

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.03.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
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).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
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).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (autologous Stem Cell Transplant)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVD	Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CR	Vollständige Remission (Complete Remission)
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom (cutaneous T Cell Lymphoma)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-free Survival)
DOCR	Dauer der vollständigen Remission (Duration of complete Response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30
EoT	Visite zum Behandlungsende (End of treatment Visit)
EQ-5D VAS	European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HL	Hodgkin-Lymphom
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

LSMD	Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate (least squares mean difference)
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
mPFS	Modifiziertes progressionsfreies Überleben (modified Progression-free Survival)
MWD	Mittelwertdifferenz
n. b.	Zusatznutzen nicht belegt
n. r.	Nicht relevant
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PN	Periphere Neuropathie
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled Study)
RR	Relatives Risiko
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (systemic anaplastic large-cell Lymphoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTNT	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (Time to next Treatment)
TTSNT	Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (Time to second next Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
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

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

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

Name:	Dr. Boris Ratsch
Position:	Head of Market Access Oncology
Adresse:	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Jägerstraße 27 10117 Berlin
Telefon:	030/206277-278
Fax:	030/206277-9278
E-Mail:	Boris.Ratsch@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma A/S
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Brentuximab Vedotin
Handelsname:	ADCETRIS®
ATC-Code:	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+ Lymphom-Zellen 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.

Bei den weiteren bisher für das Hodgkin-Lymphom zugelassenen Substanzen handelt es sich um Zytostatika, die im Unterschied zu BV nicht spezifisch auf Lymphomzellen wirken. In der Regel sind sowohl BV als auch Zytostatika bei Erwachsenen mit bislang unbehandeltem HL Bestandteile von Kombinationschemotherapien (z. B. BV+AVD oder ABVD).

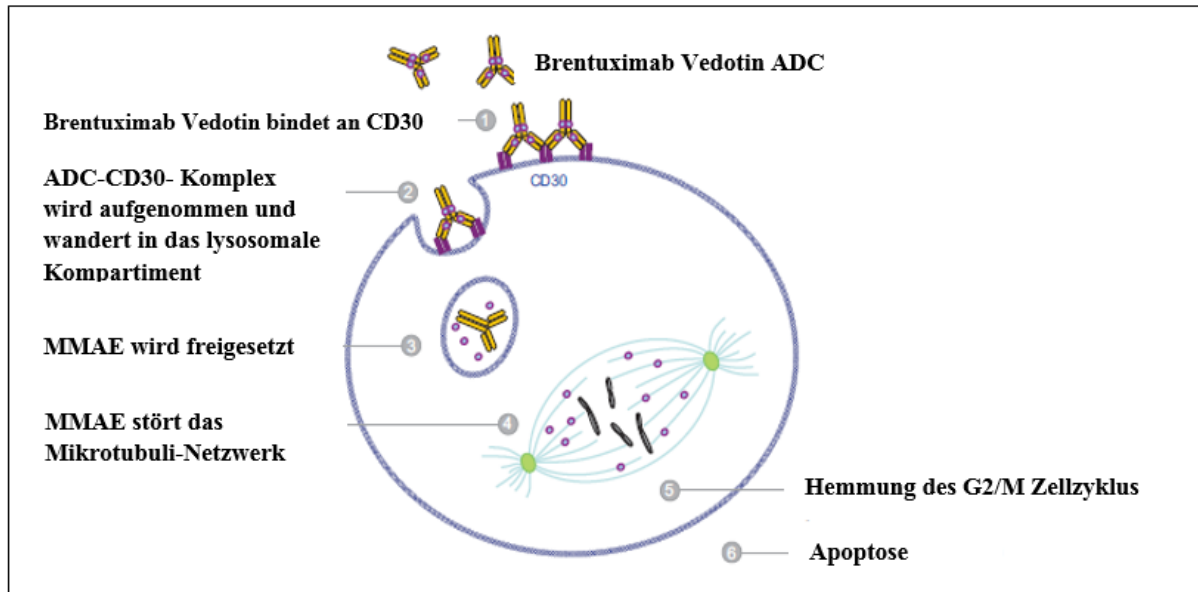


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ADCETRIS [®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	06.02.2019	E
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

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

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 ^a	Kurzbezeichnung	
E	Bislang unbehandeltes CD30+ HL im Stadium IV	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)

Brentuximab Vedotin 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 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Entscheidung vom 15. Januar 2009 - EU/3/08/596). Der Orphan Drug-Status wurde am 24. Januar 2019 vom 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 Drugs durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung am 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 ECHELON-1-Studie dargestellt. Diese pivotale, randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom mit BV+AVD im Vergleich zu der

Kombinationschemotherapie ABVD. ABVD ist eines der von deutschen und internationalen Leitlinien bei fortgeschrittenem HL empfohlenen Polychemotherapie-Regime.

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)

Die RCT ECHELON-1 verglich BV plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) mit der Kombinationschemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) bei bislang unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Stadien III und IV). Für die präsentierte Datenanalyse wurde entsprechend der europäischen Zulassung nur die ECHELON-1-Teilpopulation der HL-Patienten im Stadium IV (zulassungskonforme Population) herangezogen.

- Im BV+AVD-Arm starben statistisch signifikant weniger Patienten als im ABVD-Arm (HR: 0,507 [95 %-KI: 0,265; 0,971]). Das bessere Gesamtüberleben beruhte auf den selteneren, mit dem HL assoziierten Todesfällen (RR: 0,28 [95 %-KI: 0,09; 0,84]). Der BV+AVD-Effekt war bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) mit dem Effekt in der Gesamtpopulation vergleichbar (HR: 0,616 [95 %-KI: 0,245; 1,546]).
- BV+AVD senkte das relative Risiko für ein Therapieversagen gemäß IRF im Vergleich zu ABVD um 29 % (HR: 0,711 [95 %-KI: 0,529; 0,956]). Der Effekt bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) war vergleichbar (HR: 0,804 [95 %-KI: 0,422; 1,532]).
- Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung (HR: 0,711 [95 %-KI: 0,522; 0,968]), krankheitsfreies Überleben (DFS) (HR: 0,624 [95 %-KI: 0,415; 0,940]), Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung (HR: 0,680 [95 %-KI: 0,482; 0,959]) und Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) (HR: 0,613 [95 %-KI: 0,398; 0,944]) zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten von BV+AVD im Vergleich zu ABVD. Während der Behandlung wurde mit BV+AVD vorübergehend eine stärkere Symptomatik als mit ABVD beobachtet.
- Die stärkere Antitumor-Effektivität von BV+AVD war während der Behandlung mit einer geringeren Lebensqualität im Vergleich zu ABVD assoziiert. Nach

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsende war die Lebensqualität in beiden Gruppen deutlich besser als zu Studienbeginn und während der Behandlung. Da BV+AVD die Lebensqualität nur vorübergehend beeinträchtigte und die mittleren Unterschiede zu ABVD unterhalb der klinischen Relevanzgrenze blieben (<10 Punkte), wird die Beeinträchtigung als klinisch nicht relevant eingestuft.

- Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurde kein signifikant erhöhtes Risiko mit BV+AVD im Vergleich zu ABVD (RR: 1,01 [95 %-KI: 0,99; 1,03]) beobachtet. Die Anteile der Patienten mit ≥ 1 UE \geq Grad 3 (RR: 1,23 [95 %-KI: 1,14; 1,34] oder ≥ 1 SUE (RR: 1,45 [95 %-KI: 1,20; 1,77]) waren mit BV+AVD verglichen mit dem ABVD-Arm signifikant erhöht. Unter BV+AVD erlitten jedoch signifikant seltener Patienten ein UE, das zum Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte (RR: 0,65 [95 %-KI: 0,45; 0,93]). Patienten ≥ 60 Jahre zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils im Vergleich zu jüngeren Patienten.
- Die in der ADCETRIS[®]-Fachinformation empfohlene primäre G-CSF-Prophylaxe verbesserte die Verträglichkeit der Behandlung mit BV+AVD im Vergleich zu BV+AVD ohne G-CSF-Prophylaxe deutlich.
- Das irreversible UE Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) wurden mit BV+AVD signifikant seltener beobachtet als mit ABVD (RR: 0,29 [95 %-KI: 0,13; 0,63]). Mit BV+AVD berichteten signifikant mehr Patienten über ein UE mit PT 'Neutropenie' (RR: 1,30 [95 %-KI: 1,17; 1,45]), ein UE mit PT febrile Neutropenie (RR: 2,23 [95 %-KI: 1,53; 3,23] oder ein UE des SMQ 'periphere Neuropathie' (PN) (RR: 1,67 [95 %-KI: 1,46; 1,91]). Bis zur letzten PN-Analyse (Datenschnitt: 16.04.2018) besserten sich sowohl mit BV+AVD als auch mit ABVD die PN der meisten Patienten oder bildeten sich komplett zurück. Insbesondere wurden kaum noch Patienten mit PN höherer Schweregrade beobachtet.

Brentuximab Vedotin plus AVD zeigte eine höhere Wirksamkeit bei CD30+ HL-Patienten im Stadium IV im Vergleich zu ABVD und verbesserte die Heilungschancen. Diese positiven Effekte überwiegen die Nachteile (vermehrt meist reversible Nebenwirkungen, eingeschränkte Lebensqualität während der Therapie) deutlich.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Bislang unbehandeltes CD30+ HL im Stadium IV	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von BV+AVD im Vergleich zu ABVD wurde entsprechend der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ anhand der zulassungskonformen Population der Studie ECHELON-1 auf der Basis des Therapieziels „Heilung“ bestimmt. Heilung entspricht gemäß AM-NutzenV einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ist unmittelbar patientenrelevant. Da die Patientenrelevanz der Heilung in der AM-NutzenV nicht über eine Verbesserung/Rückbildung von Symptomen definiert wurde, kann eine Heilung unabhängig vom Nachweisverfahren als patientenrelevant angesehen werden. Die PET/CT-Erhebung des Krankheitsstatus steht der Patientenrelevanz nicht entgegen, da für den Nachweis einer Heilung eine reine Symptomfreiheit nicht ausreicht.

Die Tabelle 1-9 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von BV+AVD zusammen.

BV+AVD halbierte das Risiko für den Endpunkt Gesamtüberleben und war hinsichtlich der Risikoreduktion statistisch signifikant. Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

In der Endpunkt-Kategorie Morbidität wurde mit BV+AVD eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse erzielt. BV+AVD reduzierte das Risiko für ein Therapieversagen und verbesserte sowohl PFS gemäß Prüfarztbeurteilung als auch DFS, TTNT exklusive Bestrahlung sowie TTSNT statistisch signifikant. Die vorübergehende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung der Symptomatik während der Behandlung mit BV+AVD im Vergleich zu ABVD blieb dagegen unter der klinischen Relevanzgrenze. Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30) war zwölf Monate nach EoT zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, in der Domäne Emotionale Funktion gegenüber ABVD sogar verbessert. Die signifikant stärkeren Beeinträchtigungen während der Therapie mit BV+AVD waren nur vorübergehend und blieben unterhalb der Relevanzschwelle (<10 Punkte), weshalb sie als klinisch nicht relevant eingestuft werden. Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Nutzendimension Lebensqualität ist damit **nicht belegt**.

Mit BV+AVD wurden während der Therapie mehr schwere UE und mehr SUE beobachtet als mit ABVD. Allerdings brachen weniger BV+AVD-Patienten die Behandlung wegen eines UE ab. Es wurden weniger UE des SMQ interstitielle Lungenerkrankungen aber mehr UE der PT Neutropenie, der PT febrile Neutropenie und der SMQ periphere Neuropathie beobachtet. Die höheren Raten unerwünschter Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von BV und stellen lediglich eine vorübergehende Beeinträchtigung während der Therapie dar. Im Vergleich zur höheren Effektivität von BV+AVD werden sie als klinisch nicht relevant eingestuft. Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Nutzendimension Sicherheit ist damit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen

In der Gesamtabwägung ergibt sich für BV+AVD im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Die Einstufung basiert auf der in der Zulassungsstudie ECHELON-1 gezeigten bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch BV+AVD gegenüber ABVD aufgrund einer moderaten Verbesserung des Überlebens und durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse (Endpunkte: Therapieversagen, PFS gemäß Prüfarztbeurteilung, DFS, TTNT exklusive Bestrahlung, TTSNT). Demgegenüber stehen eine vorübergehend verstärkte Symptomatik, vorübergehende Lebensqualitäts-Verschlechterung sowie höhere Raten unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit BV+AVD. Die negativen Effekte sind jedoch aufgrund ihrer Reversibilität deutlich geringer zu gewichten als die höhere Effektivität. Die Ergebnisse zeigen, dass BV+AVD die Heilungschancen von bislang unbehandelten CD30+ HL-Patienten im Stadium IV im Vergleich zu ABVD deutlich verbessert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	BV+AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des ZN
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR 0,507 [0,265; 0,971] p=0,037	Gering
Morbidität		
Therapieversagen	HR 0,711 [0,529; 0,956] p=0,023	Gering
PFS (IRF)	HR 0,796 [0,582; 1,088] p=0,150	n. b.
PFS (Prüfarzt)	HR 0,711 [0,522; 0,968] p=0,029	Gering
CR	RR 1,02 [0,93; 1,12] p=0,655	n. b.
EFS	HR 0,898 [0,685; 1,177] p=0,434	n. b.
DFS	HR 0,624 [0,415; 0,940] p=0,023	Beträchtlich
ORR	RR 1,03 [0,97; 1,09] p=0,350	n. b.
DOR	HR 0,815 [0,574; 1,159] p=0,253	n. b.
DOCR	HR 0,688 [0,450; 1,050] p=0,081	n. b.
TTNT inkl. Bestrahlung	HR 0,801 [0,600; 1,070] p=0,132	n. b.
TTNT exkl. Bestrahlung	HR 0,680 [0,482; 0,959] p=0,027	Gering
TTSNT	HR 0,613 [0,398; 0,944] p=0,025	Gering
Symptome, EORTC QLQ-C30; vs. Ausgangswert (LSMD, 12 Monate nach EoT)		
Appetitverlust**	LSMD -1,747 [-4,215; 0,722] p=0,165	n. b.
Obstipation**	LSMD -1,786 [-4,207; 0,635] p=0,148	n. b.
Diarrhö**	LSMD -2,282 [-4,447; -0,117] p=0,039	Vorteil, n. r.
Dyspnoe**	LSMD -1,344 [-4,202; 1,515] p=0,356	n. b.
Fatigue**	LSMD -0,815 [-3,906; 2,276] p=0,605	n. b.
Finanzielle Schwierigkeiten**	LSMD 0,583 [-3,262; 4,428] p=0,766	n. b.
Schlaflosigkeit**	LSMD -3,664 [-7,403; 0,076] p=0,055	n. b.
Übelkeit und Erbrechen**	LSMD -0,099 [-1,579; 1,382] p=0,896	n. b.
Schmerz**	LSMD 0,612 [-2,563; 3,787] p=0,705	n. b.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), 12 Monate nach EoT	MWD 0,06 [-2,91; 3,03] p=0,969	n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, vs. Ausgangswert (LSMD, 12 Monate nach EoT)		
Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL*	LSMD 1,537 [-1,025; 4,099] p=0,239	n. b.
Kognitive Funktion*	LSMD 2,524 [-0,234; 5,282] p=0,073	n. b.
Emotionale Funktion*	LSMD 3,189 [0,290; 6,088] p=0,031	Vorteil, n. r.
Körperliche Funktion*	LSMD -0,028 [-2,284; 2,229] p=0,981	n. b.
Rollenfunktion*	LSMD -1,295 [-4,461; 1,872] p=0,422	n. b.
Soziale Funktion*	LSMD -2,246 [-5,466; 0,955] p=0,169	n. b.
Sicherheit		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	BV+AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des ZN
Patienten mit ≥ 1 UE	RR 1,01 [0,99; 1,03] p=0,5943	n. b.
Patienten mit ≥ 1 schwerem UE (\geq Grad 3)	RR 1,23 [1,14; 1,34] p<0,0001	n. b.
Patienten mit ≥ 1 SUE	RR 1,45 [1,20; 1,77] p=0,00014	n. b.
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	RR 0,65 [0,45; 0,93] p=0,01651	Gering
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)	RR 0,29 [0,13; 0,63] p=0,000783	Erheblich
Neutropenie (PT)	RR 1,30 [1,17; 1,45] p<0,0001	n. b.
Febrile Neutropenie (PT)	RR 2,23 [1,53; 3,23] p=0,000013	n. b.
Periphere Neuropathie (SMQ)	RR 1,67 [1,46; 1,91] p<0,0001	n. b.
* Gesundheitsstatus/Funktionsskalen: Höhere Werte = besserer Status/Funktion		
** Symptomskalen: Niedrigere Werte = geringere Symptomatik		
n. b.: Zusatznutzen nicht belegt; n. r.: nicht relevant; weitere Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis		

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)

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD in der Indikation „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ bilden auf der Basis der Ergebnisse der ECHELON-1-Studie und der Empfehlungen der relevanten nationalen und internationalen Leitlinien primär bislang unbehandelte ältere Patienten (≥ 60 Jahre) mit klassischem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV sowie jüngere Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV, die für BEACOPP_{eskaliert} ungeeignet sind.

Jüngere HL-Patienten im Stadium IV sollten gemäß deutscher S3-Leitlinie bevorzugt BEACOPP_{eskaliert} erhalten und kommen deshalb im deutschen Versorgungsalltag für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD primär nur infrage, wenn eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} z.B. aufgrund von Co-Morbiditäten oder schlechtem Allgemeinzustand nicht indiziert ist. Weiterhin sind bislang unbehandelte klassische Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV mit Kontraindikationen gegenüber Bleomycin (z.B. vorgeschädigte Lunge, stark eingeschränkte Lungenfunktion) für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD geeignet.

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

Das Ziel der Behandlung erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die Heilung, ist auch im Stadium IV bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten erreichbar. Das von der S3-Leitlinie primär empfohlene Therapieschema BEACOPP_{eskaliert} stellt wegen seiner hohen Toxizität nicht für alle Patienten, insbesondere nicht für Patienten ≥ 60 Jahre, die adäquate Behandlung dar. Es werden deshalb für diese Population Behandlungen benötigt, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vergleichbar wirksam wie BEACOPP_{eskaliert} aber besser verträglich sind. BV+AVD bietet gegenüber ABVD diese höhere therapeutische Effektivität.

Da ABVD aber auch BEACOPP_{eskaliert} bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion oder vorbestehender Bleomycin-induzierter Lungentoxizität kontraindiziert sind, werden Bleomycin-freie therapeutische Alternativen mit hoher Effektivität benötigt. BV+AVD ermöglicht den Verzicht auf das lungentoxische Bleomycin bei erhaltener hoher therapeutischer Effektivität. Mit BV+AVD wurde erstmals mit einem Bleomycin-freien Polychemotherapie-Regime eine höhere Effektivität als mit einem Standardregime gezeigt.

Außerdem kommt der Verfügbarkeit einer Alternative zusätzlich zu ABVD/BEACOPP_{eskaliert} mit unterschiedlichem Sicherheitsprofil für Patienten mit CD30+ HL im Stadium IV eine große klinische Relevanz zu. Das erhöht die ärztlichen Entscheidungsoptionen und ermöglicht es, die Behandlung individueller an die speziellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen. BV+AVD erweitert das therapeutische Arsenal für bislang unbehandelte HL-Patienten im Stadium IV.

Die deutsche S3-Leitlinie sieht bei fortgeschrittenem HL zudem einen Bedarf für neue zielgerichtete Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit wie BEACOPP_{eskaliert} bei reduzierter Toxizität und besserer Verträglichkeit: „Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus und auch klinisch überzeugenden Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkung sollte Brentuximab Vedotin schließlich auch in die Primärtherapie integriert werden“.

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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Bislang unbehandeltes CD30+ HL im Stadium IV	300 (223 bis 377 Patienten)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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 ^a	Kurzbezeichnung			
E	Bislang unbehandeltes CD30+ HL im Stadium IV	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV	gering	300
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 ^a	Kurzbezeichnung		
E	Bislang unbehandeltes CD30+ HL im Stadium IV	Max. 114.522,65€ (für maximal 6 Zyklen)	34.356.794,40 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Arzneimittelkosten inklusive der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen c: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 300 Patienten GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom			

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)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
34.356.794,40 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung			
E	Bislang unbehandeltes CD30+ HL im Stadium IV	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV	Max. 114.522,65 € (für maximal 6 Zyklen)	34.356.794,40 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten inklusive der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 300 Patienten</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HL: Hodgkin-Lymphom</p>				

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
34.356.794,40 €

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)

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 ^a	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 (bislang unbehandelte erwachsene HL-Patienten: 1,2 mg/kg BV alle 2 Wochen). Patienten sollen während und nach der Infusion überwacht werden. Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortsetzen (soweit nicht anders empfohlen).

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.

CTCL-Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten.

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin [AVD]) beträgt 1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin als intravenöse Infusion über 30 Minuten am 1. und 15. Tag eines jeden 28-Tage-Zyklus über 6 Zyklen. Eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) wird bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die eine Kombinationstherapie erhalten, beginnend ab der ersten Dosis empfohlen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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.