

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)*

Takeda GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 05.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</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 .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von BV+CHP versus CHOP .....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVD	Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
CR	Vollständige Remission
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
DS	Datenschnitt
EFS	Ereignisfreies Überleben
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D VAS	European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala
FACT/GOG-NTX	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
INV	Investigator (Prüfarzt)
IPI	Internationaler prognostischer Index
IRF	Unabhängiges Prüfungsausschuss
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
MMAE	Monomethyl-Auristatin

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Gesamtansprechrage
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PIT	Prognostic Index for PTCL-NOS
PR	Teilremission
PT	Preferred Term
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
RFS	Rezidivfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

**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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: 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+ 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, ist die systemische Toxizität begrenzt und die therapeutische Aktivität von BV wird auf den Tumor fokussiert.

Zahlreiche Lymphome (z.B. Hodgkin-Lymphom, verschiedene CTCL und PTCL) exprimieren CD30. Für das sALCL ist eine CD30-Expression charakteristisch.

Bei den weiteren Substanzen, die bisher für PTCL, wie z. B. auch das sALCL, zugelassen sind, handelt es sich um Zytostatika, die im Unterschied zu BV nicht spezifisch auf Lymphom-Zellen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wirken. Die bei Erwachsenen mit bislang unbehandeltem sALCL zugelassenen Zytostatika werden in der Regel als Kombinationschemotherapien eingesetzt (z. B. CHOP).

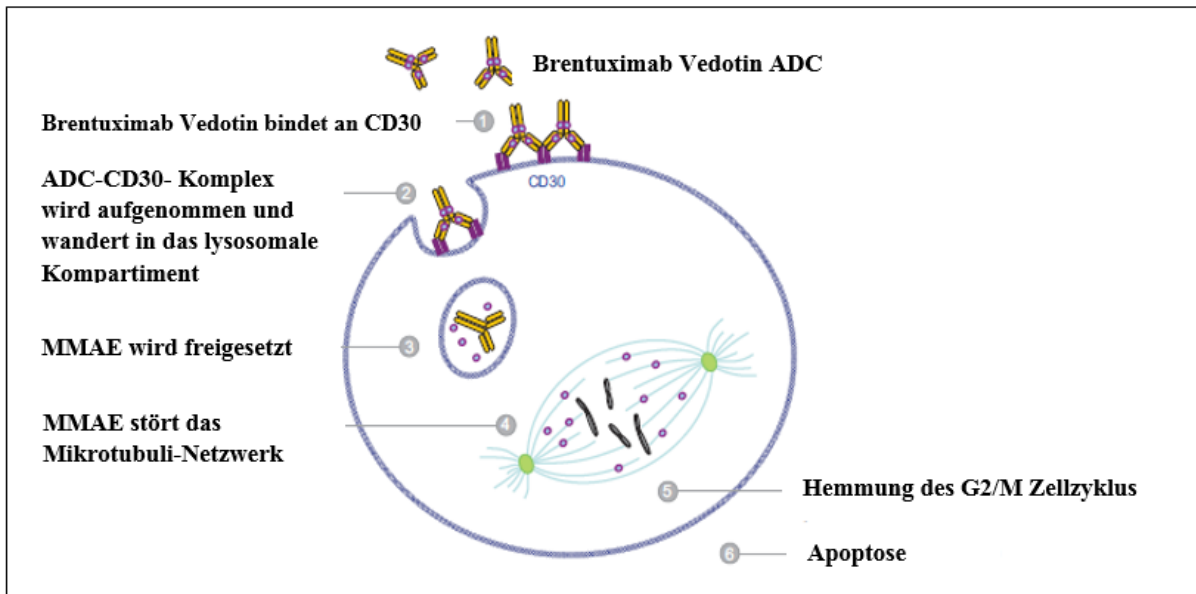


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

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 1-4 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 1-4: 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 wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	12.05.2020	F
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 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer ASCT oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationstherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.</li> </ol>	25.10.2012
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL.	25.10.2012
ADCETRIS <sup>®</sup> 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 <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
ADCETRIS <sup>®</sup> 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).	06.12.2019

#### 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Bislang unbehandeltes sALCL	Nicht zutreffend (Orphan Drug)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

*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 23. April 2020 auch für die Indikation PTCL 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie ECHOLON-2 dargestellt. Diese doppelblinde, randomisierte, aktiv

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kontrollierte Doppel-Dummy-Parallelgruppenstudie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von BV+CHP bei bislang unbehandelten erwachsenen Patienten mit peripheren T Zell-Lymphomen (PTCL) im Vergleich zur Kombinationschemotherapie CHOP. CHOP wird von deutschen und internationalen Leitlinien für die Behandlung von PTCL einschließlich sALCL empfohlen.

Eine G-BA-Beratung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Orphan Drugs somit nicht zwingend erforderlich. Für den Fall, dass Brentuximab Vedotin den Status als Arzneimittel für ein Seltenes Leiden verliert oder die 50 Mio. € Umsatzgrenze überschreitet, wurde jedoch eine Beratung durchgeführt. Das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 07. Februar 2019 statt (Beratungsanforderung 2018-B-254). Der G-BA bestätigt darin die Relevanz des Komparators in der ECHELON-2 Studie und sieht für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet CHOP oder CHOEP als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien an.

## 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)*

Da die bewertungsgegenständliche Studie ECHELON-2 auch Patienten einschloss, die nicht von der Zulassung umfasst sind, erfolgte die Analyse des Zusatznutzens post hoc in der zulassungsrelevanten sALCL-Population. Die Studie ECHELON-2 zeigte in der Gesamtschau eine höhere Effektivität von BV+CHP im Vergleich zu CHOP bei Patienten mit sALCL (Tabelle 1-9). Statistisch signifikante Vorteile gab es bei den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, CR, ORR, EFS, ASCT und nachhaltiger CR. Bei den patientenberichteten Endpunkten gab es einen Nachteil bei der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Diarrhö, jedoch einen Vorteil hinsichtlich der Skala finanzielle Schwierigkeiten. Die Verträglichkeit und das Sicherheitsprofil beider Behandlungen war vergleichbar.

### Mortalität

- sALCL-Patienten haben mit BV+CHP ein statistisch signifikant geringeres Sterberisiko als mit CHOP. Mit BV+CHP verstarben 29 Patienten (18 %), im CHOP-Arm starben 44 Patienten (29 %); das Hazard Ratio betrug 0,54 [95 %-KI: 0,34; 0,87],  $p=0,0096$ . Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Der nicht präspezifizierte Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigte den OS-Vorteil.

### Morbidität

- BV+CHP verlängerte das PFS per IRF im Vergleich zu CHOP statistisch signifikant. Mit BV+CHP hatten 55 Patienten (34 %) ein Ereignis, mit CHOP 76 (49 %); HR: 0,58 [95 %-KI: 0,41; 0,82],  $p=0,0018$  (Median 55,66 vs. 32,03 Monate).
- Mit BV+CHP erreichten 115 Patienten (71 %) eine Komplettremission, mit CHOP nur 82 (53 %); RR: 1,356 [95 %-KI: 1,14; 1,61],  $p=0,0004$ . Eine ORR (CR, PR) hatten 142 Patienten (88 %) mit BV+CHP, mit CHOP 109 (71 %); RR: 1,251 [95 %-KI: 1,12; 1,40],  $p<0,0001$ .
- 37 Patienten der BV+CHP-Gruppe konnten einer potentiell kurativen ASCT zugeführt werden (CHOP: 20 Patienten; RR: 1,78 [95 %-KI: 1,08; 2,93],  $p=0,02001$ ).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Ergebnisse der Rezidivendpunkte unterschieden sich nicht. Die HR für die Zeit bis zum Rezidiv betrug 0,77 [95 %-KI: 0,43; 1,38],  $p=0,3712$ , für das RFS betrug die HR 0,91 (95 %-KI: 0,52; 1,59),  $p=0,7320$ . Der Datenschnitt vom 25.09.2019 (Analyse gemäß Investigator) zeigte ein ähnliches Bild.
- BV+CHP senkte das EFS-Risiko. Ein EFS-Ereignis (Scheitern des Heilungsversuchs, operationalisiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Progression, zum Behandlungsende ohne Erreichen einer CR, zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende oder bis zum Tod jeder Ursache) hatten mit BV+CHP 75 Patienten (46 %), mit CHOP 95 (62 %); HR: 0,58 [95 %-KI: 0,42; 0,79],  $p=0,0018$  (Median: 48,2 vs. 9,76 Monate). Der zusätzliche, nicht präspezifizierte Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von BV+CHP.
- BV+CHP verbesserte die Rate der nachhaltigen CR (CR zu Behandlungsende und kein Rezidiv bis zum Beobachtungsende); RR: 1,435 [95 %-KI: 1,13; 1,82],  $p=0,0022$ . Der zusätzliche, nicht präspezifizierte Datenschnitt vom 25.09.2019 bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von BV+CHP. Da die Mehrheit der Patienten keiner ASCT zugeführt werden kann, ist eine nachhaltige CR ein wichtiges Therapieziel.
- Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden für die Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik sowie für die Zeit bis zur Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) beobachtet.
- Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen zeigten einen Nachteil von BV-CHP bei der Skala Diarrhö (HR: 1,41 [95 %-KI: 1,01; 1,97],  $p=0,0372$  und einen Vorteil bei der Skala finanzielle Schwierigkeiten (HR: 0,66 [95 %-KI: 0,45; 0,98],  $p=0,0347$ ).
- Die MMRM-Analyse des FACT/GOG-NTX zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede der patientenberichteten Neurotoxizität mit BV+CHP vs. CHOP (MWD: -0,89 [95 %-KI: -1,96; 0,18],  $p=0,1021$ ).

**Lebensqualität**

- Die Responderanalysen der EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen ergaben keine signifikanten Unterschiede.

**Nebenwirkungen**

- Die Gesamtraten von UE, SUE, schweren UE und Abbrüchen wegen UE unterschieden sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht.
- Bei den UE von speziellem Interesse (Neutropenie, Neutropenie CTCAE Grad  $\geq 3$ , Neutropenie CTCAE Grad  $\geq 3$  assoziiert mit Infektionen, periphere Neuropathie (SMQ), infusionsassoziierte Reaktionen) gab es keine signifikanten Unterschiede.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei den UE aller Schweregrade nach SOC und PT gab es Vorteile und Nachteile für BV+CHP; bei den SUE und schweren UE nach SOC und PT nur Vorteile.
- Die SUE nach SOC und PT zeigten signifikante Vorteile für BV+ CHP für die SOC Neubildungen, RR: 0,147 [95 %-KI: 0,03; 0,63], p=0,0024) und die PT anaplastische großzellige Lymphome, RR: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0005).
- Bei schweren UE nach SOC zeigten sich signifikante Vorteile für die SOC Neubildungen, RR: 0,119 [95 %-KI: 0,03; 0,49], p=0,0004) und die PT anaplastische großzellige Lymphome, RR: 0,000 [95 %-KI: -; -], p=0,0002).

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Bislang unbehandeltes sALCL	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+CHP wird unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise auf Grundlage der doppelblinden Phase-III-Parallelgruppenstudie ECHELON-2 bestimmt. ECHELON-2 erfüllt die höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin und entspricht der Evidenzstufe Ib, so dass die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise mit „Hinweis“ eingestuft werden kann. Die ausschließliche Betrachtung der zulassungskonformen ECHELON-2-Teilpopulation der sALCL-Patienten geht mit keiner relevanten Einschränkung der Aussagekraft einher. Der Vergleich erfolgte gegenüber CHOP,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer etablierten sALCL-Standardbehandlung. Die Ergebnisse lassen sich ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von BV+CHP versus CHOP

Endpunkt	BV+CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen (Ausmaß) Aussagekraft: Hinweis
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b> DS 15.08.2018 DS 25.09.2019	HR: 0,54 [0,34; 0,87], p=0,0096 HR: 0,63 [0,40; 0,99], p=0,0433	<b>Beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b> DS 15.08.2018 (IRF) DS 25.09.2019 (INV)	HR: 0,58 [0,41; 0,82], p=0,0018 HR: 0,54 [0,38; 0,77], p=0,0005	<b>Beträchtlich</b>
Ansprechen <b>Vollständige Remission (CR)</b> <b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b> Dauer des Ansprechens (DOR)	RR: 1,356 [1,14; 1,61], p=0,0004 RR: 1,251 [1,12; 1,40], p<0,0001 HR: 0,71; [0,47; 1,07], p=0,1038	<b>Beträchtlich</b> <b>Beträchtlich</b> nicht belegt
<b>ASCT</b>	RR: 1,78 [1,08; 2,93], p=0,02001	<b>Beträchtlich</b>
Rezidive Zeit bis zum Rezidiv DS 15.08.2018 (IRF) DS 25.09.2019 (INV) Rezidivfreies Überleben (RFS) DS 15.08.2018 (IRF) DS 25.09.2019 (INV)	HR: 0,77 [0,43; 1,38], p=0,3712 HR: 0,85 [0,49; 1,49], p=0,5763 HR: 0,91 [0,52; 1,59], p=0,7320 HR: 0,84 [0,49; 1,43], p=0,5201	nicht belegt nicht belegt
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b> DS 15.08.2018 (IRF) DS 25.09.2019 (INV)	HR: 0,58 [0,42; 0,79], p=0,0004 HR: 0,59 [0,43; 0,81], p=0,0010	<b>Beträchtlich</b>
<b>Nachhaltige CR</b> DS 15.08.2018 (IRF) DS 15.08.2018 (INV) DS 25.09.2019 (INV)	RR: 1,435 [1,13; 1,82], p=0,0022 RR: 1,390 [1,11; 1,74], p=0,0030 RR: 1,411 [1,13; 1,77], p=0,0020	<b>Beträchtlich</b>
Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik	HR: 0,89 [0,55; 1,44], p=0,5860	nicht belegt
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30), Verbesserung	Keine signifikanten Unterschiede	nicht belegt
Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) Verschlechterung <b>Diarrhö</b> <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b> Alle anderen Symptomskalen	HR: 1,41 [1,01; 1,97], p=0,0372 HR: 0,66 [0,45; 0,98], p=0,0347 Keine signifikanten Unterschiede	<b>Geringfügiger Nachteil</b> <b>Vorteil</b> nicht belegt
EQ-5D VAS Verbesserung	HR: 1,06 [0,79; 1,42], p=0,6888	nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	BV+CHP vs. CHOP Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen (Ausmaß) Aussagekraft: Hinweis
EQ-5D VAS Verschlechterung	HR: 1,05 [0,74; 1,51], p=0,7677	nicht belegt
FACT/GOG-NTX, MMRM, bis EoT	MWD: -0,89 [-1,96; 0,18], p=0,1021	nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30, Lebensqualitäts-/ Funktionsskalen, Verbesserung, Verschlechterung	Keine signifikanten Unterschiede	nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE	RR: 1,019 [0,99; 1,05], p=0,1811	nicht belegt
SUE	RR: 0,865 [0,65; 1,15], p=0,3206	
Schwere UE (≥Grad 3)	RR: 0,925 [0,78; 1,10], p=0,3832	
Abbruch wegen UE	RR: 0,397 [0,15; 1,05], p=0,0500	
UE (SOC, PT) <b>PT Diarrhö</b> <b>PT Arthralgie</b> <b>PT Extremitätenschmerz</b> <b>SOC Untersuchungen</b> <b>PT Gewichtsabnahme</b> <b>SOC Neubildungen</b> <b>PT Anaplastische großzellige Lymphome</b>	<b>RR: 1,534 [1,07; 2,20], p=0,0195</b> <b>RR: 2,716 [1,01; 7,28], p=0,0381</b> <b>RR: 5,756 [1,32; 25,15], p=0,0078</b> <b>RR: 2,414 [1,35; 4,32], p=0,0018</b> <b>RR: 2,262 [1,01; 5,08], p=0,0394</b> <b>RR: 0,112 [0,03; 0,46], p=0,0002</b> <b>RR: 0,000 [-; -], p=0,0002</b>	nicht belegt
SUE (SOC, PT) <b>SOC Neubildungen</b> <b>PT Anaplastische großzellige Lymphome</b>	<b>RR: 0,147 [0,03; 0,63], p=0,0024</b> <b>RR: 0,000 [-; -], p=0,0005</b>	<b>Vorteil (nicht berücksichtigt)</b>
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <b>SOC Neubildungen</b> <b>PT Anaplastische großzellige Lymphome</b>	<b>RR: 0,119 [0,03; 0,49], p=0,0004</b> <b>RR: 0,000 [-; -], p=0,0002</b>	<b>Vorteil (nicht berücksichtigt)</b>
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	Keine signifikanten Unterschiede	nicht belegt

**Mortalität**

- Die präsentierten Analysen der Studie ECHELON-2 belegen die deutlichen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens durch BV+CHP gegenüber CHOP aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten, statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos von Patienten mit sALCL zu beiden Datenschnitten. Daraus ergibt sich gemäß der AM-NutzenV **ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.**

## Morbidität

- BV+CHP verbesserte das PFS zu beiden Datenschnitten statistisch signifikant. Diese spürbare Linderung der Erkrankung ergibt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Sowohl vollständige Remissionen (CR) als auch Gesamtansprechen (ORR) waren mit BV+CHP signifikant häufiger als mit CHOP. Als Konsequenz konnten mehr BV+CHP-Patienten eine potentiell kurative ASCT erhalten. Das entspricht einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für die Endpunkte Ansprechen und ASCT ergibt sich jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Zeit bis zum Rezidiv und rezidivfreies Überleben unterscheiden sich nicht statistisch signifikant. Für Rezidive ist damit ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Wegen der unterschiedlichen Zahl der in die Rezidivanalysen eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen liegt bei diesen Endpunkten jedoch eine starke Verzerrung zuungunsten von BV+CHP vor.
- Das EFS, d.h. die Zeit ab Randomisierung bis zu Progression, Nicht-Erreichen einer CR bei Behandlungsende, Rezidiv oder Tod, war mit BV+CHP zu beiden Datenschnitten statistisch signifikant besser. Das entspricht einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und damit einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Signifikant mehr BV+CHP-Patienten erreichten eine nachhaltige CR (CR zu EoT, ohne Rezidiv bis Beobachtungsende). Dieses für die Patienten bedeutsame Therapieziel geht für die Patienten mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung einher und bedeutet einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Krankheitssymptome wurden mit den EORTC QLQ-C30-Symptomskalen erfasst. In Bezug auf die Zeit bis zur Verbesserung zeigten sich keine Unterschiede, bei der Zeit bis zur Verschlechterung gab es einen Nachteil von BV+CHP für Diarrhö und einen Vorteil für finanzielle Schwierigkeiten. In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Die patientenberichtete Neurotoxizität (FACT/GOG-NTX-Skala) unterscheidet sich nicht. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.
- Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

## Lebensqualität

- In beiden Behandlungsgruppen hatten vergleichbar viele Patienten Verbesserungen und/oder Verschlechterungen der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitäts-/Funktionsskalen. Die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung um 10 Punkte unterschied sich ebenso wenig. Ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist **nicht belegt**.

## Nebenwirkungen

### *Gesamtraten unerwünschter Ereignisse*

- Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE, SUE, schwere UE, Abbrüche wegen UE) waren vergleichbar.
- Bei den UE/schweren UE/SUE jeweils nach SOC und PT ergaben sich Vorteile und, nur bei Betrachtung aller Schweregrade, auch Nachteile für BV+CHP.
- Die UE von besonderem Interesse zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.
- Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### Schlussfolgerungen

Dem **beträchtlichen Zusatznutzen** von BV+CHP bei den Wirksamkeitsendpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen, Rate der Stammzelltransplantationen, ereignisfreies Überleben (EFS) und nachhaltige CR stehen keine klinisch relevanten, mehr als geringfügigen Nachteile bei anderen Endpunkten gegenüber (Tabelle 1-8). In der Gesamtabwägung ergibt sich für BV+CHP im Anwendungsgebiet „in Kombination mit CHP bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 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)*

Das sALCL zählt zu den PTCL, einer heterogenen Gruppe seltener, durch Transformation reifer, peripherer T-Lymphozyten verursachter Krankheitsbilder, die sich meist durch einen klinisch aggressiven Verlauf und eine schlechte Prognose auszeichnen. Am häufigsten ist der nodale Subtyp, zu dem auch das sALCL zählt. Weltweit werden zwischen 5 % und 20 % aller NHL den PTCL zugerechnet. In Europa entfallen etwa 16 % der PTCL auf das sALCL.

Das sALCL wird entsprechend der ALK-Expression in zwei Subtypen, das ALK+ sALCL und das ALK- sALCL, unterteilt. Das ALK+ sALCL hat eine etwas bessere Prognose als das ALK- sALCL. Charakteristisch für alle sALCL ist die CD30-Expression. Typische Symptome sind Fieber, Hautausschläge, Pruritus, Arthralgie sowie Lymphknoten- und Skelettschmerzen. Extranodale Lokalisationen betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt, das Lungenparenchym, das Achsen skelett, die Haut und die Leber. Die Mehrheit der Patienten wird im fortgeschrittenen Stadium mit mittlerem oder hohem prognostischem Index (IPI-Score) diagnostiziert.

ALK+ sALCL-Patienten mit IPI-Score < 2 haben eine 5-Jahresüberlebensrate von etwa 90 %. Mit steigendem IPI-Score nimmt das Überleben deutlich ab. Von den Patienten mit ALK- sALCL leben nach 5 Jahren noch etwa 30-49 %. Der IPI-Score eignet sich als prognostischer Indikator.

sALCL-Patienten erhalten bisher häufig CHOP als Erstlinientherapie, teilweise auch das toxischere CHOEP. Bei geeigneten Patienten mit kompletter Remission erfolgt anschließend eine ASCT, die den Patienten eine Heilung ermöglicht. Aufgrund des oft fortgeschrittenen Alters und zahlreicher Komorbiditäten kommt eine Stammzelltransplantation jedoch für viele Patienten nicht in Betracht.

*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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Behandlungsergebnisse des sALCL mit den bisher üblichen anthrazyklinbasierten Kombinationen (CHOP, CHOEP) sind unbefriedigend. Niedrige 5-Jahres-Überlebensraten, rasche Progressionen/Rezidive, häufiges unzureichendes Ansprechen und wenige nachhaltige Remissionen zeigen wie groß der therapeutische Bedarf für neue evidenzbasierte sALCL-Therapien ist. Bei den meisten Patienten verläuft die Krankheit ohne realistische Heilungsoption chronisch progredient.

Die bisherigen Behandlungsoptionen können diese ungünstigen Verläufe nur wenig beeinflussen und kaum stoppen. Eine konsolidierende ASCT bietet für geeignete Patienten eine Heilungsoption. Mit CHOP oder CHOEP gelingt es aber bei vielen Patienten nicht, die dafür notwendige Voraussetzung zu erzielen, eine vollständige Remission.

BV+CHP ist in der Lage diesen therapeutischen Bedarf deutlich besser als bisherige Therapien zu erfüllen:

- BV+CHP verlängert PFS und Gesamtüberleben statistisch signifikant.
- BV+CHP ist mit einer statistisch signifikant höheren vollständigen Remissionsrate assoziiert.
- Aufgrund der höheren Rate vollständiger Remissionen können bei Behandlung mit BV+CHP mehr Patienten eine potentiell kurative ASCT erhalten.
- BV+CHP verbessert das EFS.
- BV+CHP steigert die Rate nachhaltiger und anhaltender Remissionen.
- Mit BV+CHP steht für sALCL-Patienten erstmals eine Therapieoption mit hochwertiger Evidenz zur Verfügung.
- BV+CHP ist mit einer höheren Wirksamkeit bei mit bisherigen Therapien (CHOP) vergleichbarem Sicherheitsprofil und ohne zusätzliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität assoziiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Bislang unbehandeltes sALCL	125 - 127

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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			
F	Bislang unbehandeltes sALCL	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)	Beträchtlich	125 - 127

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
F	Bislang unbehandeltes sALCL	68.894,04 € - 91.858,72 € (6-8 Zyklen)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend (Orphan Drug)				
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.

Dosierung und Behandlungsdauer:

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL in Kombination mit einer Chemotherapie (Cyclophosphamid [C], Doxorubicin [H] und Prednison [P]; [CHP]) beträgt 1,8 mg/kg und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für 6 bis 8 Zyklen verabreicht. Bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen

Gegenanzeigen: Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität. Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

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

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 Stand der medizinischen Erkenntnisse 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.