

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Brentuximab Vedotin (ADCETRIS<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.01.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin... 9

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BEX	Bexaroten
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
ECP	Extrakorporale Photopherese
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EQ-5D	Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen (European Quality of Life 5-Dimensions)
FACT-G	Allgemeiner Fragebogen zur funktionellen Beurteilung der Krebstherapie (Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
LyP	Lymphomatoide Papulose
KI	Konfidenzintervall
MF	Mycosis fungoides
MID	Minimale klinisch bedeutsame Differenz
mSWAT	Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool (modified Severity Weighted Assessment Tool)
MTX	Methotrexat
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
n.s.	Nicht signifikant
ORR	Objektive Ansprechrage
ORR4	Objektive Ansprechrage $\geq 4$ Monate

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ORR6	Objektive Ansprechrage $\geq 6$ Monate
ORR8	Objektive Ansprechrage $\geq 8$ Monate
pcALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PFS	Progressionsfreies Überleben
PUVA	Psoralen plus UVA
RR	Relatives Risiko
UE	Unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTNT	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
ZN	Zusatznutzen

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda GmbH
<b>Anschrift:</b>	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Michael Bender
<b>Position:</b>	Leiter Market Access & Public Affairs
<b>Adresse:</b>	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Jägerstraße 27 10117 Berlin
<b>Telefon:</b>	030/2062 77271
<b>Fax:</b>	030/2062 77270
<b>E-Mail:</b>	michael.bender@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda Pharma A/S
<b>Anschrift:</b>	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Brentuximab Vedotin
<b>Handelsname:</b>	ADCETRIS®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC12

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Brentuximab Vedotin (BV) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das selektiv in Cluster of Differentiation 30 (CD30)-tragenden Tumorzellen das synthetische Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) freisetzt und dadurch den programmierten Zelltod auslöst.

MMAE wirkt antimikrotubulär und ist über eine Aminosäurebrücke an den monoklonalen anti-CD30-Antikörper cAC10 gekoppelt (cAC10-vcMMAE). Die hoch zytotoxische Substanz wird mit Hilfe des Antikörpers zielgerichtet zu CD30+-Zellen kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL) transportiert. Nach Internalisierung in die Zelle spaltet eine zelluläre Protease das ADC enzymatisch auf und MMAE wird freigesetzt. Erst in freier Form entfaltet MMAE seine zytotoxische Wirkung in den Tumorzellen (Abbildung 1). MMAE blockiert die Polymerisation von Tubulin und hemmt die G2/M-Phase des Zellzyklus. Dadurch führt BV in CD30+-Zellen eine zielgerichtete Apoptose herbei. Da MMAE direkt zum Tumor transportiert und erst im Zellinneren freigesetzt wird, wird Antigen-negatives, gesundes Gewebe nicht angegriffen, die systemische Toxizität begrenzt und die therapeutische Aktivität von BV auf den Tumor fokussiert.

Die weiteren bisher bei CTCL zugelassenen und/oder angewendeten Substanzen wirken im Unterschied zu BV nicht spezifisch auf Lymphomzellen (v.a. Methotrexat, Bexaroten, IFN-alfa-2a) oder haben nur Effekte im Hautbereich und haben keinen Einfluss auf extrakutane Manifestationen (Methoxsalen/UVA; PUVA).

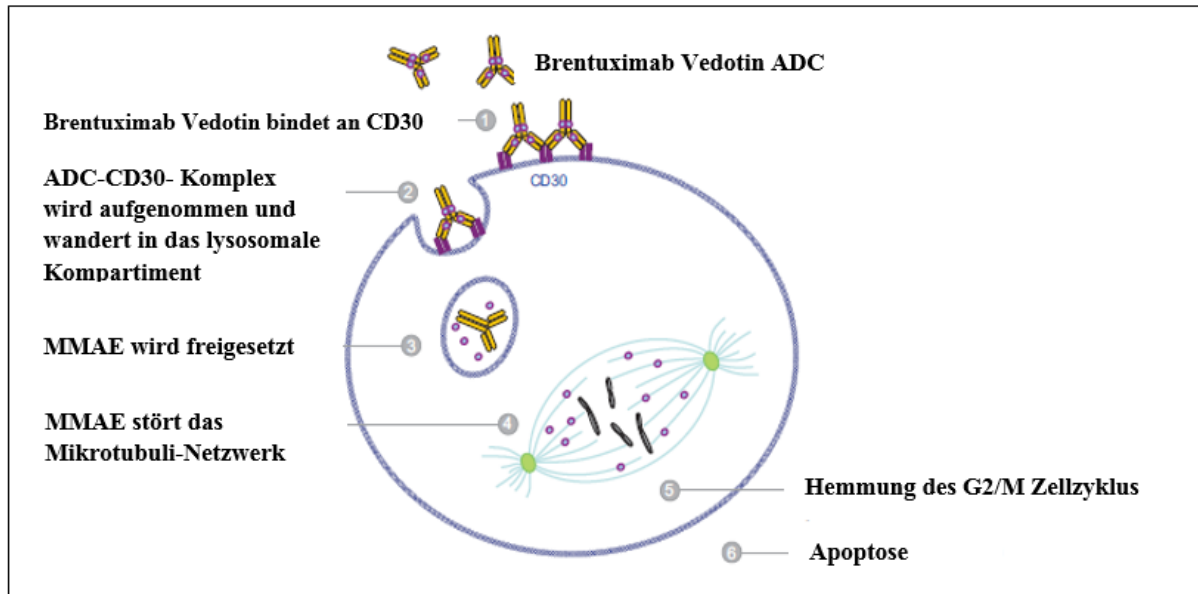


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

Referenz: modifiziert nach Younes 2010

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).	15.12.2017	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>ADCETRIS<sup>®</sup> wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationstherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.</li> </ol>	25.10.2012
<p>ADCETRIS<sup>®</sup> wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).</p>	25.10.2012
<p>ADCETRIS<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).</p>	24.06.2016

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Nicht zutreffend (orphan drug Status)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

BV 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 (Entscheidung vom 15. Januar 2009 - EU/3/08/596). Der Orphan Drug-Status wurde am 07. Dezember 2017 von der COMP bestätigt. Der Umsatz des Arzneimittels zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung hat in den letzten zwölf Kalendermonaten 50 Millionen Euro nicht überstiegen.

Basierend auf § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, wonach 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 in diesen Fällen keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der die Zulassung begründenden ALCANZA-Studie dargestellt. In dieser pivotalen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von BV bei erwachsenen CD30+

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CTCL-Patienten gegenüber einer aktiven Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Arztes) untersucht. Beide Präparate sind in deutschen und internationalen Leitlinien etabliert.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Das in dieser Indikation meist nur mäßig beeinträchtigte Gesamtüberleben unterschied sich zwischen BV und BEX/MTX nicht (HR: 0,89 [95 %-KI: 0,43; 1,84]; p=0,742).

**BV wirkt dauerhaft:** BV verbesserte mehrere wichtige CTCL-Morbiditätsparameter im Vergleich zu BEX/MTX deutlich und klinisch relevant. BV induzierte mehr als viermal so häufig ein  $\geq 4$  Monate anhaltendes objektives Ansprechen (ORR4) (RR: 4,50 [95 %-KI: 2,27; 8,90]; p<0,001). Zusätzlich waren ORR6 (RR: 4,67 [95 %-KI: 2,07; 10,5]; p<0,001), ORR8 (RR: 4,2 [95 %-KI: 1,83; 9,47]; p<0,001) und ORR (RR: 3,31 [95 %-KI: 1,98; 5,53]; p<0,001) mit BV signifikant verbessert. BV-Patienten hatten mit viermal höherer Wahrscheinlichkeit ein mindestens 4-monatiges Haut-Ansprechen (RR: 4,1 [95 %-KI: 2,25; 7,46]; p<0,001).

Mit BV erreichten 10 von 64 Patienten (Kontrolle: 1 von 64 Patienten) eine vollständige CTCL-Remission (RR: 10 [95 %-KI: 1,32; 75,84]; p=0,005). Eine vollständige Hautremission hatten 17 BV- und 1 Kontrollpatient (RR: 17 [95 %-KI: 2,33; 124]; p<0,001). Die RR von 10 bzw. 17 entsprechen einem dramatischen Effekt gemäß IQWiG-Methodik.

**BV wirkt schnell:** Die Substanz halbierte die Zeiten bis zum Ansprechen (HR: 2,31 [95 %-KI: 1,23; 4,34]; p=0,006) und bis zum Haut-Ansprechen (HR: 2,49 [95 %-KI: 1,46; 4,24]; p<0,001). Mittlere Ansprechdauer (HR: 1,03 [95 %-KI: 0,38; 2,79]) und Haut-Ansprechdauer (HR: 0,47 [95 %-KI: 0,19; 1,12]) unterschieden sich zwar nicht signifikant, in die Analysen gingen jedoch jeweils mehr als dreimal so viele BV- wie Kontrollpatienten ein.

**BV reduziert die Hautsymptome:** CTCL-Hautsymptome (Skindex-29-Symptomdomäne; Patientenbeurteilung) verbesserte BV signifikant häufiger klinisch relevant als die Kontrolltherapie (RR: 1,6 [95 %-KI: 1,116; 2,29]; p=0,0083). Die mittlere maximale Symptom-Verbesserung war mit BV dreimal so groß (-27,96 vs. -8,62; MWD -18,9 [95 %-KI: -26,6; -11,2]; p<0,001) wie mit BEX/MTX. Auch die Ärzte beurteilten den BV-Effekt auf die Hautveränderungen positiv:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Beurteilung der Hautveränderungen durch den Arzt bestätigten diese Ergebnisse: durchschnittlich reduzierte BV den mSWAT-Score um -68,58 % im Vergleich zu -32,40% mit MET/BEX (MWD: -36,18 % [95 %-KI: -52,88; -19,47],  $p < 0,001$ ). Mit BV bildeten sich die Hautveränderungen im Mittel um mehr als Zweidrittel zurück, mit der Kontrolltherapie nur um ein Drittel.

**BV verlängert das PFS erheblich:** Progressionsfreies Überleben (HR: 0,27 [95 %-KI: 0,17; 0,43];  $p < 0,001$ ) und Haut-PFS (HR: 0,26 [95 %-KI: 0,16; 0,42];  $p < 0,001$ ) vervierfachte BV beinahe. Das mediane PFS von 16,7 Monaten in der BV-Gruppe (Kontrollen: 3,5 Monate) hat höchste Patientenrelevanz. Ein derart langes PFS erreichte bisher noch keine andere Substanz bei CTCL. Ereignisfreies Überleben (EFS; HR: 0,29 [95 %-KI: 0,19; 0,43];  $p < 0,001$ ) und die TTNT (HR: 0,24 [95 %-KI: 0,15; 0,38];  $p < 0,001$ ) verbesserte BV ebenfalls signifikant.

Die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) waren in BV- und Kontrollgruppe vergleichbar.

**BV verbessert die Dermatologie-assoziierte Lebensqualität (Skindex-29):** Signifikant mehr BV-Patienten erreichten MID-Verbesserungen von Skindex-29-Gesamtscore (RR: 1,44 [95 %-KI: 1,02; 2,05];  $p = 0,035$ ) sowie der Domänen Emotionen (RR: 1,56 [95 %-KI: 1,09; 2,24];  $p = 0,014$ ) und Funktionen (RR: 1,88 [95 %-KI: 1,14; 3,09];  $p = 0,010$ ). Im FACT-G gab es weder im Gesamtscore noch in den Subdomänen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

**Vergleichbare UE-Raten:** Die Anteile der Patienten mit UE, SUE und UE  $\geq$  Grad 3 NCI CTCAE) waren mit BV und der Kontrolltherapie vergleichbar. Bei signifikant mehr BV-Patienten führte ein UE zum Behandlungsabbruch (RR: 3,0 [95 %-KI: 1,17; 7,71];  $p = 0,0139$ ). Mit BV war das Risiko für periphere Neuropathien erwartungsgemäß höher.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die EU-Kommission der EMA erkannte BV den Status des Orphan Drugs (EU/3/08/596) am 15. Januar 2009 und am 07. Dezember 2017 zu. Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von BV bei CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung wird anhand der RCT ALCANZA (Evidenzstufe Ib) im Vergleich zur Kontrolltherapie (BEX oder MTX) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit bestimmt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von BV auf Endpunktebene fasst Tabelle 1-9 zusammen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

	<b>BV vs. BEX/MTX HR/RR/MWD [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
Überleben	HR 0,89 [0,43; 1,84] p=0,742	Nicht quantifizierbar
<b>Morbidität</b>		
ORR4	<b>RR 4,50 [2,27; 8,90] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
ORR4-Haut	<b>RR 4,1 [2,25; 7,46] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
CR	<b>RR 10 [1,32; 75,84] p=0,005</b>	<b>Erheblich</b>
Haut-CR	<b>RR 17 [2,33; 124] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
Zeit bis Ansprechen	<b>HR 2,31 [1,23; 4,34] p=0,006</b>	<b>Beträchtlich</b>
Zeit bis Haut-Ansprechen	<b>HR 2,49 [1,46; 4,24] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
Ansprechdauer	HR 1,03 [0,38; 2,79] p=n.s.	Nicht quantifizierbar
Hautansprechdauer	HR 0,47 [0,19; 1,12] p=n.s.	Nicht quantifizierbar
Reduktion Hautsymptome (Skindex-29; Patientenbeurteilung)		
MID Maximal	<b>RR 1,6 [1,116; 2,29] p=0,0083</b> MWD -18,9 [-26,6; -11,2] p<0,001	<b>Beträchtlich</b> Vorteil
Reduktion Hautveränderungen (Arzt)	<b>MWD -36,18 [-52,88; -19,47] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
PFS	<b>HR 0,27 [0,17; 0,43] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
Haut-PFS	<b>HR 0,26 [0,16; 0,42] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
EFS	<b>HR 0,29 [0,19; 0,43] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
TTNT	<b>HR 0,24 [0,15; 0,38] p&lt;0,001</b>	<b>Erheblich</b>
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen		
Patienten mit ≥1 stationärem Aufenthalt	RR 0,68 [0,42; 1,08] p=0,142	Nicht quantifizierbar
Stationäre Aufenthalte	MWD 0,5 [-0,62; 1,62] p=0,373	Nicht quantifizierbar
Stationäre Aufenthalte pro Patientenjahr	RR 0,53 [0,01; 19,34] p=0,894	Nicht quantifizierbar
Stationäre Aufenthaltstage pro Patient	MWD 71,9 [-40,99; 184,9] p=0,198	Nicht quantifizierbar
Patienten mit ≥1 ambulanten Behandlung	RR 1,27 [0,91; 1,76] p=0,215	Nicht quantifizierbar
Ambulante Behandlungen	MWD -8,7 [-18,29; 0,89] p=0,075	Nicht quantifizierbar
Ambulante Behandlungen pro Patientenjahr	RR 0,46 [0,14; 1,54] p=0,338	Nicht quantifizierbar
Patienten mit Fehltagen bei der Arbeit oder anderen Aktivitäten	RR 1,44 [0,66; 3,14] p=0,483	Nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MWD 2,8 [-8,79; 14,39] p=0,632	Nicht quantifizierbar
<b>Lebensqualität</b>		
FACT-G (MID)	RR 1,13 [0,81; 1,56] p=0,480	Nicht quantifizierbar

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<b>BV vs. BEX/MTX HR/RR/MWD [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Skindex-29 (MID)		
Gesamt	<b>RR 1,44 [1,02; 2,05] p=0,035</b>	<b>Gering</b>
Emotionen	<b>RR 1,56 [1,09; 2,24] p=0,014</b>	<b>Gering</b>
Funktionen	<b>RR 1,88 [1,14; 3,09] p=0,010</b>	<b>Beträchtlich</b>
<b>Sicherheit</b>		
UE	RR 1,06 [0,96; 1,16] p=0,26	Nicht quantifizierbar
SUE	RR 0,99 [0,58; 1,71] p=0,98	Nicht quantifizierbar
UE $\geq$ Grad 3	RR 0,87 [0,59; 1,30] p=0,506	Nicht quantifizierbar
Abbruch wegen UE	<b>RR 3,0 [1,17; 7,71] p=0,0139</b>	<b>Schaden, gering</b>

Das Gesamtüberleben war kein prädefinierter Endpunkt und die Fallzahl nicht entsprechend ausgelegt. Die post-hoc durchgeführte Time-to-Event-Analyse zeigte für BV und die Kontrolltherapie ein vergleichbares Risiko (Hazard Ratio: 0,89 [95 %-KI: 0,43; 1,84]; p=0,742). Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich ein **Zusatznutzen** mit dem **Ausmaß nicht quantifizierbar**.

BV führte bei CTCL-Patienten zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Das **erhebliche Zusatznutzen-Ausmaß** von BV belegen in der ALCANZA-Studie die Endpunkte Ansprechen (ORR4; RR: 4,50; ORR4-Haut: RR: 4,1), CR (RR: 10); Haut-CR (RR: 17), Symptomreduktion (RR: 1,6), PFS (HR: 0,27), Haut-PFS (HR: 0,26), EFS (HR: 0,29) und TTNT (HR: 0,24).

BV induzierte mit einer mehr als viermal größeren Wahrscheinlichkeit als die Kontrolltherapie ein  $\geq 4$  Monate anhaltendes objektives Ansprechen (primärer Endpunkt der ALCANZA-Studie). Die deutliche Überlegenheit von BV bestätigten 2 Sensitivitätsanalysen für eine Mindestansprechdauer von 6 und 8 Monaten sowie die Gesamtansprechrate. Die Verbesserungen des Ansprechens bedeuten einen **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Die Endpunkte CR und Haut-CR erfüllen mit einem RR von 10 bzw. 17 die IQWiG-Kriterien für einen dramatischen Effekt. Außerdem ist das mediane PFS von 16,7 Monaten mit BV für die Patienten von höchster Relevanz. Ein derart langes PFS wurde mit keiner anderen Substanz bei CTCL erreicht. Erstmals kann mit BV die CTCL-Krankheitslast erheblich gesenkt werden; das entspricht einem **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

BV halbierte die Zeit bis zum Ansprechen und bis zum Hautansprechen. Daraus ergibt sich ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Die PFS-Verlängerung auf bisher nicht erreichte 16,7 Monate mit BV im vgl. zu 3,5 Monaten (Kontrollen) ist von höchster Patientenrelevanz und bedeutet einen **Zusatznutzen mit dem**

**Ausmaß erheblich.** Das Risiko für ein Haut-PFS-Ereignis reduzierte BV ebenfalls auf beinahe ein Viertel (HR: 0,26 [95 %-KI: 0,16; 0,42];  $p < 0,001$ ).

Mit BV war die Wahrscheinlichkeit einer MID-Verbesserung der CTCL-Symptome (Skindex-29, Patientenbeurteilung) 1,6-mal höher als mit der Kontrolltherapie [95 %-KI: 1,116; 2,29];  $p = 0,008$ . Die maximale Symptom-Verbesserung war mit BV dreimal so groß (MWD: 18,9 [95 %-KI: 26,6; 11,2];  $p < 0,001$ ). Die mittlere maximale mSWAT-Verbesserung (Arztbeurteilung) war mit BV ebenfalls signifikant größer. Mit BV bildeten sich die Hautveränderungen im Mittel um mehr als 2 Drittel zurück, mit BEX/MTX nur um ein Drittel. Die deutliche Verbesserung von Hautsymptomen/Hautveränderungen bedeutet einen **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich in der Gesamtabwägung ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

Der FACT-G zeigte keinen HRQoL-Unterschied. Signifikant mehr BV- als Kontrollpatienten erreichten jedoch MID-Verbesserungen der Dermatologie-spezifischen HRQoL (Skindex-29 Gesamt: RR 1,44; Emotionen: RR 1,56; Funktionen RR: 1,88). Das entspricht einem **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering** für die Endpunktkategorie Lebensqualität.

Die Anteile der Patienten mit UE, SUE und UE  $\geq$  Grad 3 waren mit BV und BEX/MTX vergleichbar, woraus sich in der Gesamtschau ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** für diese Endpunktkategorie ergibt. Lediglich Therapieabbrüche wegen UE trat unter BV häufiger auf (RR: 3,0). Das entspricht einem Schaden mit dem Ausmaß gering.

### Schlussfolgerungen

In der Gesamtabwägung ergibt sich für BV im AWG D im Vergleich zur Kontrolltherapie (BEX oder MTX nach Maßgabe des Arztes) ein **erheblicher Zusatznutzen**. In der ALCANZA-Studie führte BV gegenüber der Vergleichstherapie zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (AM-NutzenV) für die Endpunkte Ansprechrate (ORR4), ORR4-Haut, vollständige Remission, vollständige Hautremission, PFS, Haut-PFS, EFS und TTNT (**jeweils erheblicher Zusatznutzen**), deutlichen Reduktionen von Hautsymptomen/Hautveränderungen sowie der Zeit bis zum Ansprechen (**beträchtlicher Zusatznutzen**) und einer nicht nur geringfügigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (**geringer Zusatznutzen**). Dem erheblichen Morbiditäts- und dem geringen Lebensqualitäts-Zusatznutzen steht für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein in der Gesamtschau **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber. Nur bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ist ein Schaden mit dem Ausmaß gering zu verzeichnen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Kutane Lymphome werden zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt und sind seltene, unheilbare Erkrankungen, die meist ältere Patienten betreffen. Mehr als die Hälfte entfallen auf MF, weitere CD30+-Formen sind pcALCL, LyP und Sézary Syndrom. In fortgeschrittenen Stadien sind in der Regel systemische Therapien indiziert.

Die MF ist durch chronisch entzündete Hautläsionen, die maligne T-Zellen enthalten, charakterisiert. In Frühstadien liegen örtlich begrenzte Makulae/Plaques vor, später können Tumore, Ulzerationen und Erythrodermie hinzukommen. Auch Beteiligungen von Lymphknoten, inneren Organen und Blut sind möglich. Mit zunehmendem Stadium steigt die CD30-Expression und die Prognose verschlechtert sich.

Bei pcALCL bilden sich schnell wachsende solitäre/gruppierte, ulzerierende Tumore. Remissionen sind häufig, anschließende Rezidive aber die Regel. Bei fortgeschrittenem pcALCL finden sich multifokale Tumore, manchmal auch extrakutane Ausbreitungen. Die LyP ist durch zahlreiche, <2 cm große, hartnäckig rezidivierende, rote bis braune Papeln und Knötchen verschiedener Entwicklungsstadien charakterisiert. Hinzu kommen oft Ulzera, Nekrosen und Juckreiz.

Beim aggressiven, leukämischen Sézary Syndrom finden sich im Blut zahlreiche atypische Sézary-Zellen. Klinisch bestehen generalisierte Erythrodermie mit Exfoliation, Ödemen, Lichenifikation und schwerem Pruritus sowie Lymphadenopathie. Die immunologische Hautbarriere ist beeinträchtigt und die Infektgefahr erhöht. Die Lebenserwartung der Patienten ist auf etwa 3 Jahre reduziert.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Patienten mit CD30+-CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung haben einen hohen therapeutischen Bedarf für lang anhaltende, qualitativ hochwertige Remissionen, die den Krankheitsprogress verzögern, die entstellenden, stark belastenden Symptomen reduzieren, die Hautintegrität wiederherstellen, die Lebensqualität verbessern und die Zeit bis zur nächsten Therapielinie verlängern.

In fortgeschrittenen Stadien ist eine längere Krankheitskontrolle mit den bisherigen Therapieoptionen schwierig, die Remissionsdauer sinkt und die Abstände zwischen den Therapielinien sind verkürzt. Die Hautsymptome werden nicht ausreichend kontrolliert mit der Konsequenz erhöhter Anfälligkeit für lokale und systemische Infektionen bis hin zur Sepsis.

Wegen fehlender RCT-Evidenz ist die patientenindividuelle Auswahl systemischer Therapien schwierig. Kurative Behandlungsoptionen stehen bei fortgeschrittenen oder hartnäckigen/rezidivierenden CTCL nicht zur Verfügung. Die Patienten leiden unter belastenden Hautsymptomen (Brennen, Juckreiz, Pruritus), reduzierter Lebensqualität, entstellenden Hautveränderungen (ulzerierte Tumore) und dem Verlust der Hautintegrität (Infektionen bis hin zu Sepsis). Bei MF induzieren selbst aggressive Chemotherapien nur kurze Remissionen von ca. 3 Monaten, die Rezidive erfordern jedoch weitere Eskalationen. Patienten mit pcALCL oder LyP rezidivieren hartnäckig und die Krankheitskontrolle in fortgeschrittenen Stadien stellt ein großes Problem dar. Beim Sézary Syndrom ist die ECP oft zunächst effektiv, es kommt aber schnell zu Rezidiven und Infekten. Mit den bisherigen Therapien beträgt das mediane Überleben lediglich 2-4 Jahre.

Die ALCANZA-Studie lieferte erstmals vergleichende Effektivitätsdaten bei CTCL: Der primäre Endpunkt ORR4 (Ansprechen plus viermonatige Mindestansprechdauer) bildet die zwei entscheidenden Aspekte des Therapieerfolgs gleichzeitig ab. BV deckt den therapeutischen Bedarf von CTCL-Patienten langfristig durch dauerhafte Wirksamkeit, Verzögerung des Krankheitsprogresses, Reduktion von Symptomen, Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der TTNT.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	47 (Spanne: 37 – 57)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Erwachsene Patienten mit CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Erheblich	47 (Spanne: 37 – 57)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CTCL: kutanes T-Zell Lymphom				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
D	CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	174.634,56 <sup>b</sup>	8.207.824,32 <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Maximale Jahrestherapiekosten für einen Patienten mit 16 Zyklen BV und zusätzliche Therapiekosten der GKV, die durch die Anwendung entstehen  
 c: Die maximalen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der errechneten Anzahl der GKV-Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden könnten: 47 Patienten (Spannweite: 37-57);  
 Untergrenze von 37 Patienten: 6.461.478,72 € und die Obergrenze von 57 Patienten: 9.954.169,92 €

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten; GKV insgesamt in Euro</b>
8.207.824,32
Die maximalen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der errechneten Anzahl der GKV-Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden könnten: 47 Patienten (Spannweite: 37-57); Untergrenze von 37 Patienten: 6.461.478,72 € und die Obergrenze von 53 Patienten: 9.954.169,92 €

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Erwachsene Patienten mit CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	174.634,56	8.207.824,32
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

*Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
8.207.824,32

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Diagnostik: Vor der Verabreichung jeder Dosis ein komplettes Blutbild erstellen.

Qualifikation von Ärzten und medizinischem Personal: Die Anwendung sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Behandlungsdauer: Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen. Patienten sollen während und nach der Infusion überwacht werden. Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortsetzen.

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 und bis zu 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten.

Bei Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT sollte die Behandlung begonnen werden, sobald nach klinischer Einschätzung die Erholung von der ASCT eingetreten ist. Diese Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten.

Gegenanzeigen: Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Patienten auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen/Symptome für Verhaltensveränderungen, die ggf. auf eine PML hinweisen, überwachen. Der Arzt sollte auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient ggf. nicht bemerkt.

Patienten engmaschig auf Schmerzen im Abdomen kontrollieren; diese könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten.

Patienten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwachen, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten während und nach der Infusion sorgfältig überwachen. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, die Gabe sofort und endgültig abbrechen. Eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten.

Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Patienten engmaschig überwachen und entsprechend medizinisch behandeln.

Patienten auf Anzeichen einer Neuropathie überwachen. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden.

Die Patienten engmaschig auf Fieber überwachen. Wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandeln.

Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen ggf. eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung.

Bei Patienten mit hyperglykämischem Ereignis sollten die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Ggf. eine antidiabetische Behandlung verabreichen.

Die oben genannten Anforderungen sind eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.