

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-
RL):**

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

**Brentuximab Vedotin (neues
Anwendungsgebiet: systemisches
anaplastisches großzelliges Lymphom)**

Vom 3. Dezember 2020

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

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

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 3. Dezember 2020
 In Kraft getreten am: 3. Dezember 2020
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.12.2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brentuximab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie ECHELON-2:

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

Mortalität

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

Morbidität

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

(Fortsetzung)

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.08.2018)

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

(Fortsetzung)

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

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

ca. 125–127 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2020):

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II. Inkrafttreten

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

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

Berlin, den 3. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben