beobachtungsdauer der Patienten vor, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung keinen Rückfall erlitten hatten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 43,4 (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 45,2 Monate (CHOP), wobei jedoch mindestens ein Patient aus jedem Studienarm weniger als einen Monat nachbeobachtet wurde. Da keine detaillierteren Angaben zur Verteilung der Nachbeobachtungsdauer vorliegen, ist unklar, wie viele Patienten in den Behandlungsarmen ebenso kurz auf die Nachhaltigkeit ihrer CR hin beobachtet wurden.

Auf Basis der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens 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.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Ereigniszeitanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung und als Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte vor, die sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in den beiden Behandlungsarmen nach Behandlungsende in Kombination mit den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten im Fall einer Krankheitsprogression werden diese Auswertungen als nicht verwertbar eingeschätzt.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zum Behandlungsende (EoT) im Vergleich zu Baseline herangezogen, die auf ausreichend hohen Rücklaufquoten beruhen (90,4 % im Interventionsarm und 90 % im Kontrollarm).

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. Hierbei wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Auch für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen sowie Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) vor.

Die Ereigniszeitanalysen werden aus denselben Gründen, die bereits beim Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ausgeführt wurden, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch (87,3 % im Interventionsarm und 77,1 % im Kontrollarm). 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 den FACT/GOG-Ntx legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung MMRM-Analysen vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Rücklaufquoten zu EoT sind ausreichend hoch (87,6 % im Interventionsarm und 77,1 % im Kontrollarm).

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

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird dabei die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet, die als Zu- bzw. Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist.

Wie bereits beim Endpunkt Symptomatik ausgeführt, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen vor. Während die Ereigniszeitanalysen aus den bereits genannten Gründen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, werden die MMRM-Analysen berücksichtigt.

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

In der Gesamtbetrachtung können für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP abgeleitet werden.

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 und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) zur Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie ECHELON-2, in der Brentuximab Vedotin + CHP mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Brentuximab Vedotin + CHP gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als ein relevanter, jedoch nicht mehr als geringer, Vorteil gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Dabei ist die Aussagekraft des Endpunktes EFS mit Unsicherheiten behaftet. 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 Funktionsskalen 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, aber im Ausmaß nicht mehr als geringer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie 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 Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der doppel-blinden, 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.

Des Weiteren ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der unklaren Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse.

Auf Endpunktebene ergeben sich Unsicherheiten bei dem Ergebnis zum Gesamtüberleben, aus dem breiten Konfidenzintervall zum Effektschätzer, bei dem die obere Grenze bei 0,99 liegt. Auch die Aussagekraft des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ist mit Unsicherheiten behaftet.

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 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem Datenschnitt zum 25.09.2019 der Studie ECHELON-2, der im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert wurde. Zum Zeitpunkt dieses nicht-prä-spezifizierten Datenschnitts war die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen beim Gesamtüberleben ist die Aussagekraft limitiert. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben der Studie ECHELON-2 werden für das 1. Quartal 2021 erwartet. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben sind der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vorzulegen.

Vor dem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie ECHELON-2 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35 a SGB V.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu dem finalen Datenschnitt anlässlich der finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-2 vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Adcetris mit dem Wirkstoff Brentuximab Vedotin. Adcetris wurde als Orphan Drug zugelassen. 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, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ECHELON-2 vor, in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter Brentuximab Vedotin + CHP gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als ein relevanter, jedoch nicht mehr als geringer, Vorteil gewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Dabei ist die Aussagekraft des Endpunktes EFS mit Unsicherheiten behaftet, vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird das Ergebnis dennoch für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für die anderen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Unsicherheiten verbleiben bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund der gewählten Vergleichstherapie, die für den größeren Teil der eingeschlossenen Patienten nicht die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt sowie durch unklare Verblindung und Erhebungsqualität bei einzelnen Endpunkten.

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

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).

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: 8. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom, insbesondere sALCL, 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.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2020).

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 Zulassungsstudien ECHELON-2 empfohlenen Dosierungen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/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

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behandlungstage/ 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	18 x 50 mg -
				8	24 x 50 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1.425 mg	1.425 mg	1 x 1 g + 1 x 500 mg	6 -	6 x 1 g +
				8	6 x 500 mg - 8 x 1 g + 8 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	2 x 50 mg	6 -	12 x 50 mg -
				8	16 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30 -	60 x 50 mg
				40	80 x 50 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri- ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin 50 mg	1 PIK	3.342,60 €	1,77 €	192,56 €	3.148,27 €
Cyclophosphamid 1 g	6 PIJ	120,58 €	1,77 €	6,24 €	112,57 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	79,91 €	1,77 €	8,98 €	69,16 €
Cyclophosphamid 1 g	1 PIJ	29,07 €	1,77 €	1,04 €	26,26 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cyclophosphamid 500 mg	1 PIJ	22,28 €	1,77 €	1,50 €	19,01 €
Doxorubicin 50 mg ⁴	1 INF	147,18 €	1,77 €	11,07 €	134,34 €
Prednison 50 mg ³	50 TAB	66,07 €	1,77 €	4,49 €	59,81 €
Prednison 50 mg ³	10 TAB	22,34 €	1,77 €	0,94 €	19,63 €

Abkürzungen: INF = Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison					
Primärprophylaxe mit G-CSF					
Pegfilgrastim 1x FER, 6 mg	922,65 €	869,09 € (1,77 €; 51,79 €)	869,09 €	6 - 8	5.214,54 € - 6.952,72 €
FER = Fertigspritze					

⁴ Festbetrag

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

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 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.

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 8. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2020 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 6. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2020 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 24. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	15. September 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Oktober 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. November 2020 17. November 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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

Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Vom 3. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 20. November 2020 (BAnz AT 22.01.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 5. September 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 3. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 3. Dezember 2020
BANz AT 04.02.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2020):

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 3. Dezember 2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brentuximab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil beim Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Erläuterungen:		

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie ECHELON-2:

- Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (CHP) vs. Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP)
- doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1)
- Relevante Teilpopulation: Patienten mit sALCL
- Datenschnitt: 25.09.2019 sowie 15.08.2018 (patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität sowie für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen)

Mortalität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 25.09.2019)					
	162	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (21)	154	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (29)	0,63 [0,40; 0,99] 0,0433

Morbidität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt)^a (Datenschnitt vom 25. September 2019)					
	162	n. e. [55,66; -] 51 (31)	154	54,18 [13,44; -] 76 (49)	0,54 [0,38; 0,77] 0,0005

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. September 2020), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Ereignisfreies Überleben (Datenschnitt vom 25.09.2019)					
	162	55,7 [27,2; n. e.] 70 (43)	154	12,2 [7,2; 32,0] 91 (59)	0,59 [0,43; 0,81] 0,0010
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Vollständige Remission (CR) (ergänzend dargestellt) (Datenschnitt vom 25.09.2019)					
	162	115 (71)	154	82 (53)	1,36 [1,14; 1,61] 0,0004
Vollständige Remission bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn (Datenschnitt vom 25.09.2019)					
	44 ^b	31 (70)	54 ^b	29 (54)	1,29 [0,94; 1,76] 0,1202
	N	LS-MW [SE]	N	LS-MW [SE]	MWD ^c [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS (Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn) ^d (Datenschnitt vom 15.08.2018)					
	149 ^e	8,5 [15,2]	145 ^e	9,0 [15,3]	-0,46 [-3,95; 3,03] 0,7942
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT) ^f (Datenschnitt vom 15.08.2018)					
Fatigue	153 ^e	-7,9 (18,26)	146 ^e	-10,0 (18,40)	2,13 [-2,03; 6,29] 0,3153
Schmerz	153 ^e	-17,8 (18,28)	146 ^e	-22,0 (18,44)	4,21 [0,04; 8,37] 0,0480 Hedges' g: 0,23 [0,00; 0,46]

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen	153 ^e	-0,2 (8,88)	146 ^e	-3,0 (8,96)	2,77 [0,74; 4,79] 0,0076 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54]
Dispnoe	151 ^e	-3,0 (16,73)	146 ^e	-4,1 (16,91)	1,11 [-2,72; 4,94] 0,5702
Appetitverlust	153 ^e	-9,0 (19,06)	146 ^e	-12,0 (19,23)	3,03 [-1,33; 7,38] 0,1729
Schlaflosigkeit	152 ^e	-17,4 (21,83)	146 ^e	-16,6 (22,04)	-0,84 [-5,83; 4,16] 0,7425
Obstipation	153 ^e	-6,7 (16,14)	144 ^e	-8,6 (16,26)	1,91 [-1,78; 5,61] 0,3101
Diarrhö	153 ^e	1,1 (12,64)	145 ^e	-2,5 (12,73)	3,64 [0,75; 6,53] 0,0134 Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,51]
	N	LS-MW [SE]	N	LS-MW [SE]	MWD ^c [95 %-KI] p-Wert
FACT/GOG-Ntx (Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn) ^g (Datenschnitt vom 15.08.2018)					
	152 ^e	-2,1 [4,7]	146 ^e	-0,9 [4,7]	-0,89 [-1,96; 0,18] 0,1021

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT) ^h (Datenschnitt vom 15.08.2018)					
allgemeiner Gesundheitsstatus/ Lebens-qualität	153 ^e	10,6 (16,03)	144 ^e	11,6 (16,15)	-0,94 [-4,61; 2,72] 0,6143
physische Funktion	152 ^e	4,9 (15,96)	146 ^e	4,1 (16,07)	0,79 [-2,86; 4,43] 0,6719
Rollenfunktion	152 ^e	6,9 (21,54)	145 ^e	10,6 (21,72)	-3,66 [-8,59; 1,27] 0,1454
emotionale Funktion	153 ^e	9,7 (14,24)	145 ^e	11,1 (14,37)	-1,44 [-4,70; 1,82] 0,3871
kognitive Funktion	153 ^e	2,3 (14,37)	145 ^e	4,3 (14,49)	-2,06 [-5,34; 1,23] 0,2196
soziale Funktion	153 ^e	5,9 (20,82)	145 ^e	9,6 (20,98)	-3,71 [-8,47; 1,04] 0,1260

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.08.2018)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	160 ⁱ	159 (99)	154 ⁱ	150 (97)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	160 ⁱ	52 (33)	154 ⁱ	57 (37)	0,87 [0,65; 1,15] 0,3206
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3					
	160 ⁱ	94 (59)	154 ⁱ	98 (64)	0,93 [0,78; 1,10] 0,3832

(Fortsetzung)

UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
	160 ⁱ	6 (4)	154 ⁱ	14 (9)	0,40 [0,15; 1,05] 0,0500
UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)					
UE des SMQ	160 ⁱ		154 ⁱ		
Periphere Neuropathie		87 (54)		88 (57)	0,95 [0,78; 1,16]; 0,6352
Grad ≤ 2		82 (52)		80 (52)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,9213
Grad ≥ 3		5 (3)		8 (5)	0,59 [0,19; 1,83]; 0,3530
SUE		1 (< 1)		3 (2)	0,30 [0,03; 3,49]; 0,3037
<p>^a Daten aus Dossier zu Brentuximab Vedotin Modul 4F vom 08.06.2020</p> <p>^b Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn</p> <p>^c basiert auf MMRM-Analyse</p> <p>^d Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand</p> <p>^e Anzahl Patienten in der Auswertung</p> <p>^f Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik</p> <p>^g Skala: 0–44. Höhere Werte bedeuten geringere Beschwerden</p> <p>^h Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität</p> <p>ⁱ Zulassungskonforme Sicherheitspopulation</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CHP = Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison; CHOP = Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EoT = Behandlungsende; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; vs. = versus</p>					

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

ca. 125–127 Patienten

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: 8. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom, insbesondere sALCL, 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.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Brentuximab Vedotin	56.668,86 € - 75.558,48 €
Cyclophosphamid	181,73 € - 272,27 €
Doxorubicin	1.612,08 € - 2.149,44 €
Prednison	79,44 € - 118,70 €
Gesamt:	58.542,11 € - 78.098,89 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	5.214,54 € - 6.952,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	81 €	1	6 - 8	486 € - 648 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6 - 8	486 € - 648 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6 - 8	486 € - 648 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Dezember 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2021 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brentuximab Vedotin
(neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)**

Vom 3. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BA nz Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 20. November 2020 (BA nz AT 22.01.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 5. September 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Brentuximab Vedotin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2020):

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 3. Dezember 2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im fünften Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infocette.



Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)
Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil beim Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie ECHELON-2:

- Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (CHP) vs. Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP)
- doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1 : 1)
- Relevante Teilpopulation: Patienten mit sALCL
- Datenschnitt: 25. September 2019 sowie 15. August 2018 (patientenberichtete Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität sowie für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen)

Mortalität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	

Gesamtüberleben

(Datenschnitt vom 25. September 2019)

	162	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (21)	154	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (29)	0,63 [0,40; 0,99] 0,0433
--	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	--------------------------------

Morbidität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	

Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt)^a

(Datenschnitt vom 25. September 2019)

	162	n. e. [55,66; -] 51 (31)	154	54,18 [13,44; -] 76 (49)	0,54 [0,38; 0,77] 0,0005
--	-----	--------------------------------	-----	--------------------------------	--------------------------------

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. September 2020), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Ereignisfreies Überleben (Datenschnitt vom 25. September 2019)					
	162	55,7 [27,2; n. e.] 70 (43)	154	12,2 [7,2; 32,0] 91 (59)	0,59 [0,43; 0,81] 0,0010
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Vollständige Remission (CR) (ergänzend dargestellt) (Datenschnitt vom 25. September 2019)					
	162	115 (71)	154	82 (53)	1,36 [1,14; 1,61] 0,0004
Vollständige Remission bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn (Datenschnitt vom 25. September 2019)					
	44 ^a	31 (70)	54 ^b	29 (54)	1,29 [0,94; 1,76] 0,1202
	N	LS-MW [SE]	N	LS-MW [SE]	MWD ^c [95 %-KI] p-Wert
EQ-5D VAS (Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn)^d (Datenschnitt vom 15. August 2018)					
	149 ^e	8,5 [15,2]	145 ^e	9,0 [15,3]	-0,46 [-3,95; 3,03] 0,7942
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT)^f (Datenschnitt vom 15. August 2018)					
Fatigue	153 ^e	-7,9 (18,26)	146 ^e	-10,0 (18,40)	2,13 [-2,03; 6,29] 0,3153
Schmerz	153 ^e	-17,8 (18,28)	146 ^e	-22,0 (18,44)	4,21 [0,04; 8,37] 0,0480 Hedges' g: 0,23 [0,00; 0,46]
Übelkeit und Erbrechen	153 ^e	-0,2 (8,88)	146 ^e	-3,0 (8,96)	2,77 [0,74; 4,79] 0,0076 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54]
Dispnoe	151 ^e	-3,0 (16,73)	146 ^e	-4,1 (16,91)	1,11 [-2,72; 4,94] 0,5702
Appetitverlust	153 ^e	-9,0 (19,06)	146 ^e	-12,0 (19,23)	3,03 [-1,33; 7,38] 0,1729



Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Schlaflosigkeit	152 ^a	-17,4 (21,83)	146 ^a	-16,6 (22,04)	-0,84 [-5,83; 4,16] 0,7425
Obstipation	153 ^a	-6,7 (16,14)	144 ^a	-8,6 (16,26)	1,91 [-1,78; 5,61] 0,3101
Diarrhö	153 ^a	1,1 (12,64)	145 ^a	-2,5 (12,73)	3,64 [0,75; 6,53] 0,0134 Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,51]
	N	LS-MW [SE]	N	LS-MW [SE]	MWD ^c [95 %-KI] p-Wert

FACT/GOG-Ntx (Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn)^a
(Datenschnitt vom 15. August 2018)

	152 ^a	-2,1 [4,7]	146 ^a	-0,9 [4,7]	-0,89 [-1,96; 0,18] 0,1021
--	------------------	------------	------------------	------------	----------------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT)^b
(Datenschnitt vom 15. August 2018)

allgemeiner Gesundheitsstatus/ Lebensqualität	153 ^a	10,6 (16,03)	144 ^a	11,6 (16,15)	-0,94 [-4,61; 2,72] 0,6143
physische Funktion	152 ^a	4,9 (15,96)	146 ^a	4,1 (16,07)	0,79 [-2,86; 4,43] 0,6719
Rollenfunktion	152 ^a	6,9 (21,54)	145 ^a	10,6 (21,72)	-3,66 [-8,59; 1,27] 0,1454
emotionale Funktion	153 ^a	9,7 (14,24)	145 ^a	11,1 (14,37)	-1,44 [-4,70; 1,82] 0,3871
kognitive Funktion	153 ^a	2,3 (14,37)	145 ^a	4,3 (14,49)	-2,06 [-5,34; 1,23] 0,2196
soziale Funktion	153 ^a	5,9 (20,82)	145 ^a	9,6 (20,98)	-3,71 [-8,47; 1,04] 0,1260

**Nebenwirkungen**

(Datenschnitt vom 15. August 2018)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin + CHP		CHOP		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	160 ^f	159 (99)	154 ^l	150 (97)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	160 ^f	52 (33)	154 ^l	57 (37)	0,87 [0,65; 1,15] 0,3206
UE des NCI-CTCAE-Grades \geq 3					
	160 ^f	94 (59)	154 ^l	98 (64)	0,93 [0,78; 1,10] 0,3832
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
	160 ^f	6 (4)	154 ^l	14 (9)	0,40 [0,15; 1,05] 0,0500
UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)					
UE des SMO					
Periphere Neuropathie	160 ^f	87 (54)	154 ^l	88 (57)	0,95 [0,78; 1,16]; 0,6352
Grad \leq 2		82 (52)		80 (52)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,9213
Grad \geq 3		5 (3)		8 (5)	0,59 [0,19; 1,83]; 0,3530
SUE		1 (< 1)		3 (2)	0,30 [0,03; 3,49]; 0,3037

a Daten aus Dossier zu Brentuximab Vedotin Modul 4F vom 8. Juni 2020

b Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn

c basiert auf MMRM-Analyse

d Skala: 0 bis 100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand

e Anzahl Patienten in der Auswertung

f Skala: 0 bis 100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomen bedeuten schwerere Symptomatik

g Skala: 0 bis 44. Höhere Werte bedeuten geringere Beschwerden

h Skala: 0 bis 100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität

i Zulassungskonforme Sicherheitspopulation

Verwendete Abkürzungen:

CHP = Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison; CHOP = Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EoT = Behandlungsende; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; vs. = versus

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

ca. 125 bis 127 Patienten

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: 8. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom, insbesondere sALCL, 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.

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

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Brentuximab Vedotin	56 668,86 € – 75 558,48 €
Cyclophosphamid	181,73 € – 272,27 €
Doxorubicin	1 612,08 € – 2 149,44 €
Prednison	79,44 € – 118,70 €
Gesamt:	58 542,11 € – 78 098,89 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	5 214,54 € – 6 952,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. November 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	81 €	1	6 – 8	486 € – 648 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6 – 8	486 € – 648 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6 – 8	486 € – 648 €

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Dezember 2020 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2021 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL) 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Juni 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 11. November 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Systemisches anaplastisc



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brentuximab Vedotin
- **Handelsname:** Adcetris®
- **Therapeutisches Gebiet:** Non-Hodgkin-Lymphom (onkologische Erkrankungen) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO,
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-06-15-D-564)

Modul 1

(PDF 453,23 kB)

Modul 2

(PDF 334,25 kB)

Modul 3

(PDF 1,12 MB)

Modul 4

(PDF 4,53 MB)

Modul 4 – Anhang

(PDF 2,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/>

15.09.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Systemisches anaplastisc
Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.32 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 174.19 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2020
 - Mündliche Anhörung: 27.10.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.10.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2020-06-15-D-564*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.10.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.10.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/>

15.09.2020 - Seite 2 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Systemisches anaplastisc
Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.01.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.10.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Brentuximab Vedotin**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	05.10.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance	06.10.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.10.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.10.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Hahn, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Müller-Löbnitz, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Petschulies, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ratsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance						
Trümper, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Thoennissen, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ullraum, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Firma Takeda GmbH

Datum	06.10.2020
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®), neues Anwendungsgebiet: sALCL, Erstlinie
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch den G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin vom 15. September 2020 sowie auf die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG vom 10. September 2020 (IQWiG-Berichte Nr. 965) aufgrund der Zulassungserweiterung von Brentuximab Vedotin um die neue Indikation „Adcetris wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet“.</p> <p>Der G-BA kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass Brentuximab Vedotin plus CHP das Überleben von Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL statistisch signifikant verlängert und zusätzlich den Anteil der Patienten mit nachhaltiger kompletter Remission signifikant erhöht. Bei den weiteren in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings berücksichtigte der G-BA einige Morbiditäts-Endpunkte (PFS, EFS, CR), die deutliche Vorteile der untersuchten Intervention Brentuximab Vedotin plus CHP zeigten, aufgrund von aus seiner Sicht nicht gegebener Patientenrelevanz bei der Bewertung nicht oder stellte sie lediglich ergänzend dar.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Takeda GmbH (nachfolgend Takeda genannt) geht in dieser Stellungnahme auf folgende spezifische Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS): Patientenrelevanz, Zensierungsgründe, Relevanz in der Versorgung2. Endpunkt Gesamtüberleben: Zensierungsgründe, Todesursachen, Verzerrung durch Folgetherapien3. Endpunkt nachhaltige CR: Beobachtungsdauer, Operationalisierung4. Endpunkt vollständige Remission (CR): Patientenrelevanz5. Auswertung des EORTC QLQ-C30: Responder-Analyse6. Patientenfluss und Gründe für einen Studienabbruch in der sALCL-Population7. Fragebogen FACT/GOG-Ntx: Anmerkungen zur Operationalisierung8. UE Neuropathien: Dauer der Erfassung9. Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS): Zensierungsgründe10. Protokoll-Amendment 5: Lymphombewertung nach dem primären Datenschnitt11. Lokale/zentrale sALCL-Diagnose12. Dauer der Verblindung in der Studie ECHELON-213. Anzahl der Behandlungszyklen, Exposition gegenüber der Studienmedikation14. Endpunkte PFS (per IRF) und Zeit bis zum Rezidiv (per IRF): Zensierungsgründe15. Anmerkungen zur Durchführung von Stammzelltransplantationen	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung der spezifischen Aspekte auf den nachfolgenden Seiten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
16. Erhebung der B-Symptomatik	
<p>Fazit</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen Aspekte, insbesondere der sehr deutlichen Vorteile bei den Endpunkten nachhaltige CR und EFS, die den statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil stützen, liegt nach Auffassung von Takeda in der Gesamtschau ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von BV+CHP gegenüber CHOP vor.</p>	<p>Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP bei der Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) fest.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32	<p>1. Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS): Patientenrelevanz, Zensierungsgründe, Relevanz in der Versorgung</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Die Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ für sich selbst genommen wird nicht als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit hinreichender Sicherheit abzubilden, da nicht alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren, wie eine PR oder SD. Zudem wurde der Progress allein auf Grundlage morphologischer, bildgebender Befunde ohne Berücksichtigung einer für die Person spürbaren Symptomatik festgestellt (siehe PFS). Die Komponente „keine CR zu Behandlungsende erreicht“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren und somit komplementär mit den Ereignissen der Progression das Scheitern des Erreichens einer CR. Auch aufgrund der geringen Prävalenz an B-Symptomatik zu Baseline ist jedoch fraglich, ob das Nicht-Erreichen einer CR mit einer für den Patienten, die Patientin spürbaren Änderung von Krankheitssymptomen verbunden ist. Die Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007 beziehen sich, wie bereits erläutert, fast ausschließlich auf morphologische und bildgebende Merkmale. Fraglich ist außerdem, ob das Nicht-Erreichen einer CR</i></p>	<p><i>Ereignisfreies Überleben (EFS)</i></p> <p>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die diesbezügliche Aussagekraft des Endpunktes ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt EFS vor, der definiert ist als Zeit ab Randomisierung bis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Krankheitsprogression • zum Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR • zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende • zum Tod jeglicher Ursache <p>Analog zum RFS erfolgte die Bewertung gemäß den Cheson-Kriterien von 2007 zum Datenschnitt vom 25.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>gleichzusetzen ist mit dem Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption. Das Stadium einer CR als Voraussetzung eines möglichen kurativen Therapieausgangs wurde bei den Ereignissen „Krankheitsprogression“ und „keine CR zu Behandlungsende“ nicht erreicht, weshalb fraglich erscheint, ob die Komponenten geeignet sind, um das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes patientenrelevant abzubilden. Insofern wird die Patientenrelevanz des Endpunktes EFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als „nicht gegeben“ bewertet.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patienten in kompletter Remission haben in der vorliegenden Therapiesituation eine realistische Chance auf Heilung von ihrem sALCL. Ereignisse, die Indikatoren eines fehlgeschlagenen Heilungsversuchs sind, wie beispielweise das Nichterreichen einer CR zu Behandlungsende und ebenso Progressionen, gehen mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose des Patienten einher und sind deshalb unmittelbar patientenrelevant (1). Im Falle des Nichterreichens einer CR sind die Chancen des Patienten auf Heilung äußerst gering.</p> <p>Für den Großteil der Patienten mit EFS-Ereignis hat dieser Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation erhebliche, stark belastende gesundheitliche und therapeutische Konsequenzen. Beispielsweise kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten</p>	<p>September 2019 durch das lokale Prüfpersonal. Anders als beim RFS liegt für den Endpunkt EFS jedoch kein Bruch der Randomisierung vor.</p> <p>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)).</p> <p>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.</p> <p>Unsicherheiten ergeben sich durch die vorgenommenen Zensierungen. Des Weiteren spielt die Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für Patienten ≤ 60 Jahre bei diesem Endpunkt eine besondere Rolle, da der Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP für die Patientengruppe insbesondere beim Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund ihrer fortschreitenden, unweigerlich zum Tode führenden neoplastischen Erkrankung und der bis zum Lebensende notwendigen, zum Teil sehr belastenden Therapien eine stark eingeschränkte Lebensqualität aufweisen. Bis zum Versterben werden darüber hinaus zahlreiche weitere medizinische Interventionen, einschließlich Hospitalisierungen, unvermeidlich sein. Ein Endpunkt, der das Ausbleiben dieser negativen Ereignisse abbildet, erfüllt aus Sicht von Takeda alle Ansprüche an die Patientenrelevanz (siehe auch Punkt 4, Patientenrelevanz des Endpunktes vollständige Remission). Für alle hier erfassten Patienten ist eine Heilung ihrer Erkrankung nicht mehr realistisch.</p> <p>Zensierungsgründe</p> <p>Im Rahmen der Erhebung des Endpunktes wurden nur Patienten zensiert, für die bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt kein dokumentiertes Ereignis verzeichnet wurde (2). Anderweitige Zensierungsgründe gab es nicht. Übliche Zensierungsgründe, wie bspw. beim PFS (siehe Punkt 14), werden in dieser Analyse als Ereignisse gewertet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p>	<p>ereignisfreies Überleben gezeigt wurde⁸. Unklar ist zudem die Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse. Aus der post-hoc Definition des Endpunktes und den genannten Unsicherheiten resultiert insgesamt ein hohes Verzerrungspotential.</p> <p>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 27 % (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 37 % (CHOP) der Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „keine CR zu EoT“ bei 11 % bzw. 13 % der Patienten.</p> <p>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.</p>

⁸ Schmitz N et al., Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die OS-Analyse zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse basierend auf dem Datenschnitt am 15.08.2020 war präspezifiziert und sollte nach Auffassung von Takeda deshalb für die Nutzenbewertung primär, zumindest aber gleichrangig, herangezogen werden. Aufgrund der Präspezifizierung der OS-Analyse und des Zeitpunkts ist das Verzerrungspotential dieser Analyse geringer als das Verzerrungspotential der später, ad hoc von der EMA angeforderten OS-Analyse. Zudem ist der verzerrende Einfluss der antineoplastischen Folgetherapien für diesen Datenschnitt geringer, da weniger Patienten eine Folgetherapie erhalten haben bzw. mit dieser erst seit einer kürzeren Zeit therapiert wurden.</p> <p>Zensurierungen für den Endpunkt OS erfolgten ausschließlich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Visite noch am Leben waren (2).</p> <p>Sämtliche Folgetherapien (auch konsolidierende Folgetherapien) wurden in der Studie ECHELON-2 entsprechend der medizinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte verabreicht (siehe Abschnitt 15). Dieses Vorgehen ist bei Vorliegen einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung ethisch geboten und entspricht dem medizinischen Standard. Eine mögliche Verzerrung des Behandlungseffektes ist allenfalls durch den höheren Anteil von Patienten in der Kontrollgruppe, die Brentuximab Vedotin als Folgetherapie erhalten haben, denkbar. Dies stellt den Effekt der Intervention jedoch nicht infrage, sondern kann potenziell sogar zu einer Unterschätzung des dargestellten Effektes von BV+CHP führen.</p>	<p>Morbidität und Lebensqualität sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird der 1. Datenschnitt herangezogen. Ein Addendum zum Studienbericht mit den finalen OS-Daten wird für das 1. Quartal 2021 erwartet.</p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezüglich der Überlebensraten ein Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin + CHP, der statistisch signifikant ist. Die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 25. September 2019 wurde in beiden Studienarme noch nicht erreicht. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.</p> <p>Für sALCL-Patienten zeigt sich durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin + CHP ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet wird.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Möglichkeit der Verabreichung einer konsolidierenden Folgetherapie ist direkt vom Erfolg der Erstlinientherapie abhängig. Deshalb stellt ein höherer Anteil von Patienten mit konsolidierenden Folgetherapien einen Teilaspekt des positiven, patientenrelevanten Behandlungsergebnisses dar und beeinträchtigt eine valide Schätzung des Überlebenseffektes der Prüfintervention nicht. Details zu der Verabreichung konsolidierender Folgetherapien werden unter Punkt 15 dargestellt.</p> <p>Der Patientenfluss wird in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Primäre Todesursachen</p> <p>Wichtigste primäre Todesursache der Studienpatienten bis zum Datenschnitt am 15.08.2020 war die sALCL-Grunderkrankung (14 Patienten der BV+CHP-Gruppe vs. 24 Patienten der CHOP-Gruppe).</p> <p>19 Todesfälle in der BV+CHP-Gruppe und 32 Todesfälle in der CHOP-Gruppe standen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. 7 Todesfälle in der BV+CHP-Gruppe und 6 Todesfälle in der CHOP-Gruppe standen nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. Bei 3 Patienten (BV+CHP) bzw. 6 Patienten (CHOP) ist der Zusammenhang unklar.</p> <p>Eine komplette Auflistung der primären Todesursachen ist in den Zusatzanalysen (Tabelle 35.2.2.1.4) abgelegt (2).</p> <p>Von den 5 Todesfällen, die zwischen den beiden im Dossier präsentierten Datenschnitten aufgetreten sind, wurden drei als krankheitsassoziiert</p>	<p>Aussagekraft der Nachweise</p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der doppel-blinden, 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.</p> <p>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.</p> <p>Des Weiteren ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der unklaren Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse.</p> <p>Auf Endpunktebene ergeben sich Unsicherheiten bei dem Ergebnis zum Gesamtüberleben, aus dem breiten Konfidenzintervall zum Effektschätzer, bei dem die obere Grenze bei 0,99 liegt. Auch die Aussagekraft des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ist mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingestuft und ein Todesfall hatte eine unklare Assoziation mit der Grunderkrankung (Listing 35.3.2.1.1) (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben ist hoch; das Verzerrungspotential sollte als niedrig eingestuft werden. Der prädefinierte Datenschnitt zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse sollte berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p>
Seite 83	<p>3. Endpunkt nachhaltige CR: Beobachtungsdauer, Operationalisierung</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Es ist unklar, wie mit Personen umgegangen wurde, die verstarben oder die Studie abbrechen, ohne ein Rezidiv erlitten zu haben. Eine Klarstellung ist wünschenswert.</i></p>	<p><i>Nachhaltige CR</i></p> <p>Die Nachhaltige CR war definiert als das Erreichen einer CR zum Behandlungsende, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wurde oder der Patient verstarb. Der Endpunkt ist somit zusammengesetzt aus den Komponenten CR und Rezidive.</p> <p>Grundsätzlich sind die bereits genannten Kritikpunkte zur Operationalisierung der CR und des RFS in der Studie ECHELON-2 auch für die 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</p>

<p>Anmerkung:</p> <p>Um den Endpunkt nachhaltige CR zu erreichen, mussten die Patienten rezidivfrei und am Leben sein. Ein Versterben schloss das Erreichen des Endpunktes somit aus; verstorbene Patienten konnten keine nachhaltige Komplettremission erreichen. Rezidivfreie Patienten, die die Studie abbrachen, wurden auf der Basis der letzten durchgeführten Untersuchung in dieser Analyse berücksichtigt und demgemäß als rezidivfrei gewertet. In Anbetracht der langen Beobachtungsdauer der Patienten und der geringen Häufigkeit von Spätrezidiven in dieser Indikation ist dieses Vorgehen sachgerecht.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der Patienten ab Behandlungsende (EoT) betrug in der Analyse gemäß IRF für den Datenschnitt vom 15.08.2018 median 34,1 Monate (BV+CHP,) bzw. 38,0 Monate (CHOP) (Tabelle 35.2.2.4.6) (2). Für die Analyse per Investigator betrug die Beobachtungsdauer der Patienten ab Behandlungsende (EoT) für den Datenschnitt vom 15.08.2018 median 32,6 Monate (BV+CHP) bzw. 36,7 Monate (CHOP).</p> <p>Für die Analyse per Investigator zum Zeitpunkt des zusätzlichen, von der EMA geforderten Datenschnitts am 25.09.2019 betrug die mediane Beobachtungsdauer der Patienten ab CR bei Behandlungsende (EoT) 43,4 Monate (BV+CHP) bzw. 45,2 Monate (CHOP) (Tabelle 35.3.2.4.7).</p> <p>Für die Gesamtbeobachtungszeit ist zusätzlich die Behandlungsdauer von etwa 6 Monaten zu berücksichtigen, die zu der oben genannten Beobachtungsdauer zu addieren ist. Bei vielen Patienten war die tatsächliche Beobachtungszeit nach CR auch deshalb länger, weil die CR zwar zu EoT gewertet wurde, jedoch bereits früher eingetreten war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Takeda stimmt der Einschätzung des G-BA zu, dass der Endpunkt zu berücksichtigen ist. Die Erhebung erfolgte über einen sehr langen Zeitraum und das Verzerrungspotenzial ist akzeptabel.</p>	<p>zulassungskonformen ITT-Population gebildet, sodass kein Bruch der Randomisierung vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt nachhaltige CR vor. Weitergehende Informationen zu der Frage, inwieweit es sich hierbei um einen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablierten Endpunkt in pivotalen Studien handelt oder eine Beurteilung aus Fachkreisen zur Aussagekraft dieses Endpunktes, wurden nicht vorgelegt.</p> <p>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 dieser Studienabbrecher möglicherweise noch Rezidive aufgetreten sind.</p> <p>Davon unbenommen ist für die Beurteilung der Nachhaltigkeit einer CR eine ausreichend lange Nachbeobachtung der Patienten entscheidend. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren Daten für die Beobachtungsdauer der Patienten vor, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung keinen Rückfall erlitten hatten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 43,4 (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 45,2 Monate (CHOP), wobei jedoch mindestens ein Patient aus jedem Studienarm weniger als einen Monat nachbeobachtet wurde. Da keine detaillierteren Angaben zur Verteilung der Nachbeobachtungsdauer vorliegen, ist unklar, wie viele Patienten in den Behandlungsarmen ebenso kurz auf die Nachhaltigkeit ihrer CR hin beobachtet wurden.</p> <p>Auf Basis der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>
--	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 25	<p>4. Endpunkt vollständige Remission (CR): Patientenrelevanz</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Für Patientinnen und Patienten, die keine krankheitsbedingte Symptomatik (z. B. B-Symptomatik) zu Studienbeginn aufwiesen, beruhte die Bestimmung der CR demnach ausschließlich auf CT-, PET- und Biopsie-Untersuchungen, sodass in diesem Fall eine CR als Surrogat bewertet wird.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das sALCL ist eine generalisierte neoplastische Erkrankung, die sich mit zahlreichen Symptomen manifestiert. Häufige Symptome bei Diagnosestellung sind rezidivierendes Fieber, paraneoplastische Phänomene wie z.B. Hautausschläge mit wechselnder Lokalisation, Juckreiz, Arthralgien, sowie Lymphknoten- und Skelettschmerzen (3). Patienten mit ALK⁺ sALCL weisen zu etwa 75 % bei Diagnosestellung systemische Symptome wie z.B. Fieber auf (4). Hinzu kommen Beeinträchtigungen durch Vergrößerungen der Lymphknoten.</p> <p>Allgemein ist das sALCL in Morphologie, Phänotyp und klinischem Verlauf hoch variabel (5, 6). Bei Diagnosestellung liegen regelmäßig Symptome und Beschwerden vor, die weit über die B-Symptomatik hinausgehen und den Patienten erheblich beeinträchtigen. Diese Beschwerden führen dazu,</p>	<p><i>Vollständige Remission (CR) einschließlich CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ECHOLON-2 wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien von 2007 durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks prä-spezifiziert. 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.</p> <p>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.</p> <p>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 Patienten mit B-Symptomatik zu</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>dass der sALCL-Patient einen Arzt aufsucht und eine Behandlung initiiert wird. Zufallsbefunde im Rahmen von Routineuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten sind in dieser Indikation sehr selten. Ein CT (Voraussetzung für eine valide sALCL-Diagnose) ist bei einem asymptomatischen Patienten nicht angezeigt. Auch die Auswertung des EORTC QLQ-C30 in der vorgelegten Nutzenbewertung zeigt eine hohe Symptombelastung der sALCL-Patienten zu Baseline für die Skalen Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit (siehe Modul 4). Da eine CR mit einer vollständigen Rückbildung aller Symptome einhergeht, wird eine CR regelhaft vom Patienten bemerkt und ist deshalb unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Die Analyse auf der Basis der CR zum Zeitpunkt EoT ist sachgerecht. Vor EoT erreichte vollständige Remissionen, die zu EoT nicht mehr bestanden, haben für den Patienten keine Relevanz und sind deshalb in der präsentierten Analyse nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) sollte in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Für diesen Endpunkt liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.</p>	<p>Studienbeginn als patientenrelevant bewertet, da damit eine Symptomabnahme verbunden war. In der Studie ECHELON-2 wiesen zu Studienbeginn lediglich 27 % (n = 44) der Interventionsgruppe bzw. 35 % (n = 54) der Kontrollgruppe der sALCL-Patienten eine B-Symptomatik auf, was die Aussagesicherheit verringert.</p> <p>Unabhängig von den oben beschriebenen Unsicherheiten der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn, liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 41	<p style="text-align: center;">5. Auswertung des EORTC QLQ-C30: Responder-Analysen</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Die Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft, ist nicht bekannt. Es ist fraglich, wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten sind... Im Hinblick auf die dabei durchgeführte MMRM-Analyse ist unklar, wie Personen in der Auswertung berücksichtigt wurden, die weniger als 8 Behandlungszyklen erhielten.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Responderanalysen sind relevant, liefern zusätzliche Informationen und sollten daher trotz des vom G-BA angemerkten fluktuierenden Verlaufs der QoL/Symptomatik ergänzend berücksichtigt werden. Takeda stimmt der Einschätzung des G-BA jedoch grundsätzlich zu, dass in der vorliegenden Therapiesituation, in der sowohl Progressionen und Übergänge in die palliative Situation als auch potentielle Heilungen zu erwarten sind und insbesondere da bei einzelnen Patienten sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung im Lauf der Studie</p>	<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>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. Hierbei wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.</p> <p>Auch für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen sowie Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) vor.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen werden aus denselben Gründen, die bereits beim Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ausgeführt wurden, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Die MMRM-Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch (87,3 % im Interventionsarm und 77,1 % im Kontrollarm). Es zeigt sich auf Basis der</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachtet wurde, die MMRM-Analyse das geeignetere Analyseverfahren darstellt.</p> <p>Die Patienten wurden entsprechend der verabreichten Zyklenzahlen in diesen Analysen berücksichtigt. Bei Patienten, die sechs Behandlungszyklen erhielten, erfolgte die Visite zum Behandlungsende (EoT) nach Abschluss dieser sechs Zyklen, im Falle der Verabreichung von acht Zyklen wurde die EoT-Visite entsprechend später durchgeführt.</p> <p>In der BV+CHP-Gruppe wurde zu Baseline bei 134 Patienten (83 %) die Gabe von 6 Zyklen geplant, bei 28 Patienten (17 %) wurden 8 Zyklen geplant. Tatsächlich erhielten 112 Patienten (70 %) 6 Zyklen und 33 (21 %) 8 Zyklen.</p> <p>In der CHOP-Gruppe wurde zu Baseline bei 120 Patienten (78 %) die Gabe von 6 Zyklen geplant, bei 34 Patienten (22 %) wurden 8 Zyklen geplant. Tatsächlich erhielten 87 Patienten (56 %) 6 Zyklen und 33 (21 %) 8 Zyklen.</p> <p>Weitere Angaben zu den verabreichten Behandlungszyklen im Rahmen der Studie ECHELON-2 finden sich im Dossier Modul 4, Tabelle 4-14.</p> <p>Berücksichtigung von Patienten mit weniger als 8 Zyklen</p> <p>Die MMRM-Analyse wurde gemäß Anforderungen der Dossievorlage durchgeführt. Die Aussagesicherheit entspricht dabei den allgemeinen Beschränkungen für statistische Modelle. Im Rahmen des durch die Dossievorlage geforderten Modells werden fehlende Werte unter der Missing-at-random-Annahme ersetzt. Fehlende Werte entstehen</p>	<p>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.</p> <p><i>Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird dabei die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet, die als Zu- bzw. Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist.</p> <p>Wie bereits beim Endpunkt Symptomatik ausgeführt, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen vor. Während die Ereigniszeitanalysen aus den</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allerdings nur dann, wenn ein Patient eine Visite verpasst hat und nicht per se durch eine Behandlungsdauer von weniger als 8 Zyklen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, es handelt sich um ergänzende Informationen zur Studiendurchführung.</p>	<p>bereits genannten Gründen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, werden die MMRM-Analysen berücksichtigt.</p> <p>Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung können für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP abgeleitet werden.</p>
Seite 81	<p>6. Patientenfluss und Gründe für einen Studienabbruch in der bewertungsrelevanten sALCL-Population</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Die Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ist ... eingeschränkt. Auch da der Patientenfluss sowie die Anzahl und Gründe von Studienabbrüchen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht dargestellt wurden.</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p><i>schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Übersicht des Patientenflusses gemäß Consort einschließlich der Gründe für den Studienabbruch in der bewertungsrelevanten Population wird in Abbildung 1 dargestellt und ist in den Zusatzanalysen abgelegt (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist nicht eingeschränkt.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen keine Vor- oder Nachteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP vor.</p> <p>Zur Aussagesicherheit siehe auch Ausführungen zu 2. (S. 49).</p>
Seite 85	<p>7. Fragebogen FACT/GOG-Ntx: Anmerkungen zur Operationalisierung</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Überraschend sind dabei die hohen Mittelwerte (39,8 Punkte A+CHP vs. 39,4 Punkte CHOP) in der Skala (0–44 Punkte) noch vor dem Behandlungsbeginn, die starke Beschwerden aufgrund von Neurotoxizitäten symbolisieren.</i></p> <p>Anmerkung: Hierzu ist eine Richtigstellung zur Operationalisierung im Dossier erforderlich: Hohe Werte korrespondieren mit einer besseren Lebensqualität/niedrigeren Neurotoxizität, niedrige Werte mit starken</p>	<p><i>Neurologische Symptomatik (FACT/GOG-Ntx)</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beschwerden und geringerer Lebensqualität (7). Die in der Studie gemessenen hohen Skalenwerte zu Baseline entsprechen also der erwarteten niedrigen Neurotoxizitätsbelastung vor Behandlungsbeginn.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, es handelt sich hierbei um eine Klarstellung.</p>	
Seite 47	<p>8. UE Neuropathien: Dauer der Erhebung</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Aus den Darstellungen des pU geht nicht eindeutig hervor, auf welchen Zeitraum sich die Rückbildung bzw. Verbesserung von peripheren Neuropathien bezieht. Der Einbezug von Erhebungen während der Nachbeobachtungsperiode scheint jedoch gegeben.</i></p> <p>Anmerkung: Die Erfassung der Rückbildung und der Verbesserung peripherer Neuropathien erfolgte auch während der Nachbeobachtung. Gemäß Prüfplan der Studie ECHOLON-2 wurde der TNSn (Total Neuropathy Score-nurse) zwischen Monat 9 (nach EoT) bis Monat 24 (oder bis</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression oder Einleitung einer neuen antineoplastischen Therapie) bei Patienten, die während der Behandlung eine Neuropathie entwickelten, alle 3 Monate erhoben. Erhebungen während der Nachbeobachtungsperiode wurden somit einbezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, es handelt sich um ergänzende Informationen zur Studiendurchführung.</p>	
Seite 62	<p>9. Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS): Zensierungsgründe</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Zensierungsgründe konnten nicht identifiziert werden.</i></p> <p>Anmerkung: Im Rahmen der Analyse des RFS wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung am Leben waren, zensiert (2). Andere Zensierungsgründe gab es nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><i>Rezidivfreies Überleben (RFS)</i></p> <p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) vor. In der Studie ECHELON-2 ist der Endpunkt RFS definiert als die Zeit ab Behandlungsende (EoT) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Die Beurteilung der Rezidive und der vollständigen Remission</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Zensierungsgründe haben keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential des Endpunkts.	<p>(CR) erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 zum Datenschnitt vom 25. September 2019 durch das lokale Prüfpersonal. Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes RFS wurden nur Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierdurch entsteht ein Randomisierungsbruch, sodass das Ergebnis des Endpunktes per se potentiell hochverzerrt ist. Es gehen mehr Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Zudem ist unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 79	<p>10. Protokoll-Amendment 5: Lymphombewertung nach dem primären Datenschnitt</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Im Studienprotokoll Version 5 vom 15.05.2018 war festgelegt, dass eine Lymphombewertung in der Nachbeobachtungsperiode bis zum Progress, Tod oder zur Analyse des primären Endpunktes, je nachdem was früher eintrat, erfolgen sollte. Dementsprechend wurden Informationen zum Erkrankungsstatus (Progress, Rezidive) nach dem 1. Datenschnitt nicht weiter systematisch erhoben. Erst mit dem 5. Amendment vom 12.12.2018, das in den eingereichten Unterlagen des pU nicht identifiziert werden konnte, jedoch im Register clinicaltrials.gov hinterlegt ist, wurde festgelegt, dass nach dem Zeitpunkt der primären Analyse alle Studienteilnehmenden, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden sollten. Progresse sollten protokolliert werden. In Bezug auf die Validität und Aussagekraft des 2. Datenschnittes ist zu berücksichtigen, dass eine konsistente, systematische Lymphombewertung nach dem 1. Datenschnitt offensichtlich nicht weiter durchgeführt wurde. Fraglich ist auch, ob und wie eine Lymphombewertung in der Zeit zwischen dem 1. Datenschnitt (15.08.2018) und Amendment 5 (12.12.2018) erfolgte. Im Hinblick auf den</i></p>	<p>Die Daten des 2. Datenschnitts basieren auf einer lokalen Prüfarzt-bewerteten Tumorbeurteilung. Im Hinblick auf den 2. Datenschnitt ist zu berücksichtigen, dass gemäß Studienprotokoll eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes vorgesehen war. Der pharmazeutische Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass lediglich der Sponsor, nicht aber das Prüfpersonal und die Testpersonen entblindet wurde. Dies geht aus den Studienunterlagen jedoch nicht eindeutig hervor.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>2. Datenschnitt ist auch zu berücksichtigen, dass gemäß Studienprotokoll eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes vorgesehen war.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die mediane PFS-Nachbeobachtungszeit etwa 36 Monate und nur sehr wenige Patienten wurden kürzer als 2 Jahre nachbeobachtet. Bis zu diesem Zeitpunkt erfolgte gemäß Protokoll bei den Patienten ohne Progress alle 6 Monate eine PFS-Nachbeobachtung, inklusive bildgebender Diagnostik. Die Daten können deshalb als weitgehend reif angesehen werden, so dass nach der primären Analyse, von Ausnahmefällen abgesehen, nicht mehr mit Progressionen zu rechnen ist.</p> <p>Nach dem primären Datenschnitt erfolgte die Befundung durch den lokalen Prüfarzt. Das reflektiert den Versorgungsstandard. Darüber hinaus ist in onkologischen Indikationen davon auszugehen, dass auch lokal angemessene, engmaschige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Die weitere Nachbeobachtung von Patienten ohne Progress gemäß den institutionellen Vorgaben des jeweiligen Prüfzentrums wurde mit dem 5. Protokoll-Amendment festgelegt. Zwischen dem primären Datenschnitt und dem Amendment aufgetretene Ereignisse wurden retrospektiv erfasst. Durch die lange mediane Nachbeobachtung der Patienten bereits vor Amendment 5 ist jedoch von einer geringen Verzerrung durch diese Änderung auszugehen.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Verblindung von Patienten und Untersuchern bestand nach dem primären Datenschnitt fort (siehe Punkt 12). Lediglich der Sponsor wurde entblindet. Die vollständige Entblindung erfolgt erst bei Beendigung der Studie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, es handelt sich um ergänzende Informationen zur Studiendurchführung.</p>	
Seite 50	<p>11. Lokale/zentrale sALCL-Diagnose</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Laut den Studienunterlagen wurde bei 310 von 316 lokal diagnostizierten Studienteilnehmenden die Diagnose auch zentral durch das IRF bestätigt. Von den sechs Studienteilnehmenden wurden vom IRF zwei als PTCL-NOS und eine(r) als „andere Entität“ bestimmt; die Daten der übrigen drei waren fehlend. Unklar ist, warum in dem Analyseset 314 Studienteilnehmende enthalten sind und nicht 310.</i></p>	<p>Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungs-konforme Subpopulation von Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant. Hierbei handelt es sich um Patienten mit sALCL ALK- sowie um Patienten mit sALCL ALK+ mit einem IPI-Score ≥ 2 gemäß lokaler sALCL-Diagnose.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die Zuordnung der Patienten zu der präsentierten sALCL-Population erfolgte gemäß lokaler sALCL-Diagnose. Dies entspricht dem Vorgehen in der klinischen Versorgung. Die auch von der EMA primär herangezogene sALCL ITT-Population umfasste folglich 162 BV+CHP-Patienten und 154 CHOP-Patienten (insgesamt 316 Patienten, siehe Tabelle 36 des EPAR und Tabellen 13, 14 der Fachinformation) (8, 9). Aus dieser Population wurden zwei Patienten der BV-CHP-Gruppe wegen Nicht-Erhalts der Studienmedikation nicht in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Die zulassungskonforme Sicherheitspopulation umfasst in der Folge 160 BV+CHP-Patienten und 154 CHOP-Patienten (insgesamt 314 Patienten). Dieser Patientenfluss wird in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die sALCL-Population gemäß lokaler Diagnose ist bewertungsrelevant.</p>	
Seite 83	<p>12. Dauer der Verblindung in der Studie ECHELON-2</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Mit der Entblindung und der unklaren Erhebungsqualität des Ansprechens nach dem 1. Datenschnitt liegen für den 2. Datenschnitt zwei weitere</i></p>	Zur Verblindung siehe Ausführungen zu 10 (S.63).

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gründe vor, die die Ergebnisse verzerren können. Die Aussagesicherheit ist damit erheblich eingeschränkt. Die Einschränkungen beim 2. Datenschnitt in Bezug auf die fehlende Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse, die ein hohes Verzerrungspotential zur Folge haben, bestehen auch hier.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Verblindung der Behandlungszuordnung blieb gemäß Abschnitt 3.2.3 CSP für Patienten und behandelnde Ärzte auch nach der primären PFS-Analyse bestehen. Lediglich der Sponsor wurde entblindet. Die Entblindung von Patienten und Ärzten ist erst nach Beendigung der Studie vorgesehen. Ausnahmen stellen Patienten mit Krankheitsprogression (Entblindung nach spezieller Anforderung möglich) und Notfallsituationen dar, in denen die Kenntnis der Behandlungszuordnung die weitere Behandlung des Patienten beeinflussen könnte.</p> <p>Da der von der EMA angeforderte zusätzliche Datenschnitt vom 25.09.2019 vor der finalen OS-Analyse und damit vor Beendigung der Studie erfolgte, waren zu diesem Zeitpunkt Prüfarzte und Patienten (von den oben erwähnten Ausnahmen abgesehen) weiter verblindet.</p> <p>Allein die Endpunkt-Erhebung durch das IRF wurde nach der primären Analyse nicht fortgesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Die Verblindung ist weiter gegeben und die Aussagekraft der Ergebnisse ist nicht eingeschränkt.</p>	
Seite 58	<p>13. Anzahl der Behandlungszyklen, Exposition gegenüber der Studienmedikation</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Angaben zur Dauer der Exposition mit der Studienmedikation und der Anzahl der erhaltenen Zyklen in der bewertungsrelevanten Subpopulation liegen nicht vor.</i></p> <p>Anmerkung: Die Anzahl der verabreichten Zyklen mit der Studienmedikation wird in Tabelle 1 präsentiert. Angaben zu Dosisreduktionen und Verschiebungen der Gabe von Brentuximab Vedotin und von Vincristin sind in den Zusatzanalysen in Tabelle 35.2.2.2.1 abgelegt.</p>	<p>Die Therapie in beiden Armen wurde über 6 bis maximal 8 21-Tage-Zyklen durchgeführt. Im Median wurden sALCL-Patienten über 6,1 Zyklen mit Brentuximab Vedotin + CHOP bzw. für 5,7 Zyklen mit CHOP behandelt.</p>

Tabelle 1: Verabreichung der Studienmedikation in der Studie ECHELON-2

Anzahl der Zyklen	BV+CHP N=160	CHOP N=154
Brentuximab Vedotin		
MW (SD)	6,1 (1,38)	-
Median (Min, Max)	6,0 (1, 8)	-
Vincristin		
MW (SD)	-	5,7 (1,84)
Median (Min, Max)	-	6,0 (1,8)
Doxorubicin		
MW (SD)	6,1 (1,36)	5,7 (1,82)
Median (Min, Max)	6,0 (1, 8)	6,0 (1,8)
Cyclophosphamid		
MW (SD)	6,2 (1,35)	5,7 (1,82)
Median (Min, Max)	6,0 (1, 8)	6,0 (1, 8)
BV+CHP: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.2.2.1.1 (2)		

Vorgeschlagene Änderung:

Keine, es handelt sich um ergänzende Informationen zur Studiendurchführung.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>14. Endpunkte PFS (per IRF) und Zeit bis zum Rezidiv (per IRF): Zensierungsgründe</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Nicht zutreffend.</i></p> <p>Anmerkung: Nachfolgend werden die Zensierungsgründe für die Endpunkte PFS und Zeit bis zum Rezidiv dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 2: PFS-Zensierungsgründe (per IRF, Datenschnitt 15.08.2018)</i></p> <table border="1" data-bbox="349 1007 1303 1343"> <thead> <tr> <th></th> <th>A+CHP N=162</th> <th>CHOP N=154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zensiert, n (%)</td> <td>107 (66)</td> <td>78 (51)</td> </tr> <tr> <td>Keine adäquate Baseline oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung</td> <td>3 (2)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>PFS-Ereignis direkt nach ein oder mehrere verpasster Visiten dokumentiert</td> <td>2 (1)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		A+CHP N=162	CHOP N=154	Zensiert, n (%)	107 (66)	78 (51)	Keine adäquate Baseline oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung	3 (2)	1 (1)	PFS-Ereignis direkt nach ein oder mehrere verpasster Visiten dokumentiert	2 (1)	0	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	A+CHP N=162	CHOP N=154												
Zensiert, n (%)	107 (66)	78 (51)												
Keine adäquate Baseline oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung	3 (2)	1 (1)												
PFS-Ereignis direkt nach ein oder mehrere verpasster Visiten dokumentiert	2 (1)	0												

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="353 539 819 608">Keine dokumentierte Progression, noch immer in der Studie</td> <td data-bbox="842 539 1043 608">94 (58)</td> <td data-bbox="1055 539 1290 608">72 (47)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 616 819 660">Aus der Studie ausgeschieden</td> <td data-bbox="842 616 1043 660">8 (5)</td> <td data-bbox="1055 616 1290 660">5 (3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 668 819 737">Rücknahme der Einverständniserklärung</td> <td data-bbox="842 668 1043 737">8 (5)</td> <td data-bbox="1055 668 1290 737">3 (2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 745 819 813">Verlust des Kontaktes (lost to follow-up)</td> <td data-bbox="842 745 1043 813">0</td> <td data-bbox="1055 745 1290 813">2 (1)</td> </tr> </table>	Keine dokumentierte Progression, noch immer in der Studie	94 (58)	72 (47)	Aus der Studie ausgeschieden	8 (5)	5 (3)	Rücknahme der Einverständniserklärung	8 (5)	3 (2)	Verlust des Kontaktes (lost to follow-up)	0	2 (1)	<p data-bbox="353 887 1290 956"><i>Tabelle 3: Zensierungsgründe für Zeit bis zum Rezidiv (per IRF, Datenschnitt 15.08.2018)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="353 983 831 1067"></th> <th data-bbox="842 983 1043 1067">A+CHP N=115</th> <th data-bbox="1055 983 1290 1067">CHOP N=82</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="353 1075 831 1120">Zensiert, n (%)</td> <td data-bbox="842 1075 1043 1120">91 (79)</td> <td data-bbox="1055 1075 1290 1120">60 (73)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 1128 831 1197">Keine adäquate Baseline oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung</td> <td data-bbox="842 1128 1043 1197">6 (5)</td> <td data-bbox="1055 1128 1290 1197">2 (2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 1204 831 1289">Keine dokumentierte Progression, noch immer in der Studie</td> <td data-bbox="842 1204 1043 1289">78 (68)</td> <td data-bbox="1055 1204 1290 1289">56 (68)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 1297 831 1326">Aus der Studie ausgeschieden</td> <td data-bbox="842 1297 1043 1326">7 (6)</td> <td data-bbox="1055 1297 1290 1326">2 (2)</td> </tr> </tbody> </table>		A+CHP N=115	CHOP N=82	Zensiert, n (%)	91 (79)	60 (73)	Keine adäquate Baseline oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung	6 (5)	2 (2)	Keine dokumentierte Progression, noch immer in der Studie	78 (68)	56 (68)	Aus der Studie ausgeschieden	7 (6)	2 (2)	
Keine dokumentierte Progression, noch immer in der Studie	94 (58)	72 (47)																												
Aus der Studie ausgeschieden	8 (5)	5 (3)																												
Rücknahme der Einverständniserklärung	8 (5)	3 (2)																												
Verlust des Kontaktes (lost to follow-up)	0	2 (1)																												
	A+CHP N=115	CHOP N=82																												
Zensiert, n (%)	91 (79)	60 (73)																												
Keine adäquate Baseline oder Post-Baseline-Tumorbeurteilung	6 (5)	2 (2)																												
Keine dokumentierte Progression, noch immer in der Studie	78 (68)	56 (68)																												
Aus der Studie ausgeschieden	7 (6)	2 (2)																												

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="349 531 1299 746"> <tr> <td>Rücknahme der Einverständniserklärung</td> <td>5 (4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Verlust des Kontaktes (lost to follow-up)</td> <td>0</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>2 (2)</td> <td>1 (1)</td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, es handelt sich um ergänzende Informationen zur Studiendurchführung.</p>	Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (4)	0	Verlust des Kontaktes (lost to follow-up)	0	1 (1)	Tod	2 (2)	1 (1)		
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (4)	0										
Verlust des Kontaktes (lost to follow-up)	0	1 (1)										
Tod	2 (2)	1 (1)										
Seite 36	<p>15. Anmerkungen zur Durchführung von Stammzelltransplantationen</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Die Entscheidung der Durchführung einer ASZT wird entsprechend der Vorgaben des jeweiligen Studienzentrums getroffen und könnte auch zwischen den Studienzentren variieren. Für die Therapieentscheidung der Durchführung einer ASZT ist eine patientenindividuelle Abwägung zwischen Risiken (unerwünschte Ergebnisse bis hin zum Tod) und Nutzen der Therapie (potentiell anhaltende Kuration) anhand des Ansprechens</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.										

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>auf die vorangehende initiale Therapie (A-CHP bzw. CHOP) sowie der individuellen prognostischen Faktoren nötig.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Weitere Einzelheiten zur Erhebung des Endpunktes Stammzelltransplantation wie z.B. der Anteil der Patienten mit zu Baseline geplanter SCT werden in Tabelle 35.3.2.3.4, die in den Zusatzanalysen abgelegt ist, präsentiert (2).</p> <p>Daraus geht hervor, dass bei 57 Patienten der A+CHP-Gruppe und bei 49 Patienten der CHOP-Gruppe zu Baseline eine konsolidierende SCT geplant wurde. Tatsächlich erhielten 27 der 57 A+CHP-Patienten (47 %) und 16 von 49 CHOP-Patienten (33 %) eine SCT.</p> <p>Zu Behandlungsende wurde bei 46 Patienten der A+CHP-Gruppe und bei 31 Patienten der CHOP-Gruppe eine konsolidierende SCT geplant. Tatsächlich erhielten 36 der 46 A+CHP-Patienten (78 %) und 19 von 31 CHOP-Patienten (61 %) eine SCT.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt autologe Stammzelltransplantation sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Für diese Indikation liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 37	<p>16. Erhebung der B-Symptomatik</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Der Endpunkt wurde post hoc festgelegt. Aus der Operationalisierung geht nicht eindeutig hervor, wie viele der 3 Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust > 10 %) für das Vorliegen einer B-Symptomatik erfüllt sein müssen. Zudem ist unklar, auf welchen Zeitraum sich das Auftreten der einzelnen Symptome bezieht.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zu Baseline wiesen 44 Patienten (27 %) der BV+CHP-Gruppe und 54 Patienten (35 %) der CHOP-Gruppe B-Symptome auf. Hierunter sind Patienten mit mindestens einem B-Symptom zu Baseline zu verstehen. Die Verteilung der Einzelsymptome wird in Tabelle 4 präsentiert. Eine Aufstellung der Häufigkeit der einzelnen B-Symptome zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ist in den Zusatzanalysen, Tabelle 35.2.2.6.1 abgelegt (2). Aus der Aufstellung geht hervor, dass für den Großteil der Patienten bereits nach wenigen Zyklen deutlich weniger B-Symptomatik erfasst wurde.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><i>Tabelle 4: Patienten mit B-Symptomen zu Baseline in der Studie ECHELON-2</i></p> <table border="1" data-bbox="349 624 1301 922"> <thead> <tr> <th></th> <th>BV+CHP N=162</th> <th>CHOP N=154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, n (%)</td> <td>44 (27)</td> <td>54 (35)</td> </tr> <tr> <td>Fieber, n (%)</td> <td>24 (15)</td> <td>23 (15)</td> </tr> <tr> <td>Nachtschweiß, n (%)</td> <td>27 (17)</td> <td>40 (26)</td> </tr> <tr> <td>Gewichtsverlust >10 %, n (%)</td> <td>13 (8)</td> <td>18 (12)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine, es handelt sich um ergänzende Informationen zur Studiendurchführung.</p>		BV+CHP N=162	CHOP N=154	Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, n (%)	44 (27)	54 (35)	Fieber, n (%)	24 (15)	23 (15)	Nachtschweiß, n (%)	27 (17)	40 (26)	Gewichtsverlust >10 %, n (%)	13 (8)	18 (12)	
	BV+CHP N=162	CHOP N=154															
Patienten mit B-Symptomen zu Baseline, n (%)	44 (27)	54 (35)															
Fieber, n (%)	24 (15)	23 (15)															
Nachtschweiß, n (%)	27 (17)	40 (26)															
Gewichtsverlust >10 %, n (%)	13 (8)	18 (12)															

Patientenfluss-Flow-Chart gemäß CONSORT für die zulassungsrelevante Subpopulation

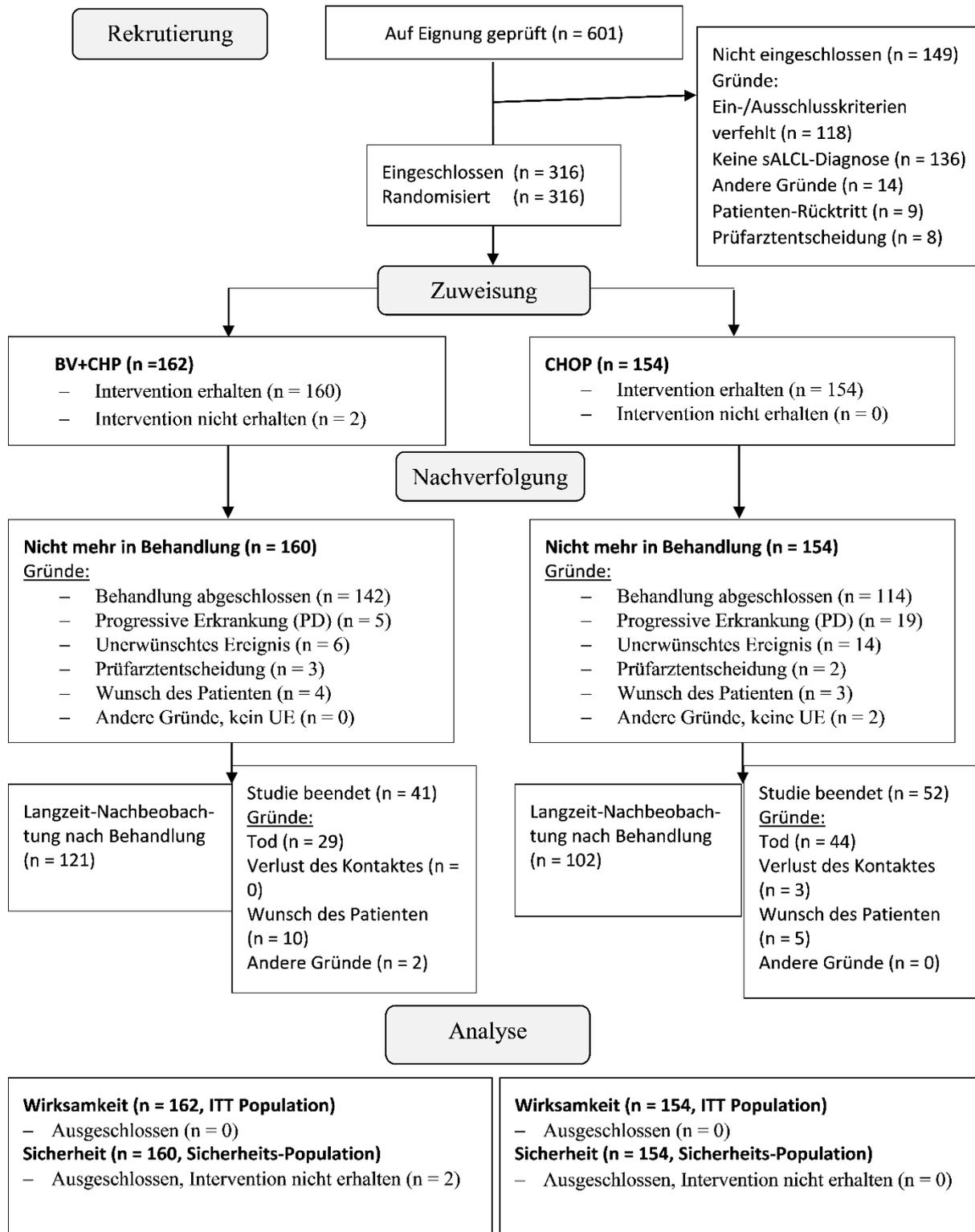


Abbildung 1: Patientenfluss der sALCL-Population

Literaturverzeichnis

1. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(16):1970-6.
2. Takeda GmbH. Zusatzanalysen Stellungnahme PTCL. 2020b.
3. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer treatment and research*. 2019;176:127-44.
4. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;83(2):293-302.
5. Wang YF, Yang YL, Gao ZF, Zhou CJ, Gregg X, Shi YF, et al. Clinical and laboratory characteristics of systemic anaplastic large cell lymphoma in Chinese patients. *Journal of hematology & oncology*. 2012;5:38.
6. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):206-15.
7. Facit group. FACT/GOG-Ntx Scoring Guidelines (Version 4). Available from: <https://www.facit.org/measures/FACT-GOG-NTX-4>.
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Adcetris, International non-proprietary name: brentuximab vedotin); Stand der Information: 26.03.2020. 2020.
9. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2020. 2020a.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO

Datum	6. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO, GLA German Lymphoma Alliance

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>In diesem fünften Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird dieses Anti-CD30-Antikörperkonjugat in der Erstlinientherapie von Patienten mit bisher unbehandeltem, systemischem, anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Prednison (CHP) bewertet. Brentuximab Vedotin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 847 1402 1046"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ECHELON-2 zum Vergleich von Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Brentuximab Vedotin (CHP+BV) gegenüber Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Vincristin (CHOP) vor. Entsprechend der Zulassung wurden für die frühe Nutzenbewertung die Daten aus ECHELON-2 für die Patienten mit ALCL ALK+ und einem IPI Score ≥ 2 sowie Patienten mit ALCL ALK- ausgewertet. 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • CHP+BV führt gegenüber CHOP zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen fast gleich hoch. • Bei der Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. <p>Die Ergebnisse von CHP-BV sind beeindruckend. Allerdings entspricht vor allem bei jüngeren Patienten eine Behandlung mit CHOP nicht dem deutschen Versorgungstext. Hier gehen aufgrund von Metaanalysen davon aus, dass CHOEP (CHOP + Etoposid) zu einer höheren Rate des ereignisfreien Überlebens führt. In der Therapie von Patienten mit ALCL ALK+ und günstigem IPI Score (≤ 2) wird in Deutschland die Gabe von CHOEP empfohlen, bei geeigneten Patienten mit ALCL ALK+ und ungünstigem IPI Score (> 2) und bei Patienten mit ALCL ALK+ die Gabe von CHOEP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen. Bei Patienten, die nicht für eine Therapie mit CHOEP geeignet sind, wird die Gabe von CHOP empfohlen.</p> <p>Primärer Endpunkt von ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben. Bei einer Therapie in kurativer Intention ist das ereignisfreie Überleben ein besser geeigneter Endpunkt.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die anaplastischen, großzelligen Lymphome (ALCL) gehören zu den peripheren T-Zell-Lymphomen [1]. Diese machen etwa 10% aller malignen Lymphome aus. Sie umfassen eine Gruppe von morphologisch und immunphänotypisch ähnlichen, genetisch und klinisch aber heterogenen Non-Hodgkin-Lymphomen der T-Zellreihe. ALCL wurden 1985 von Stein et al. anhand der Expression von Ki-1 (jetzt CD30) charakterisiert [2]. In der WHO Klassifikation 2017 werden bei den ALCL vier distinkte Entitäten unterschieden [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+ (ALCL ALK+)</u> <p>A. Charakteristisch ist die reziproke Translokation des Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gens auf Chromosom 2p23 mit Fusionspartnern wie vor allem Nucleophosmin (NPM) auf Chromosom 5q35, entsprechend der Translokation t(2;5)(p23;q35). ALCL ALK+ haben eine günstige Prognose.</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK- (ALCL ALK-)</u> B. Diese Gruppe ist genetisch heterogen. Eine Subgruppe mit DUSP22/ IRF4-Rearrangement auf Chromosom 6p25 scheint mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein, wohingegen ein Rearrangement von TP63 mit einer schlechteren Prognose assoziiert scheint [4]. - <u>Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL)</u> C. Eine seltene Komplikation von Brustimplantaten ist das Auftreten von ALCL. Die Inzidenz ist mit ca. 1 in 1 Million pro Jahr nach Einsetzen des Brustimplantats niedrig; die überwiegende Zahl der BIA-ALCL war ALK-negativ [1]. - <u>Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom</u> D. Diese Entität gehört zu den primär kutanen CD30+ T-Zell lymphoproliferativen Störungen. 	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das Vorliegen des ALK-Fusionsproteins (ALK-positiv, ALK+) besitzt beim ALCL eine hohe prognostische Bedeutung, da die 5-jährige Überlebensrate des ALCL, ALK+ deutlich über denen der ALK-negativen (ALK-) Subtypen liegt (70% vs. 49%). Für Patienten mit ALCL, ALK+ wurden mit 6 Kursen CHOEP in Studien der DSHNHL für jüngere Patienten Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren von 90% erreicht. [5]. Ähnliche Ergebnisse erzielte die GELA-Studiengruppe mit ACVBP-basierten Protokollen (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison). Allerdings zeigten Daten einer retrospektiven Analyse [6], dass ein hoher International-Prognostic-Score (IPI) auch bei ALCL, ALK+ mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert ist. In einer weiteren Analyse waren ein erhöhtes Beta2-Mikroglobulin und ein Alter >45 Jahre mit einer schlechten Prognose assoziiert, wohingegen der ALK-Status keinen Einfluss hatte [7]. Inzwischen wird der ALK+ Status als sogenannter confounder für das in der Regel jüngere Alter und die niedrigeren IPI Scores im ALCL, ALK+ betrachtet. Es sollte daher bei Patienten mit ALCL, ALK+ mit IPI >2 auch eine konsolidierende ASCT in der Erstlinie erwogen werden [8, 9, 10]. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1]:</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Patienten mit ALCL [1]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="689 384 987 999" data-label="Diagram"> <pre> graph TD A[ALCL] --> B[ALK+ IPI ≤2] A --> C[ALK- oder ALK+, IPI >2] B --> D[CHOEP-14/21 x 6 ± involved field Bestrahlung] C --> E[CHOEP-14/21 x 6 ± involved field Bestrahlung] E -- gefolgt von --> F[HD Therapie + autologe SZT²] D --> G[PD / Rezidiv] F --> H[PD / Rezidiv] G -- oder --> I[Brentuximab Vedotin] H -- oder --> J[Brentuximab Vedotin] I -- gefolgt von --> K[HD Therapie + autologe SZT¹ oder allogene SZT¹] J -- oder --> L[Patienten-individuelle Therapie] </pre> </div> <p data-bbox="159 1062 1507 1145">¹ Für Patienten die für eine HD als geeignet eingestuft wurden, wird als primäre Therapie CHOEP (CHOP+Etoposid)14 oder CHOEP21 empfohlen. Für Patienten, die für eine HDT als nicht geeignet eingestuft wurden, wird eine primäre Therapie mit CHOP14 oder CHOP21 empfohlen, in individuellen Fällen kann auch CHOEP14 oder CHOEP21 erwogen werden.</p> <p data-bbox="159 1166 1507 1219">² Als HD Therapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen, für eine allogene SZT gibt es in dieser Situation derzeit keine unterstützenden Daten. Eine HDT in CR2 oder PR2 kann mit autologer oder allogener SZT durchgeführt werden.</p> <p data-bbox="159 1294 1507 1390">Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin beim ALCL war in einer Phase II Studie bei 58 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität nach</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Standardchemotherapie nachgewiesen worden und führte im Jahr 2012 zur Zulassung sowie zur Aufnahme in die Therapiealgorithmen, siehe Abbildung 1.</p> <p>Jetzt wurde die Gabe von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) in der Erstlinientherapie gegenüber CHOP untersucht. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des ALCL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten-population</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CRR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Horwitz, 2019 [11], Dossier</td> <td>sALCL - ALK+ - ALK-</td> <td>CHOP⁶</td> <td>CHP⁶ + Brentuximab Vedotin</td> <td>316</td> <td>53 vs 71⁷ p = 0,0004</td> <td>54,2 vs 55,7 0,59⁸ p = 0,0031</td> <td>72,6 vs 80,0 0,63 p = 0,0433</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Patienten-population	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	Horwitz, 2019 [11], Dossier	sALCL - ALK+ - ALK-	CHOP ⁶	CHP ⁶ + Brentuximab Vedotin	316	53 vs 71 ⁷ p = 0,0004	54,2 vs 55,7 0,59 ⁸ p = 0,0031	72,6 vs 80,0 0,63 p = 0,0433						
Erstautor / Jahr	Patienten-population	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)																
Horwitz, 2019 [11], Dossier	sALCL - ALK+ - ALK-	CHOP ⁶	CHP ⁶ + Brentuximab Vedotin	316	53 vs 71 ⁷ p = 0,0004	54,2 vs 55,7 0,59 ⁸ p = 0,0031	72,6 vs 80,0 0,63 p = 0,0433																
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CRR – Rate kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, in % nach 3 Jahren; ⁶ C- Cyclophosphamid, H - Doxorubicin, P - Prednison; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p>																							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten ist CHOEP oder CHOP in Abhängigkeit von Performancestatus und Lebensalter.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ECHELON-2, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 452 Patienten mit bislang unbehandelten, peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Daraus wurden entsprechend der EU-Zulassung die folgenden Patientengruppen für das Dossier ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALCL ALK+ mit IPI Score ≥ 2 98 Patienten (31%) - ALCL ALK- 228 Patienten (69%) <p>Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].</p> <p>Letzter Datenschnitt war der 25. September 2019.</p>	<p>Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen Studie ECHELON-2 (SGN35-014) vor.</p> <p>ECHELON-2 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Phase III-Studie in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit verschiedenen neu-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diagnostizierten CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL).</p> <p>Der Einschluss der insgesamt 452 Patienten in die Studie ECHELON-2 erfolgte im Parallelgruppendesign (1:1) wobei 226 Patienten in den Interventionsarm und 226 Patienten in den Kontrollarm randomisiert wurden. Stratifiziert wurde nach IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5) und sALCL ALK+-Status (ja vs. nein; nein umfasst alle anderen Subtypen). Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patienten mit diagnostiziertem sALCL relevant. Hierbei handelt es sich um Patienten mit sALCL ALK- sowie um Patienten mit sALCL ALK+ mit einem IPI-Score ≥ 2 gemäß lokaler sALCL-Diagnose. Bezogen auf die zulassungskonforme Population finden sich 162 sALCL-Patienten im Interventionsarm und 154 sALCL-Patienten im Kontrollarm. Für die Entitäten sALCL ALK+ und sALCL ALK- wurden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 15. August 2018 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse (Eintritt von 238 PFS-Ereignissen oder im August 2018), die nach 219 PFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen erhobenen Endpunkten vor. Die Daten des 1. Datenschnitts basieren auf einer Tumorbewertung durch ein verblindetes Review-Komitee. Der zweite 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, PFS, Rezidivfreies Überleben (RFS), Zeit bis zum Rezidiv, Ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Nachhaltige CR vor. Die Daten des 2. Datenschnitts basieren auf einer lokalen Prüfarzt-bewerteten Tumorbewertung. Im Hinblick auf den 2. Datenschnitt ist zu berücksichtigen, dass gemäß Studienprotokoll eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes vorgesehen war. Der pharmazeutische</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unternehmer führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass lediglich der Sponsor, nicht aber das Prüfpersonal und die Testpersonen entblindet wurde. Dies geht aus den Studienunterlagen jedoch nicht eindeutig hervor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten des 2. Datenschnittes, sofern vorhanden, herangezogen. Für die vollständige Remission (CR), patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird der 1. Datenschnitt herangezogen. Ein Addendum zum Studienbericht mit den finalen OS-Daten wird für das 1. Quartal 2021 erwartet.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Therapie bei ALCL-Patienten erfolgt in kurativer Intention. Die Gesamtüberlebenszeit bzw. die Überlebensrate nach einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit ist der entscheidende Endpunkt. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	<p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezüglich der Überlebensraten ein</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CHP+BV führte gegenüber CHOP zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Die Aufschlüsselung der Subgruppen zeigt einen signifikanten Unterschied in beiden Patientengruppen, allerdings mit einem deutlicheren Unterschied bei den ALK+ Lymphomen (HR 0,29).</p> <p>Im CHP+BV-Arm wurden mit 37 vs 20 Patienten signifikant mehr autologe Stammzelltransplantationen in kompletter Remission durchgeführt (p = 0,02).</p>	<p>Vorteil zugunsten von Brentuximab Vedotin + CHP, der statistisch signifikant ist. Die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 25. September 2019 wurde in beiden Studienarme noch nicht erreicht. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.</p> <p>Für sALCL-Patienten zeigt sich durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin + CHP ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber einer Behandlung mit CHOP, der im Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht mehr als geringe Verbesserung bewertet wird.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Es wurde durch CHP+BV gegenüber CHOP signifikant verlängert (HR 0,59). Der Median des progressionsfreien Überlebens war nicht signifikant verlängert, was aber durch die spezifische „Tektonik“ der Kurven zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts bedingt ist, und das Ergebnis nicht in Frage stellt.</p>	<p>Morbidität</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie ECHELON-2 der primäre Endpunkt und ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung (was immer zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.</p> <p>Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen wurde durch CHP+BV vs CHOP signifikant gesteigert.</p>	<p><i>Vollständige Remission (CR) einschließlich CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn</i></p> <p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für 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 prä-spezifiziert. 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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p>	<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.</p> <p>Zudem zeigen sich weder für den Gesundheitszustand noch für die Endpunkte der Symptomatik sowie der neurologischen Symptomatik statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung können für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile für Brentuximab Vedotin</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		in Kombination mit CHP gegenüber CHOP abgeleitet werden.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie ECHELON-2 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 66% im CHP+BV-Arm versus 65% im CHOP-Arm. Die Abbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 6 bzw. 7%. Auch die Todesfallrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 3 bzw. 4% nicht unterschiedlich.</p> <p>Häufigste Nebenwirkungen in beiden Studienarmen waren Übelkeit/Erbrechen, periphere sensorische Neuropathie, Neutropenie, Alopezie, Fieber, Fatigue und Anämie.</p> <p>Einzigste Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr $\geq 5\%$ der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und häufiger als im Kontrollarm auftrat, war Diarrhoe (6%).</p>	In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen keine Vor- oder Nachteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP vor.
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Signifikante Unterschiede zugunsten von CHP-BV werden bei der Gesamtmortalität und der nachhaltigen Rate kompletter Remissionen konstatiert. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Bewertung des Zusatznutzens.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Brentuximab Vedotin (BV) wird bereits seit 2012 in der Therapie des rezidivierten/refraktären ALCL eingesetzt. Im Mai wurde BV für die Erstlinientherapie zugelassen. Für die EU Zulassung und für die frühe Nutzenbewertung wurden die Daten zu den ALCL-Patienten aus der globalen ECHELON-2-Studie ausgewertet. ECHELON-2 umfasst die gesamte Gruppe von Patienten mit CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen. Bei den ALCL-Patienten führt der Ersatz von Vincristin im CHOP-Schema durch BV zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Diese Ergebnisse sind beeindruckend, müssen aber auf dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes kritisch diskutiert werden.</p> <p><u>Therapiestandard – zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In einer Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien der deutschen Studiengruppe (DSHNHL) führte CHOEP beim ALK+ ALCL zu einer ereignisfreien Überlebensrate nach 3 Jahren von 75,8%, beim ALK-ALCL von 45,7% [7]. Der Unterschied gegenüber CHOP war signifikant bei Patienten <60 Jahre und normaler LDH (p = 0,003).</p> <p>Die Daten aus der deutschen Studiengruppe führten zur Empfehlung von CHOEP als Standardtherapie bei Patienten mit sALCL. Wegen der deutlichen schlechteren Prognose bei Patienten mit ALK+ ALCL und Risikofaktoren (IPI >2) sowie bei Patienten mit ALK+ ALCL wird bei geeigneten Patienten die autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierung empfohlen.</p>	<p>Unsicherheiten der Studie ECHELON-2</p> <p>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 Experten im Stellungnahmeverfahren werden in Deutschland Patienten ≤ 60 Jahre überwiegend mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und Prednison (CHOEP) behandelt. Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein CHOEP erhalten können, wird gemäß der klinischen Experten CHOP eingesetzt. Da das mediane Alter in der ECHELON-2 Studie bei 55 Jahren im Brentuximab Vedotin + CHP-Arm und bei 54 Jahren im CHOP-Arm lag, kann angenommen werden, dass mindestens die Hälfte der Patienten in der Studie nicht entsprechend des deutschen Behandlungsstandards behandelt wurden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt von ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Die Verlängerung des PFÜ ist ein typischer Endpunkt in randomisierten Studien zu Therapien mit nicht-kurativer Intention. Das trifft auf die ALCL nicht zu. Bei Therapie mit kurativer Intention ist das krankheitsfreie oder das ereignisfreie Überleben ein besser geeigneter, primärer Endpunkt.</p> <p>Mit CHP-BV steht jetzt eine weitere Therapieoption für Patienten mit bisher unbehandeltem, systemischem, anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) zur Verfügung. Die Nebenwirkungsrate dieser Therapie ist vergleichbar der des CHOP-Regimes, häufiger tritt eine schwere Diarrhoe auf. Daten zum Vergleich mit CHOEP liegen bisher nicht vor.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Hopfinger G et al.: Periphere T-Zell-Lymphome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html>
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. IARC, 978-92-832-4494-3 ISBN 2017; Volume 2.
3. Schwab U, Stein H, Gerdes J et al.: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease on a subset of normal lymphoid cells. Nature 299:65-67, 1982. PMID: 7110326
4. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. Blood 130:554-557, 2017. DOI:10.1182/blood-2016-12-755496
5. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008;111(12):5496-5504, 2008. DOI:10.1182/blood-2008-01-134270
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 116:3418-3425, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-02-270785
7. Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. J Clin Oncol 30:3939-3946, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.42.2345
8. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 27:106-113, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4870
9. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 30:3093-3099, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.40.2719
10. Schmitz N N, Altmann B, Ziepert M, Bouabdallah K, et al. Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial. J Clin Oncol, Suppl; abstr 8507, 2015.
11. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 393:229-240, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32984-2

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	30. September 2020
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin/Adcetris®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.34 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Endpunkt Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASZT) wird aufgrund der unklaren Berücksichtigung von Studienteilnehmenden mit PR und der nicht ausreichenden Validität des Endpunkts nicht als patientenrelevant erachtet und somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Rate an autologen Stammzelltransplantationen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Sicht von MSD in jedem Fall patientenrelevant und sollte aus diesem Grund für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird durch die Chance auf eine Kuration in dieser Therapiesituation begründet. Die Entscheidung für eine Stammzelltransplantation wird patientenindividuell durch eine Abwägung des Nutzens und des Risikos entschieden. Diese nebenwirkungsreiche Therapie wird von dem Patienten nur in Kauf genommen, wenn damit die Hoffnung auf eine Kuration einhergeht.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Rate an potenziell kurativen autologen Stammzelltransplantationen handelt es sich um tatsächlich durchgeführte Behandlungen. Die Rate an potenziell kurativen autologen Stammzelltransplantationen ist daher als patientenrelevant anzuerkennen.	

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.10.2020
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (Adcetris®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2020 eine vom der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) von Takeda GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Brentuximab vedotin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL).</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der zulassungsbegründenden randomisierten Phase III-Studie (ECHELON-2) mit einem Vergleich zum Chemotherapie-Schema CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). In der Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA positive Effekte für Brentuximab vedotin beim Gesamtüberleben sowie der „nachhaltigen vollständigen Remission“.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen großen Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Rezidiv. Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war in der Studie ECHELON-2 der primäre Endpunkt und ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung (was immer zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.</p> <p>Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Rezidivfreies Überleben (RFS)</i></p> <p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) vor. In der Studie ECHELON-2 ist der Endpunkt RFS definiert als die Zeit ab Behandlungsende (EoT) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Patienten, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Die Beurteilung der Rezidive und der vollständigen Remission (CR) erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 zum Datenschnitt vom 25. September 2019 durch das lokale Prüfpersonal. Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes RFS wurden nur Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierdurch entsteht ein Randomisierungsbruch, sodass das Ergebnis des Endpunktes per se potentiell hochverzerrt ist. Es gehen mehr Patienten aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Zudem ist unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, 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.</p> <p>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.</p> <p>Davon unbenommen ist für die Beurteilung der Nachhaltigkeit einer CR eine ausreichend lange Nachbeobachtung der Patienten entscheidend. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Stellungnahmeverfahren Daten für die Beobachtungsdauer der Patienten vor, die zum Zeitpunkt ihrer letzten Beobachtung keinen Rückfall erlitten hatten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 43,4 (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 45,2 Monate (CHOP), wobei jedoch mindestens ein Patient aus jedem Studienarm weniger als einen Monat nachbeobachtet wurde. Da keine detaillierteren Angaben zur Verteilung der Nachbeobachtungsdauer vorliegen, ist unklar, wie viele Patienten in den Behandlungsarmen ebenso kurz auf die Nachhaltigkeit ihrer CR hin beobachtet wurden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.
<p>Berücksichtigung der Responderanalysen für patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Eine Reihe an Ergebnissen zu Responderanalysen für patientenberichtete Endpunkten wie EQ-5D VAS oder EORTC QLQ-C30 wird von der G-BA-Geschäftsstelle nicht berücksichtigt. Die Geschäftsstelle führt aus, dass die durchgeführten Ereigniszeitanalysen der Dauer bis zur Verschlechterung bzw. Dauer bis zur Verbesserung u.a. deshalb nicht berücksichtigt werden, da die kumulierten Ereigniszahlen darauf hinweisen, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch verschlechtert haben könnten. Die Veränderungen scheinen laut G-BA demnach zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen, so dass fraglich sei, wie relevant „solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen“ für die Patienten sind.</p> <p>Nach Auffassung des vfa sind die Ereigniszeitanalysen zu patientenberichtete Endpunkten von höchster Relevanz für die Zusatznutzenbewertungen. Die alleinige Feststellung, dass vereinzelt im Studienverlauf sowohl eine Verschlechterung wie auch eine Verbesserung eintreten können, darf jedoch nicht als Ausschlussgrund für diese Ergebnisse verwendet werden.</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte Ereigniszeitanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung und als Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte vor, die sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in den beiden Behandlungsarmen nach Behandlungsende in Kombination mit den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten im Fall einer Krankheitsprogression werden diese Auswertungen als nicht verwertbar eingeschätzt.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 nach Behandlungsbeginn oder einer Krankheitsprogression, erhoben.</p> <p>Auch für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen sowie Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) vor. Die Ereigniszeitanalysen werden aus denselben Gründen, die bereits beim Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ausgeführt wurden, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p><i>Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Wie bereits beim Endpunkt Symptomatik ausgeführt, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen vor. Während die Ereigniszeitanalysen aus den bereits genannten Gründen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, werden die MMRM-Analysen berücksichtigt.</p>

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2020
von 10:01 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda GmbH**:

Herr Dr. Ratsch
Herr Dr. Petschulies
Herr Dr. Müller-Löbnitz
Herr Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Ullraum
Frau Dr. Thoennissen

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Trümper

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren. Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Absatz 3 Satz 2 SGB V begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute nicht da; er befindet sich leider in Quarantäne. Er ist bei bester Gesundheit, aber das lässt sich nun mal nicht ändern, sodass er heute an der Sitzung nicht teilnehmen kann. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA.

Wir haben heute die mündliche Anhörung zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin nach der G-BA-Nutzenbewertung vom 15. September. Stellung genommen zu dieser Nutzenbewertung haben die Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, MSD Sharp & Dohme und der vfa. Da wir, wie Sie wissen, immer ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, auch in einer Videokonferenz die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein Herr Dr. Ratsch, Herr Dr. Petschulies, Herr Dr. Müller-Löbnitz und Herr Dr. Hahn, von der DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Dr. Trümper, von MSD Sharp & Dohme Frau Ullraum und Frau Dr. Thoennissen und schließlich Herr Dr. Rasch vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Schönen guten Morgen, Herr Dr. Rasch.

Wie immer geben wir jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Ratsch, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich mache das. Danach werde ich mich zentral um den Chat kümmern. – Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Brentuximab Vedotin einige einleitende Worte äußern zu können. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute an der Anhörung teilnehmen, sowie in Kürze unsere örtlichen Gegebenheiten. Wir befinden uns hier zu viert in einem Meetingraum der Firma Takeda und sind über ein gemeinsames Mikrofon zugeschaltet. Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Marco Petschulies, er ist Apotheker und hat als HTA-Manager maßgeblich die Erstellung des Dossiers verantwortet. Daneben sitzt Herr Dr. Christoph Müller-Löbnitz; er ist Arzt und war für das Medical writing und die medizinischen Inhalte zuständig. Herr Dr. Andreas Hahn, ganz links im Raum, ist Mathematiker und hat die Durchführung der statistischen Analysen betreut. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch, ich leite den Market-Access-Bereich der Onkologie bei Takeda.

Heute sprechen wir über das sechste Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin mit der Zulassung für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom, sALCL in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP). Eine Besonderheit dieser Indikation ist es, dass es sehr lange keine neuen Therapieoptionen gab. Die letzte Zulassung liegt circa 40 Jahre zurück, und somit durchläuft erstmalig ein Wirkstoff einer sALCL-Erstlinie die frühe Nutzenbewertung. Die Nutzenbewertung beruht auf der hochwertigen Evidenz der zulassungsbegründenden Studie ECHOLON-2. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Double-Dummy Parallelgruppen-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Brentuximab Vedotin + CHP bei bislang unbehandelten erwachsenen Patienten mit peripherem T-Zelllymphom im Vergleich zu einer der Standardtherapien der Kombinationschemotherapie CHOP. Die Zulassungspopulation –

Patienten mit sALCL – bildet eine sehr gute Teilpopulation ab und kann damit valide bewertet werden. Die Prognose der untersuchten sALCL-Population ist unbefriedigend.

Takeda ist nun mit der ECHOLON-2-Studie angetreten, um in diesem kurativen Setting die Heilungsaussichten der Patienten zu erhöhen und einen Überlebensvorteil zu demonstrieren. Dafür wurde das spezifisch angreifende Antikörperwirkstoffkonjugat Brentuximab Vedotin in das Standardtherapieschema CHOP integriert und ersetzt dabei das unspezifische Spindelgift Vincristin.

Im Nutzenbewertungsverfahren wurden zwei Datenschnitte präsentiert: der präspezifizierte Datenschnitt vom 15. August 2018 sowie ein Post-hoc-Datenschnitt zum PFS und OS vom 25. September 2019, der von der EMA im Rahmen der Zulassung ergänzend angefordert worden war. Beide Datenschnitte konnten eine statistisch signifikante Senkung, nahezu eine Halbierung des Sterberisikos aufzeigen. Mit Brentuximab Vedotin + CHP verstarben 29 Patienten, wohingegen im CHOP-Arm mit 44 Patienten signifikant mehr Todesfälle auftraten. Das Hazard Ratio betrug 0,54 bei einem p-Wert < 0,01. Der nicht präspezifizierte spätere Datenschnitt bestätigte den signifikanten OS-Vorteil.

Die Nachbeobachtungszeit von Median 38 Monaten im 2018er-Datenschnitt bzw. 48 Monaten im 2019er-Datenschnitt sind ausreichend lang, um den Behandlungseffekt abschließend zu bewerten. Neben dem Gesamtüberleben zeigen auch die anderen Wirksamkeitsendpunkte einen konsistenten und zumeist statistisch signifikanten Vorteil von Brentuximab Vedotin. So waren das progressionsfreie Überleben, die Raten an Komplettremission und nachhaltiger Komplettremission, die Anzahl der Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt werden konnten, und das ereignisfreie Überleben statistisch signifikant verbessert. Hervorzuheben ist, dass die verbesserte Wirksamkeit nicht mit einer Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität und Morbidität einhergeht, wie die Analysen des EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-VAS bestätigen. Ebenso ist das Sicherheitsprofil ausgeglichen.

Ich möchte jetzt gerne noch etwas detaillierter auf die Wirksamkeitsergebnisse eingehen. Das Ansprechen auf die Kombination mit Brentuximab Vedotin ist mit 88 Prozent ausgesprochen gut, und die Rate der Komplettremission beträgt 71 Prozent. Im Vergleichsarm betragen diese Werte nur 71 Prozent und 53 Prozent. Das heißt, wer auf Brentuximab Vedotin anspricht, spricht zumeist sehr gut an und erhält somit häufiger eine Komplettremission und damit eine Chance auf Heilung. Die meisten dieser Komplettremissionen und signifikant mehr als im Kontrollarm sind nachhaltig. Das heißt, sie bestehen auch über die Nachbeobachtung von drei bzw. vier Jahren hinaus weiter. Das ist deshalb bemerkenswert, weil in der Indikation sALCL Spätrezidive selten sind und man nach diesem langen Beobachtungszeitraum potenziell von Heilung spricht. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben EFS ist in der Erstlinienbehandlung des sALCL ebenfalls von besonderer Relevanz und bildet alle Ereignisse ab, die Indikatoren eines fehlgeschlagenen Heilungsversuches sind, wie das Nichterreichen einer Komplettremission zum Behandlungsende, Progressionen während der Behandlung, Rezidive im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung sowie den Tod im Verlauf der Beobachtung. Diese auf der ITT-Population basierende Analyse zeigte eine bedeutsame Verbesserung der Heilungsaussicht um 40 Prozent bei sehr engem Konfidenzintervall.

Den zahlreichen Vorteilen von Brentuximab Vedotin + CHP bei den Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Rate der Stammzelltransplantation, ereignisfreies Überleben und nachhaltige Komplettremission stehen keine klinisch relevanten Nachteile bei anderen Endpunkten gegenüber. In der

Gesamtabwägung ergibt sich für Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet in Kombination mit CHP bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL daher nach unserer Auffassung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Wir freuen uns auf die folgende Diskussion mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen sehr gerne zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch. – Ich habe eine Frage an die Kliniker: In Ihrer schriftlichen Stellungnahme führen Sie aus, dass die in der Studie ECHELON-2 eingesetzte Vergleichstherapie „CHOP“ nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde. Wie sind daher aus Ihrer Sicht die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 vor diesem Hintergrund zu sehen? Und eine weitere Frage: In der Studie zeigte sich eine Erhöhung der Überlebensrate, insbesondere für Patienten mit ALK+ Lymphomen. Welche Bedeutung hat aus Ihrer Sicht der ALK-Status für die Therapieentscheidung beim systemischen ALCL? Das sind meine beiden Fragen an die Kliniker. – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Herzlichen Dank. – Ich beantworte gerne die Fragen. Ich weise darauf hin, dass ich mit dieser ECHELON-2-Studie deshalb in besonderer Weise vertraut bin, weil ich Mitglied des Internationalen Steering Committees war und Seniorautor der Studie bin. Das ist keine Befangenheit, vielleicht eine besondere Informationstiefe. Eine kurze Bemerkung zur Präsentation von Takeda, die genau auf Ihre Frage abzielt: Vincristin ist kein unspezifisches Medikament und das Toxin, das an das CD-30-Antikörper gekoppelt ist, MMAE, das Auristatin, hat dasselbe Wirkprinzip. Es ist ein Spindelgift, das zur Vergiftung der Spindel bei der Zellteilung führt. Der große Vorteil dieser Kombination ist, dass die Substanz gezielt in die Tumorzelle geht und nicht wie das Vincristin intravenös appliziert wird. Dass beide vom Wirkprinzip her gleiche Substanzen sind, sehen Sie daran, dass die zentrale Nebenwirkung des Brentuximab Vedotin die Polyneuropathie ist, also eine passagere, Gott sei Dank passagere, Nervenschädigung.

Nun zu Ihren Fragen: Ich fange mit der zweiten Frage an. Die anaplastisch großzelligen Lymphome oder CD-30-positiven Lymphome, in Deutschland noch Ki-1-Lymphome nach dem Antikörper genannt – diese Lymphome sind in Kiel quasi entdeckt worden – sind eine besondere Subgruppe der peripheren T-Zelllymphome, die sich durch ein sehr rasches Wachstum auszeichnet und die biologisch, wie gesagt, alle dieses CD-30 haben. Alle diese T-Zelllymphome, von denen es noch mindestens 30 Untergruppen gibt, werden zwar mit dem Namen „T-Zelllymphom“ bezeichnet, sind aber biologisch heterogen. Bei den ALCL wissen wir, dass durch eine bestimmte Translokation, die zur Überexpression dieses ALK-Proteins führt, die Prognose sehr wesentlich bestimmt wird. Die Patientinnen – es sind häufiger Frauen in dem Falle –, die ein ALK-positives Lymphom haben, haben eine signifikant bessere Prognose als die Patienten, die ein ALK-negatives Lymphom haben.

Das führt dazu, dass zum Beispiel in den Handlungsempfehlungen, die wir in der „Oncopedia“ für die DGHO festgelegt haben, steht, dass Patienten in frühen Stadien, also ein Lymphknotenbefall mit einem ALK-positiven Lymphom, eine sehr gute Heilungschance haben. Die sind im Übrigen deshalb nicht in der ECHELON-Studie gewesen. Dennoch ist es so, dass die Prognose sowohl der ALK-positiven wie der ALK-negativen schlechter ist als zum Beispiel die vergleichbarer B-Zelllymphome. Das heißt, wir brauchen hier neue Medikamente, und bei beiden Lymphomen führt das Adcetris in der genannten ECHELON-2-Studie, also sowohl bei

den ALK-negativen wie bei den ALK-positiven in dem sogenannten Forrest Plot, der in der Studie ist, zu einem signifikanten Vorteil; nicht nur – und das finde ich sehr wichtig – für das progressionsfreie Überleben, was das primäre Ziel der Studie war; die Studie war gepowert auf Events im progressionsfreien Überleben, sondern auch im Gesamtüberleben. Damit ist das eine ganz überzeugende Darstellung, dass jetzt schon im Gesamtüberleben ein Unterschied ist.

Jetzt zur Vergleichstherapie: Wir haben es deshalb angebracht, weil die Standardtherapie für diese Form der Lymphome, abgesehen von den frühen Stadien, in Deutschland nicht das CHOP-Regime ist, was uralt ist, ein 1976 entdecktes Chemotherapieregime, sondern die Ergänzung des CHOP-Regimes um eine weitere Substanz, das Etoposid. Das heißt CHOEP-Regime. Allerdings beruht diese Einschätzung in keiner Weise auf randomisierte Studien, sondern auf retrospektiven Erhebungen. Die größte retrospektive Erhebung dazu hat die deutsche Studiengruppe gemacht. Wir haben das 2010 in „Blood“ publiziert, und hier zeigt sich in einer retrospektiven ungeplanten Auswertung aus Kohorten von vielen T-Zelllymphom-Patienten, die wir behandelt haben, dass sich für Etoposid ein Vorteil andeutet. Das ist in weiteren retrospektiven Erhebungen von der tschechischen Gruppe und in einer großen Registerauswertung von den Skandinaviern bestätigt worden. Auf dieser Basis gibt es die Empfehlung dazu, obwohl es nie eine Phase-III-Studie gegeben hat. Wenn ich „nie“ sage, habe ich die Hoffnung nicht ganz aufgegeben. Wir bedauern das als Kliniker ganz außerordentlich, aber es ist uns bis jetzt nicht gelungen, weil Etoposid, wie Sie wissen, ein preiswertes Medikament ist, für diese sehr seltene Erkrankung eine Studie CHOP gegen CHOEP zu organisieren. Wir haben das mit verschiedenen Studiengruppen in Europa versucht; ich bin da auch nicht ganz pessimistisch. Allerdings: Wenn Sie genau in die Daten schauen, ist dieser Etoposid-Vorteil vorwiegend bei den ALK-positiven bei bestimmten Stadien, wenn Sie sich die Papers genau anschauen. Das heißt, diese wenig evidenzbasierte Empfehlung für das Etoposid ist mit der Stärke der Unterschiede für Adcetris in keiner Weise zu vergleichen. Deshalb sehe ich die Therapie CHOP + Adcetris bzw. CHEP, also ohne O, ohne Vincristin + Adcetris, auf Basis dieser Phase-III-Studie als sehr stark mit dem höchsten Level an Evidenz an. Wir hoffen aber, dass wir dadurch, dass wir im Rahmen der akademischen Studiengruppen jetzt ein Register für T-Zelllymphome eröffnen, genauso wie wir ein Register für B-Zelllymphome eröffnen, in Deutschland anwendungsorientierte Daten aus akademischer Sicht sammeln können, um hier mehr aussagekräftige Daten zu generieren. – Das ist das, was ich dazu sagen kann, gerne offen für weitere Fragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Trümper. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich ergänzend gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das ganz kurz ergänzen. Vielleicht der erste Punkt: Herr Professor Trümper war etwas bescheiden, die Arbeit im „Blood“ hat er als Zweitautor publiziert, das heißt auch die Diskussion über CHOEP damals ist ganz wesentlich auf ihn zurückzuführen.

Wir haben in unserer Stellungnahme in „Oncopedia“ sehr deutlich betont: In der Versorgung in Deutschland werden beide Schemata eingesetzt, CHOEP und CHOP. Der wichtige Punkt mit CHOEP ist, dass es durch das Etoposid eine deutlich stärkere Myelosuppression, vor allem Neutropenie und infektiöse Komplikationen gibt. Das heißt, in der Versorgung sehen wir, dass vor allem Patienten unter 60, manchmal unter 65 Jahren mit CHOEP, Patienten, die älter oder

komorbide sind, tendenziell eher mit CHOP versorgt werden. Deshalb haben wir das so deutlich betont. Wir können von uns aus in Deutschland nicht sagen, dass CHOP der alleinige Standard ist, aber es wird verwendet. Insofern haben wir in Deutschland ein gemischtes Bild: CHOEP und CHOP. Insofern sind die jetzt publizierten Studien sehr wichtig.

Vielleicht der wichtige Punkt für uns: Es wird über progressionsfreies und über medianes Überleben geredet. Der für uns wirklich entscheidende Punkt dieser Studie ist die Überlebensrate. Wenn Sie sich die Studiendaten anschauen, sehen Sie, dass es in dem Brentuximab-Vedotin-Arm nach drei Jahren keine Rückfälle, kein Ereignis mehr gibt. Das heißt, wir sehen wirklich eine gesteigerte Heilungsrate. Insofern sind wir so positiv gegenüber diesen Daten eingestellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Es hatte sich dazu vom pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Petschulies gemeldet.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Vielen Dank. – Ich möchte gern zu den Ausführungen zur Evidenz im Anwendungsgebiet noch eine Kleinigkeit ergänzen; denn unserer Ansicht nach – und das wurde gerade bestätigt – ist CHOP ein geeigneter Komparator für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Evidenz wurde von Herrn Professor Trümper und Herrn Professor Wörmann ausreichend dargelegt, auch dass es keine direkt vergleichende Evidenz zwischen CHOP und CHOEP gibt.

Ich wollte noch erwähnen, dass der Stellenwert von CHOP auch international wesentlich höher ist. Beispielsweise in England findet CHOEP praktisch gar keine Anwendung. Im Kontext einer internationalen Studie mit Zentren in 17 Ländern wurde sich deshalb auch in Abstimmung und Absprache mit den Zulassungsbehörden für CHOP entschieden. Auch aus einem zugegeben kleineren Chart-Review von Takeda, in dem unter anderem 24 deutsche Ärzte zur Behandlung ihrer letzten PTCL-Patienten befragt wurden, ergibt sich zudem, dass fast gleich viele Patienten mit CHOP behandelt wurden wie mit CHOEP, circa 43 Prozent und 50 Prozent. Also hat CHOP auch im deutschen Versorgungsalltag eine große Relevanz, wie es gerade ausgeführt wurde. Nicht zuletzt auf der Grundlage der geschilderten Evidenz hat auch der G-BA entschieden, dass für sALCL-Patienten beide Therapieoptionen, CHOP und CHOEP, gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petschulies. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Viele Punkte, die ich ansprechen wollte, wurden schon behandelt. Ich wollte aber die DGHO trotzdem zu CHOP und CHOEP fragen. CHOEP hat das Etoposid Add-on, und Sie haben gesagt, das hat in der retrospektiven Untersuchung einen EFS-Vorteil gezeigt. Sie haben das ausgeführt, Herr Professor Trümper. Meine Frage ist: Ist es richtig, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeführt wurde, dass sozusagen diese Präferenz für Etoposid Add-on in Deutschland stärker ist als im internationalen Kontext? Wenn Sie dazu noch mal was sagen könnten. Vielleicht noch ein Wort zu der Safety. Hier wird eine zusätzliche Chemotherapie gegeben. Wie ist die Safety bei CHOEP versus CHOP, da Sie CHOEP insbesondere für jüngere Patienten empfehlen?

Die zweite Frage, die ich habe – und das ist eine wichtige –: In der DGHO-Stellungnahme wurde auf die kurative Therapiesituation abgehoben und darauf hingewiesen, dass vor diesem Hintergrund als Morbiditätsendpunkt eigentlich Disease Free Survival oder Event Free Survival

geeigneter wäre als der primärer Endpunkt PFS. Könnten Sie dazu noch mal ausführen, kurative Therapiesituation von dem her beim anaplastic large cell lymphoma oder erst nach Erreichen einer CR? Wie sehen Sie das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. Wer macht das? – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich gehe gern auf die Etoposid-Frage ein, auf die Endpunktfrage kann sicher auch Herr Professor Wörmann eingehen. – Sie müssen wissen: Historisch gesehen wird das CHOEP – und da gibt es Studien von uns aus den 90er-Jahren inzwischen – bei Patienten bis circa 60 Jahre eingesetzt. Das hängt im Wesentlichen damit zusammen, dass Etoposid in der gewählten Dosierung drei Tage 100 mg/m²/d eine erhöhte Rate von Mukositis macht, die gerade für ältere Patienten nicht nur von der Lebensqualität her belastend ist, sondern auch mit einer erhöhten Infektionsrate einhergeht. Deshalb setzen wir in Deutschland Etoposid bis 60, 65 Jahre ein.

Sie fragten nach der internationalen Situation. Ich habe auf die skandinavische Studie, auf die tschechische Studie rekurriert und kann Ihnen sagen, dass in Europa mit Ausnahme von Frankreich, die auch bei dem B-Zelllymphom etwa andere Schemata haben, die Mehrzahl der Patienten mit T-Zelllymphom mit CHOEP behandelt wird. In den USA ist CHOEP bei einer Umfrage auf einem Kongress – das ist nichts Validiertes –: Heben Sie die Hand, wer setzt CHOEP ein? Mehr als die Hälfte der Kollegen setzen CHOEP ein – bei Patienten bis 60 Jahre. Das heißt aber auch, dass für Patienten über 60 Jahre mit einem CD-30-positiven anaplastischen Lymphom so oder so CHOEP nicht infrage kommt. Das erklärt auch die eben genannte Verbreitung der CHOP- und CHOEP-Regime. Das ist also eine altersadaptierte Frage.

Ich kann aber auch ergänzen: Ich weiß – und die Anregung hatten wir an die Firmen Seagen, die der Patentinhaber ist, und Takeda, die der Lizenznehmer für außerhalb USA und Kanada ist, gemacht –, dass man jetzt das Regime CHEP Adcetris mit Etoposid bei jüngeren Patienten überprüfen muss, weil wir uns eine weitere Verbesserung davon erhoffen. Warum ist das beim T-Zelllymphom so wichtig? Bei den aggressiven Lymphomen ist der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben der Patienten, der allerwichtigste Faktor, das Erreichen einer möglichst guten kompletten Remission. Wir wissen bei den T-Zelllymphomen auch aus deutschen Studien wie der PETAL-Studie sehr genau, dass der allerwichtigste Faktor PET-Negativität am Ende der Therapie wäre, das heißt Positron-Emissions-Tomographie-Negativität. Das heißt, je besser meine Möglichkeiten in der ersten Therapielinie sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten geheilt werden können, dass die Therapie kurativ ist. Anders als bei der Hodgkin-Erkrankung, bei der Adcetris auch eingesetzt wird, sind die Behandlungsmöglichkeiten im Rezidiv bei den aggressiven T-Zelllymphomen schlecht. Beim Hodgkin gibt es relativ gute Behandlungsmöglichkeiten im Rezidiv. Das ist beim T-Zelllymphom anders. Das erklärt auch die Argumentation über die Wichtigkeit des Erreichens der kompletten Remission. – Zu den Endpunkten, Bernhard, kannst du vielleicht noch kurz etwas aus der Stellungnahme sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der wichtige Punkt ist am Ansatz: Es geht bei diesen Patienten von vornherein ganz klar um einen kurativen Therapieanspruch. Da kann es eine Ausnahme bei einem sehr alten Patienten mit einer ausgeprägten Komorbidität geben, aber grundsätzlich haben wir bei den aggressiven Lymphomen, und dazu gehört diese T-Zellgruppe, einen kurativen Anspruch. Ich sage das so deutlich, weil wir das progressionsfreie Überleben eigentlich als Endpunkt für Patienten haben, bei denen wir keinen kurativen Anspruch haben, sondern die Lebenszeit zwar verlängern wollen, aber wissen, dass es letztlich nicht kurativ ist. Hier geht es um einen kurativen Anspruch. In der zitierten Studie retrospektiv, wo CHOEP gegen CHOP verglichen wurde, war der Endpunkt auch Event free Survival und nicht progressionsfreies Überleben. Deshalb ist das für uns ein kritischer Punkt. Wenn Sie sich die Kurven anschauen, sehen Sie, dass die Unterschiede numerisch nicht unterschiedlich sind, sondern der große Unterschied sind die Raten, das, was wir auch schon öfter diskutiert haben. Wir schauen nach drei Jahren, und da ist die Rate der Überlebenden, und zwar ereignisfrei überlebende Patienten, hochsignifikant besser als im Kontrollarm, und das ist hier der kurative Anspruch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Herr Petschulies hat sich noch mal gemeldet.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ich möchte gern noch zum PFS als primären Endpunkt ergänzen. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung, also als Zeit von Randomisierung bis Progression bzw. Rezidiv, dem Tod jeder Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie ist dem relativ angenähert, was beispielsweise die deutsche Studiengruppe als EFS bezeichnet hat, dass also das, was in der ECHOLON-2-Studie verwendet wurde, nicht die ganz übliche PFS-Operationalisierung ist. Insofern hat man der kurativen Behandlungssituation bei der Wahl des primären Studienendpunktes schon auch Rechnung getragen. Der Endpunkt wurde auch mit der EMA diskutiert und schließlich im Rahmen des Beratungsprozesses mit dem CHMP als geeignet erachtet, aber nichtsdestotrotz halten wir auch das EFS für einen eher bedeutenden Endpunkt und haben Post-hoc-Analysen nachgereicht, die einen sehr deutlichen Vorteil zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petschulies. – Als Nächstes Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Morgen! Ich habe eine Rückfrage zu diesem CHOEP-Thema. Bei jüngeren Patienten, wenn ich das richtig verstehe, ist die Frage im Moment noch nicht geklärt, ob man das eine oder das andere einsetzen würde. Wie verhalten Sie sich zu dieser Frage in der aktuellen Versorgungspraxis? Und anschließend daran: Wie ist die Altersverteilung bei den T-Zelllymphomen? Sind das eher Jüngere unter 60 Jahren oder Ältere, oder verteilt sich das gleich?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Holtkamp. Wer macht das? – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich mache das gerne. – Ich kann ganz kurz sagen, Frau Holtkamp: Mit Zulassung und Verfügbarkeit in Deutschland haben fast alle Zentren, wir auch, auf die Kombination CHOP und Adcetris umgestellt. Die Daten dieser Studie sind überzeugend, vergleichbare randomisierte Daten liegen nicht vor. Wenn ich gesagt habe: Ich

würde mir so eine additive Studie wünschen, dann gibt es eine kleine Phase-II-Studie aus den USA, die bestätigt, dass man CHOEP und Adcetris einsetzen kann, aber eine Phase-II-Studie ohne Vergleich ist keine Evidenz. Somit ist die Antwort klar.

Was die Frage der Altersverteilung angeht: Alle aggressiven T-Zelllymphome haben einen medianen Altersgipfel über 60, bei den ALK-positiven, also dieser Subgruppe mit der besseren Prognose, gibt es eine Verschiebung zu jüngerem Alter mit einer Präponderanz von jungen Frauen. Aber, wie gesagt, das ist die seltene Gruppe mit der guten Prognose. Die große Gruppe der ALK-negativen mit schlechter Prognose sind diejenigen, die von dem Adcetris in meinen Augen ganz besonders profitieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Trümper. – Frau Holtkamp, Sie hatten noch eine weitere Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Einmal nehme ich mit, auch für die Jüngeren würden Sie da keinen Unterschied machen. Ist das richtig? Dann habe ich noch eine Frage zu dem Nebenwirkungsprofil. Es war so, dass es im Großen und Ganzen keinen großen Unterschied gab, insbesondere auch nicht, was die Polyneuropathie angeht. Damit ist Brentuximab Vedotin ein wenig behaftet. Ich nehme an, das ist nicht so ein großer Unterschied, weil Vincristin mit einem ähnlichen Problem behaftet ist. Ist das richtig? Die zweite Frage ist zu dem Durchfall. Der war im Brentuximab-Arm stärker ausgeprägt. Wie schätzen Sie das als Kliniker ein? Ist das ein großes Problem oder ist das händelbar?

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Wenn ich darf, gehe ich gerne kurz darauf ein. – Bei der ersten Auswertung der ECHELON-2-Studie waren wir fünf Experten im Steering-Board auch überrascht, dass die Polyneuropathie keinen wesentlichen Unterschied zeigt. Das ist sehr erfreulich. Warum waren wir überrascht? In der jetzt zugelassenen Indikation für das Adcetris im Rezidiv des ALCL mit den sehr exzellenten Ergebnissen haben wir Patienten behandelt, die bereits CHOP in der Primärtherapie mit Vincristin erhalten hatten, dann rezidiert waren und in der Rezidivtherapie eine Monotherapie mit insgesamt 16 Dosen von Adcetris erhielten. Aus diesen Studien wussten wir durch die Behandlung der Patienten, dass die Rate an Polyneuropathien relativ hoch ist. Hier haben wir es mit einer Patientengruppe zu tun, die bereits in der ersten Linie ohne vorheriges Vincristin mit dem Adcetris behandelt wird. Da zeigt sich, dass die Polyneuropathieergebnisse tatsächlich gleich sind und diejenigen, die eine Polyneuropathie entwickeln, diese Patienten auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine rückbildende Polyneuropathie haben. Das ist erfreulich und auch beruhigend. Es gibt eine etwas höhere Rate an Durchfall, wie es in der Studie beschrieben ist. Aus meiner klinischen Erfahrung ist das keine schwerwiegende Belastung/signifikantes Ereignis für die Patienten. Anders als bei Immuntherapien, wenn Sie darauf abheben, handelt es sich nicht um die immunvermittelte Reaktion, wie wir das zum Beispiel von den Checkpointinhibitoren oder von Idelalisib her kennen. Ich halte das nicht für problematisch, die Therapie ist sehr gut ambulant durchführbar, sicher und in meinen Augen auch effizient.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Wörmann und dann Herr Petschulies zur Diarrhö.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich ganz kurz sagen – ich mag schon fast „Frau Dr. Holtkamp“ sagen, weil Sie inzwischen so versiert sind –: Wenn Sie sich die Kurven aus der Studie von 2010 in „Blood“ anschauen und die jetzige Kurve von Brentuximab, dann

sind die Kurven bei den CHOEP-Daten fast identisch. Aber die Evidenz ist jetzt stärker, weil es eine randomisierte Studie ist. Deshalb erfolgt, glaube ich, die Tendenz bei uns, dass wir auf Brentuximab Vedotin umgestellt haben, weil wir in der Evidenz basierte haben, was wir vorher eben aus einer retrospektiven Studie abgeleitet hatten. Der Durchfall wundert mich ein bisschen, weil das bisher auch in den anderen Anhörungen zu Brentuximab kein dominierendes Thema war. Da muss vielleicht der pharmazeutische Unternehmer etwas dazu sagen, wie der Durchfall hier hereingerutscht ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Der ist jetzt auch dran. Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Gern gebe ich noch zusätzliche Hintergründe zur Diarrhö. Dazu ist festzuhalten, dass sich auf Ebene der SOC und PT ein Nachteil nur bei Betrachtung der Diarrhö aller Schweregrade zeigt. Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Diarrhö tritt meist zu Beginn der Therapie auf und persistiert nach Abschluss der Behandlung auch nicht. Insgesamt – das haben wir so aus den Erfahrungswerten der Kliniker, auch von weiteren Klinikern vernommen – ist das eine Nebenwirkung, die von den Patienten toleriert wird, insbesondere da es sich hier um ein kuratives Setting handelt. Das ist für die Patienten belastend, aber es wird wegen der Aussicht auf Heilung in Kauf genommen. Das wird auch deutlich, wenn die Rate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignissen betrachtet wird. Diese ist im Brentuximab-Arm nicht erhöht, es gibt sogar numerisch mehr Abbrüche unter der Therapie mit CHOP.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es folgen jetzt Frau Hager und dann Frau Müller. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Guten Morgen! Ich habe eine Frage an Takeda. In Ihrer Einführung, Herr Dr. Ratsch, wiesen Sie auf zwei Datenschnitte hin, auf den Primärdatenschnitt und auf den von der EMA geforderten. Uns würde interessieren, ob der finale Datenschnitt dieser Zulassungsstudie mittlerweile durchgeführt wurde. Der war für August dieses Jahres geplant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ursprünglich war im Protokoll vorgesehen, dass etwa zwei Jahre nach primärer Analyse ein finaler OS-Datenschnitt durchgeführt wird; das wird auch noch der Fall sein. Der Datenschnitt hierfür soll allerdings erst in den nächsten Monaten erfolgen. Wir erwarten, dass wir frühestens im ersten Quartal nächsten Jahres ein Addendum zum Studienbericht vorliegen haben werden. Aber aufgrund der nunmehr geringen Ereignisrate erwarten wir nicht, dass die mediane Überlebenszeit in dieser Analyse erreicht wird, wodurch der zusätzliche Erkenntnisgewinn unserer Meinung nach eher überschaubar ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Müller dran und ihr folgt Herr Fischer.

Frau Hager: Dürfte ich noch eine ganz kurze Rückfrage dazu stellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich, Frau Hager.

Frau Hager: Danke sehr. – Was war der Grund dafür, dass der finale Datenschnitt nicht wie geplant bereits in diesem Jahr durchgeführt wurde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Petschulies.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Kann ich etwas dazu sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Professor Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich habe selber Patienten in der Studie und bin in diesem internationalen Steering Committee. Die Firma Seagen wollte die Studie tatsächlich mit finalelem Datenschnitt abschließen; es liegt, Frau Hager, einfach daran, dass die Monitore versuchen, die Daten einzusammeln, und das es bedingt durch die Corona-Pandemie auch bei uns in Göttingen schwierig ist, den finalen Datenbankschluss zu ermöglichen. Also, ich finde es beachtenswert, dass man es während der Corona-Pandemie hinbekommen hat, so einen Schluss zu machen, aber Sie müssen dafür einen Monitor ins Zentrum schicken, müssen die Signaturen vom PI einholen, Sie müssen von den Patienten, was wir ja wollen, dann mit mehr als fünf Jahren Nachbeobachtungszeit die Daten einsammeln. Ich kann Ihnen sagen: Bei mir wird am 28. Oktober die finale Signatur der Datei von meinen Patienten, die ich in die Studie eingebracht hatte, gemacht. Ich bin also ganz zuversichtlich, dass Seagen Ende des Jahres den finalen Datensatz hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Darf ich Takeda fragen, ob Sie inzwischen wieder eine Audioverbindung haben.

(Zuruf: Genau in dieser Sekunde. Tut uns leid. Wir sind einfach rausgeflogen.)

Okay. Gut, dass sie wieder da sind. Jetzt ist Frau Müller dran und dann Herr Fischer. – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Entschuldigung, wenn ich unterbreche. Wir haben die Rückfrage von Frau Hager nicht mehr mitbekommen. Ist das für uns noch relevant gewesen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Die hat inzwischen Herr Professor Trümper beantwortet, der es fachkundig getan hat. Sie war an Sie gerichtet, aber vielleicht sollte sie Frau Hager noch einmal stellen. Der guten Ordnung halber sollen Sie Gelegenheit haben, diese Frage zu hören, weil Sie unmittelbar Betroffene sind. – Frau Hager, würden Sie das noch einmal sagen?

Frau Hager: Vielen Dank. – Uns würde interessieren, warum es nicht möglich war, den finalen Datenschnitt wie geplant in diesem Jahr durchzuführen, also was der Grund dafür war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Petschulies, jetzt haben Sie noch mal Gelegenheit. Beantwortet ist es eigentlich schon von Herrn Trümper.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde an der Stelle kurz einspringen. Die Expertendetails, warum möglicherweise ein paar Monate Verschiebung dazugekommen sind, kann ich Ihnen auch nicht sagen. Herr Trümper weiß es als beteiligter Prüfarzt möglicherweise besser.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Okay. Dann haben wir das abgeklärt. – Jetzt ist Frau Müller dran.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Vielleicht noch mal als kleine Ergänzung. Herr Trümper hat das mit Corona-bedingten Problemen bei der Source Date Verifikation im Primären erklärt. Das ist ja ein großes Thema im Moment, dass Monitore nicht ans Zentrum gehen können usw. – Ich habe eine Frage an die DGHO. Sie hatten auf den Stellenwert einer autologen Stammzelltransplantation hingewiesen. Das ist in Ihrem aktuellen Therapiealgorithmus schon für die Firstline mit drin und da speziell für ALK-positive Patienten mit ungünstigem IPI-Score über zwei oder ALK-negative und noch eine Frage dazu, vielleicht an Sie, Herr Professor Trümper: Wie viele Patienten waren de facto in etwa transplantiert?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Zunächst Herr Wörmann und dann Herr Trümper. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das kann Herr Professor Trümper direkt übernehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Frau Müller, vielen Dank für diese Frage. – Das ist neben dem Etoposid die zweite Frage, die uns als Ärzte und Entscheider bewegt: Wie ist eigentlich der Stellenwert der autologen Transplantation? Es gibt aus der ECHELON-2-Studie eine Auswertung dazu, die in Kürze bei „Blood“ erscheinen wird. Frau Savage aus British Columbia ist die Erstautorin, und wir haben in der ECHELON-2-Studie nachgesehen, wer im Anschluss an CHOP und Adcetris von den Patienten transplantiert worden ist. In Abstract-Form gibt es diese Auswertung schon. Diese Auswertung beantwortet die Frage nicht, weil die Studie in keiner Weise darauf angelegt war. In der Studie war es so, dass, wie bei großen Phase-III-Studien üblich, das jeweilige Zentrum entscheiden konnte, ob sie ihrem Zentrumsstandard folgen und im Anschluss an die Induktionstherapie autolog transplantieren. Konsolidieren würden wir das nennen. Wir haben das in Göttingen gemacht; das haben viele andere auch gemacht.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass in den kaukasischen Patientenpopulationen, also USA und Europa, in der Regel transplantiert wurde und in den asiatischen Patientenpopulationen nicht. Es zeigte sich in der Auswertung ein leichter Vorteil, aber es war eine ungeplante Subgruppenauswertung für die Transplantationskonsolidierung. Das ist nicht konklusiv, weil ein ganz starker Bias darin ist. Ich bedanke mich deshalb für die Frage, Frau Müller, weil unser Plan der akademischen Studiengruppen in Europa eigentlich war, in einer Studie die Frage CHOP/CHOEP plus Adcetris gefolgt von Konsolidierung versus keine Konsolidierung in einer prospektiv randomisierten Studie zu beantworten. Das ist, finde ich, ganz wichtig, weil die Transplantation eine nicht unerhebliche Toxizität hat, ganz abgesehen von den Kosten, aber für den Patienten eine richtige Belastung darstellt und additive Toxizität erzeugt. Auch wenn es eigentlich keine transplantationsassoziierten Todesfälle im autologen Bereich mehr gibt, ist es dennoch eine intensive Therapie. Ich würde wirklich gerne für meine Patienten wissen, ob ich das noch machen muss oder nicht. So ein Studienansatz wird – ich glaube, die Kollegen von Takeda hören gebannt zu, weil sie wissen, dass die Franzosen und meine Wenigkeit das den beiden Firmen häufig vorgeschlagen haben – keinen Anklang bei der Industrie finden, und wir versuchen jetzt, eine europäische akademische/öffentliche Finanzierung zu finden, weil ich diese beiden Fragen für unsere Patienten für überragend relevant halte. Aber bedenken Sie bitte: Seltene Erkrankung – das kann man nur auf europäischer Ebene gemeinsam

beantworten, das werden wir in Deutschland nicht alleine beantworten können. – Das war jetzt lang, aber es ist eine der wichtigsten Fragen in diesem Gebiet, die wir im Moment als Kliniker vor uns haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Trümper. – Es folgt Herr Fischer, bitte.

Herr Fischer: Ich schließe mich mit einer Frage zum Stand der Transplantationen an. Es ist für uns weiterhin unklar, ob auch Studienteilnehmende in der Studie ECHOLON-2 mit einer partiellen Remission eine Stammzelltransplantation nach der Primärtherapie erhalten haben oder ausschließlich Teilnehmende, die eine Komplettremission erhalten haben. Können Sie vielleicht dazu noch etwas ausführen? Die Frage geht an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das vom pU? – Gut, Herr Trümper, dann beantworten Sie die Frage. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich kann die offen nicht beantworten, Herr Fischer. Was Sie aber bedenken müssen, ist die Definition von partieller und kompletter Remission. Ich habe eher in einem Nebensatz, aber mit ganz besonderem Hinweis an den Gemeinsamen Bundesausschuss darauf hingewiesen, dass die Qualität der Remissionen international inzwischen auch bei den T-Zelllymphomen mit PET beurteilt wird. Das war in dieser Studie nicht Standard. Einige Zentren, vor allem USA, Frankreich, Asien, haben relativ häufig PET gemacht, in Deutschland wurde es nicht gemacht. Damit können Sie die Qualität der Remissionen, wenn Sie nur nach den klassischen Kriterien gehen, schwer vergleichen. Das war die lange Antwort. Die kurze Antwort ist: Standard ist, dass ein Patient, der eine stabile PR nach den alten Lugano-Kriterien erreicht hat, auch transplantiert wird. So haben wird das in Deutschland gehandhabt, und so würde ich das auch weiterhin machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Will der pharmazeutische Unternehmer das ergänzend beantworten? – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ich möchte nur gern die Zahlen ergänzen: In der ECHELON-2-Studie wurden nur sieben Patienten mit best response: partial response transplantiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt hat sich Frau Holtkamp noch mal gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe auch eine Rückfrage dazu. Ihren Ausführungen entnehme ich, dass der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation mit dieser neuen Kombination noch etwas unklar ist bzw. geklärt werden muss. Wie werten sie den Unterschied in der vorliegenden Studie? Das waren 37 versus 20. Ist das als Vorteil zu werten, oder ist es schwierig, dazu etwas zu sagen?

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Sie meinen die Transplantationsgruppe?

Frau Dr. Holtkamp: Genau.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Nein, das sind regionale Unterschiede in den Transplantationen; das war zentrumsspezifisch. In Asien wurde nicht transplantiert, wie ich

eben ausführte. Ich kann den Unterschied nicht interpretieren, und es hat unter den Autoren dieser Studie nicht unerheblichen Streit über die Formulierungen gegeben, nicht über die Tatsachen, für das jetzt abschließend vorgelegte Papier. Da halten wir uns in der Wertung vollständig zurück und schreiben, dass es keinen Hinweis gibt, dass die Transplantation einen Nachteil bringt und dass man es prospektiv prüfen muss. Das ist alles, was wir daraus entnehmen können, und ich wäre äußerst vorsichtig, weitere Schlussfolgerungen aus einer solchen ungeplanten Subgruppenauswertung zu ziehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Eine Frage an Takeda: Die ECHELON-2-Studie umfasste die gesamte Gruppe von Patienten mit CD-30-positivem peripherem T-Zelllymphom. Es wurde schon darauf hingewiesen, wie heterogen diese Gruppe ist. Daher empfehlen Leitlinien neben der immunhistopathologischen Diagnostik auch eine referenzpathologische Bestätigung dieser Diagnostik. Dieses Vorgehen ist insbesondere deshalb relevant, weil in bis zu 30 Prozent der Fälle die ursprüngliche Histologie nicht bestätigt werden kann. Uns ist bisher aus Ihren Unterlagen unklar, ob die lokale Diagnose, die in der ECHELON-2-Studie gestellt wurde, auch referenzpathologisch bestätigt wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Herr Petschulies.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): In der ECHELON-2-Studie wurde die lokale Diagnose tatsächlich auch zentral bestätigt. Die Differenz zwischen lokaler und zentraler Diagnose ist unserer Ansicht nach sehr gering. Gemäß lokaler Diagnose wiesen 316 ECHELON-2-Patienten eine sALCL auf und gemäß zentraler Diagnose 314. Das ist eine Differenz in einer Größenordnung, die wir mehr oder minder auch im klinischen Alltag annehmen würden. Wir gehen daher nicht von einer relevanten Verzerrung aus. Wir sind auch der Meinung, dass die lokale Diagnose den Versorgungsalltag am besten abbildet. Das ist daher die Population, die im Studienbericht primär herangezogen und von der EMA maßgeblich bewertet wurde. Im Rahmen von klinischen Studien ist es durchaus üblich, die Therapie aufgrund der lokalen Diagnose durch den Prüfarzt zu beginnen und dann nicht auf die zentrale Diagnose zu warten, aber hier wurde beides durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petschulies. – Herr Fischer, bitte, noch einmal.

Herr Fischer: Wir hätten noch eine andere Frage, weg von diesem Thema hin zu den Zensierungsgründen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme zu den Zensierungsgründen aus und definieren diese genauer für das progressionsfreie Überleben. Für die weiteren Endpunkte OS, das ereignisfreie Überleben und das rezidivfreie Überleben schreiben Sie, dass nur Patienten zensiert wurden, für die bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt kein dokumentiertes Ereignis verzeichnet wurde. Relevant für uns sind jedoch die Gründe, weshalb Patienten dann nicht weiter beobachtet wurden. Können Sie vor diesem Hintergrund ausführen, wie zum Beispiel Personen, die die Studie abbrachen, oder Personen, zu denen der Kontakt verloren wurde, dann genau bewertet wurden? – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das vom pU? – Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Für die Endpunkte wie zum Beispiel OS und EFS wurden die Patienten – –

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Kleinen Moment, ich glaube, wir haben Audioprobleme. Unsere Verlängerung ist nicht angegangen.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Es wurde tatsächlich so gemacht, dass die Patienten ohne Ereignis zensiert wurden, und die wurden zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert. Das heißt, wenn jemand aus der Studie ausgeschieden ist, diente die letzte Beobachtung, als der Patient noch am Leben war, als Basis für die Zensierung.

Herr Fischer: Darf ich eine Rückfrage stellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen. Selbstverständlich.

Herr Fischer: Aber relevant ist dabei auch, weshalb die Patienten aus der Studie austreten im Sinne von zum Beispiel informativen Zensierungen, wenn zum Beispiel Patienten die Studie selbstständig abbrechen, und Lost to follow-up da ist. Darauf wurde insofern dann nicht weiter eingegangen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Es ist so: In dem Fall, wenn wir einen Patienten im Lost to follow-up haben oder er seine Einverständniserklärung zurückzieht, hätten wir die Möglichkeit, auf zweifache Art zu zensieren oder zu bewerten. Sie können grundsätzlich das letzte Ereignis fortschreiben, oder Sie können den Abbruch als Ereignis werten. In diesem Fall wurde zensiert, was quasi der Mittelweg zwischen den beiden war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Hager hat auch noch eine Nachfrage.

Frau Hager: Ich habe noch eine Rückfrage an Takeda im Hinblick auf die Diagnosestellung. Uns war schon bewusst, dass die unabhängige Prüfkommision, die die Diagnose zentral bestätigt hat – – Was aber nach wie vor unklar bleibt, ist, ob diese auch die Anforderung an eine Referenzpathologie erfüllt. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

An die Kliniker die Frage: In der Studie wird auf die lokalen Diagnosen abgestellt. Ist es Ihrer Meinung nach sachgerecht, dass im Hinblick auf die Empfehlung, dass diese lokalen Diagnosen immer zentral referenzpathologisch bestätigt werden müssen, weil in bis zu 30 Prozent der Fälle die initiale Diagnose nicht bestätigt werden kann, dass in der Studie trotzdem auf die lokale Diagnose abgestellt wird? Also, einmal an Takeda und dann an die Kliniker.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet die Frage, die an den pU gerichtet ist? – Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde mich mit einer Antwort versuchen. Jetzt liegen mir die exakten Definitionen der Referenzpathologie nicht vor, sodass ich keinen Vergleich anstellen könnte. Ich gehe aber davon aus, dass das International Independent Review Board nach den höchsten Qualitätsstandards im Rahmen einer solchen internationalen Studie aufgesetzt

wurde und mindestens diese Referenzlaborkriterien erfüllen müsste. Ich würde davon ausgehen, dass das sehr hohe Standards erfüllt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die Frage, die sich an die Kliniker richtete, beantwortet Herr Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ja, sehr gerne. – Wir sind, was unser Land betrifft, in einer sehr glücklichen Situation; weil wir ein strukturiertes System der Pathologie und im Vergleich zu vielen anderen in der Welt eine exzellente Pathologie im Bereich der Lymphome haben.

Zum Ersten. In jeder Pathologie in Deutschland ist es Standard, dass neben den üblichen Färbungen CD-30 gefärbt wird, und zwar auf einem sehr guten Niveau.

Zum Zweiten ist es in Deutschland auch Standard, dass bei jedwedem Zweifel oder unklarer Diagnose der lokale Pathologe die Schnitte an einen der jetzt sieben Referenzpathologen in Deutschland zur Überprüfung übersendet. Wir haben in Deutschland im Vergleich zu diesen zitierten Studien eine deutlich geringere Dissonanz zwischen Primär- und Referenzpathologie, einfach aufgrund der guten Qualität. Ich sehe hier als Kliniker keine Probleme und kann für mich sagen, dass unser Pathologe alles auf Anforderung oder Wunsch von mir oder Zweifel von ihm sofort nach Würzburg übersendet und das ist, glaube ich, in jeder anderen Klinik in Deutschland genauso.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Ratsch vom pU noch einmal.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Nein, das bezog sich noch auf die vorherige Frage. Das hat sich also erledigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, dann hat sich das erledigt. – Weitere Fragen? – Herr Fischer noch mal.

Herr Fischer Vielen Dank. – Sie haben schon zu Beginn das Anwendungsgebiet angesprochen und dass ALK-positive Patienten mit einem IPI-Status < 2 aus der Studie ausgeschlossen wurden. Inwiefern sind die Studienergebnisse – das Anwendungsgebiet bezieht diese Patienten ein – auf diese Patientengruppe übertragbar? Vielleicht eine Frage an die Kliniker. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das von den Klinikern? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht versuchen, anzufangen. Der kritische Punkt war, dass die Einteilung bezüglich der Prognose, auch aus der damaligen 2010-Studie schon ziemlich deutlich war und dass Patienten mit dem günstigen Risikostatus auch mit einer anderen CHOP-Therapie gut laufen. Deshalb ist es schwierig, bei einem sehr hohen eventfreien Survivalniveau eine signifikante Verbesserung bei dann relativ kleinen Patientengruppen zu haben. Ich würde heute denken, dass man das Ergebnis durchaus übertragen kann. Man wird es auf keinen Fall schlechter machen als mit CHOP und man wird es, glaube ich, individuell entscheiden können. Aber wenn Sie mich fragen: Natürlich Daten haben wir dafür nicht. Aber da wird es, glaube ich, auch keine eigene Studie mehr geben. Das heißt, ich finde es richtig, dass die Patienten eingeschlossen wurden, aber wenn jemand nach wie vor ein CHOP macht, würde ich ihm das nicht als Kunstfehler ankreiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Mit dem Ausschluss von ALK-positiven Patienten mit dem EP-Scores 0 und 1 wurde sichergestellt, dass die Studienpopulation hinsichtlich ihrer Prognose hinreichend homogen ist, und die Fünfjahres-Überlebensrate beträgt für diese Patienten mit den niedrigen EP-Scores circa 90 Prozent. Auch die Leitlinien weisen diese Teilpopulationen gesondert aus, weil beispielsweise hier auch nicht regelhaft konsolidiert wird. Wir gehen davon aus, dass ganz überwiegend nur die Studienpopulation mit Adcetris plus CHP behandelt wird, aber das heißt, wenn ALK-positive Patienten mit den niedrigen IPI-Scores mit Adcetris behandelt werden, haben wir keine Anhaltspunkte dafür, dass diese dann weniger von der Therapie profitieren würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassend die Gelegenheit geben, noch einmal Stellung zu nehmen. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank. – Gerne fasse ich aus unserer Sicht einige der wichtigen Aspekte der heutigen Diskussion zusammen. Wir haben eingangs recht intensiv über die Frage CHOP oder CHOEP als geeignete Vergleichstherapie diskutiert. Ich glaube, man kann die Diskussion so zusammenfassen, dass beide Therapien in diesem Setting gleichermaßen geeignet sind. Sicherlich gibt es Präferenzen in die eine oder andere Richtung, aber es fiel auch der Begriff „patientenindividuell“, und möglicherweise spielt hier auch eine gewisse Zentrenpräferenz eine Rolle.

Wir haben darüber gesprochen, dass wir uns hier in einem kurativen Setting befinden. Das heißt, das ganz klare Therapieziel ist, die Patienten in der ersten Linie in eine Heilung zu bringen und dass sich hierfür zum Beispiel der Endpunkt ereignisfreies Überleben eignet, das entsprechend darzustellen. Auch die Komplettremission und die nachhaltige Komplettremission sind ein wichtiges Maß für den Heilungserfolg. Das Sicherheitsprofil haben wir kurz angeschnitten. Wir sehen bei den peripheren Neuropathien keine Unterschiede zwischen den beiden Armen. Die bilden sich im Übrigen auch in beiden Armen vergleichbar gut zurück. Wir haben kurz über die Diarrhö gesprochen, die bei Brentuximab Vedotin häufiger ist, aber nicht therapielimitierend zu sein scheint und auch vor dem kurativen Setting als tolerierbar gilt, sowohl von Arzt- als auch von Patientenseite.

Zum Schluss haben wir noch einmal die Rolle der autologen Stammzelltransplantation diskutiert. Das ist nicht abschließend geklärt, aber es scheint so zu sein, dass Patienten mit autologer Stammzelltransplantation, also mit Konsolidierung, im Anschluss an die Behandlung davon profitieren, aber auch die Patienten ohne eine Konsolidierung. Der Vorteil, mehr Patienten in die autologe Stammzelltransplantation zu bringen, was unter Adcetris, Brentuximab Vedotin, der Fall ist, ist nicht abschließend geklärt. Aus unserer Sicht ergibt sich auch im Nachgang zu dieser Diskussion ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHPC, der sich insbesondere aus dem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil, der nachhaltigen Komplettremission und dem ereignisfreien Überleben ableitet. Negative Effekte stehen dem nicht gegenüber, weder in der Lebensqualität noch in der Sicherheit. – Vielen Dank auch von unserer Seite im Namen von Takeda für die Diskussion heute.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe für diese Debatte zu danken, die genau eine Stunde lang gedauert hat. Sie dürfen sicher sein, dass die Ergebnisse dieser wichtigen Anhörung in die weiteren Beratungen einfließen. Ich möchte allen noch einmal ganz herzlich für die Beiträge danken und schließe die mündliche Anhörung um genau 11:01 Uhr. – Vielen Dank. Die Sitzung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr