



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Brentuximab Vedotin

Vom 5. Juli 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen.....	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Nutzenbewertung.....	33
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	33
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.1.4 Therapiekosten	34
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	35
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1 Stellungnahme: Takeda GmbH	43
5.2 Stellungnahme: Kyowa Kirin GmbH.....	137
5.3 Stellungnahme: DDG+ADO.....	154

5.4	Stellungnahme: medac GmbH.....	174
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 178	
5.6	Stellungnahme: 4SC AG	190
5.7	Stellungnahme: DGHO	197
D.	Anlagen	232
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	232

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Am 15. Dezember 2017 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Januar 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der VerFO des G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet

„zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).“

eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Bewertung von Therapiekosten und Patientenzahlen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

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

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

1.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie C25001 (ALCANZA) vor. Als supportive Evidenz wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die zwei offenen, einarmigen und monozentrischen Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST002 angeführt. Insbesondere aufgrund von Unterschieden zwischen der Zulassungs- und den 35-IST-001/2-Studienpopulationen sowie der unvollständigen Charakterisierung der 35-IST-001/2 Studienpopulationen und der Ergebnisse, wurden die Studien 35-IST001/2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch der pharmazeutische Unternehmer erachtet die Studien nicht als bewertungsrelevant.

In die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden ALCANZA-Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) eingeschlossen, welche eine histologisch bestätigte CD30-positive Erkrankung aufwiesen. Für den Studieneinschluss war ein Minimum von 10 % CD30-exprimierender Tumorzellen in wenigstens einer Biopsie-Probe erforderlich. Hinsichtlich notwendiger Vortherapien mussten Patienten mit MF mindestens eine systemische Vortherapie und Patienten mit pcALCL mindestens eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie für ihre Erkrankung erhalten haben.

Die Studienteilnehmer (131 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (66 Patienten) oder dem Kontrollarm (65 Patienten) zugeordnet. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes und bestand aus Bexaroten oder Methotrexat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Subtyp des kutanen T-Zell-Lymphoms (MF vs. pcALCL).

In der ALCANZA-Studie wurden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zum Tumoransprechen, das progressionsfreie Überleben, die Krankheitssymptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Laut Studienprotokoll konnte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin für maximal 16 Zyklen (48 Wochen) und im Kontrollarm für 48 Wochen erfolgen. Die mittleren Behandlungszeiten unterschieden sich deutlich zwischen den Studienarmen und waren im Brentuximab Vedotin-Arm (229,1 Tage bzw. 10,3 Zyklen) wesentlich länger als im Kontrollarm (Bexaroten: 140,0 Tage bzw. 6,8 Zyklen; Methotrexat: 98,6 Tage bzw. 4,8 Zyklen). Die Krankheitsprogression war mit 62 % der häufigste Grund für einen Studienabbruch bzw. die Beendigung der Einnahme der Studienmedikation im Kontrollarm (Brentuximab Vedotin: 20 %). Im Anschluss an die Studienmedikation erhielten 62 % der Patienten des Kontrollarms eine nachfolgende Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Die Nutzenbewertung basiert auf dem finalen Datenschnitt vom 31. März 2016.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit CD30-positivem kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ALCANZA als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts in keinem Studienarm erreicht. Insgesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrollbehandlung mit Methotrexat oder Bexaroten ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)

Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.

Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.

Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.

Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diente der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).

Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).

Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten, innere Organe und Blut“ erfolgte in den Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.

Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.

Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.

Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².

Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.

Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29

Die Hautsymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit der Symptomdomäne des Skindex-29-Fragebogens erfasst. Der Skindex-29 wurde zu Beginn jeder Studienvisite, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach dem Behandlungsende eingesetzt.

Es liegen Auswertungen zu der maximalen Veränderung der kutanen Symptomatik zwischen Baseline und während der Behandlungsphase (inkl. Behandlungsende) vor. Diese zeigen sowohl für die maximale Verbesserung (maximale Reduktion) als auch für die maximale Verschlechterung (maximaler Anstieg) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die statistisch signifikante maximale Verbesserung der kutanen Symptomatik unter Brentuximab Vedotin ist nach Hedges'g klinisch relevant (-0,85; 95 %-KI [-1,23; -0,46]).

Hinsichtlich der vorgelegten Ergebnisse zu der maximalen Verbesserung bzw. maximalen Verschlechterung der kutanen Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass sich die Behandlungszeiten zwischen beiden Studienarmen stark unterscheiden. Diese waren im Brentuximab Vedotin-Arm deutlich länger als im Kontrollarm.

² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.

Die Erhebung der kutanen Symptomatik für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm erfolgte daher deutlich häufiger als im Kontrollarm. Aus diesem Grund liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor. Daneben stellen die vorgelegten Auswertungen eine Momentaufnahme des Zustands des Patienten zu einem unbekanntem Zeitpunkt während der Behandlungsphase (bzw. ggf. zum Behandlungsende) dar. Die Ergebnisse sind daher als hoch verzerrt anzusehen. Zeit-adjustierte Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Insgesamt schränken die genannten methodischen Limitationen die Aussagekraft der Auswertung zur Hautsymptomatik auf Basis der Symptomdomäne des Skindex-29 derart stark ein, dass der Vorteil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der Verbesserungen der Krankheitssymptomatik großen Unsicherheiten unterliegt.

Kutane Symptomatik – maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche

Im Rahmen der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zur Einschätzung der kutanen Krankheitslast vorgelegt. Diese basieren auf den ungewichteten relativen Anteilen der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche. Bei den Hautveränderungen wurde hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Erfassung erfolgte vom Studienarzt zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9 und 12 sowie zum Behandlungsende. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderungen während der Behandlungsphase, jeweils differenziert nach der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor). Hinsichtlich der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik liegt für Brentuximab Vedotin bei den Tumoren ein statistisch signifikanter und nach Hedges'g ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (0,59; 95 %-KI [0,23; 0,96]). In Bezug auf die maximale Verschlechterung zeigen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Tumoren und Plaques. Eine klinische Relevanz entsprechend Hedges'g zeigt sich nur bei Tumoren (0,59; 95 %-KI [-0,96; -0,22]). Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor.

Zusammenfassend zeigen die Auswertungen der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche einen Vorteil für Brentuximab Vedotin aufgrund von klinisch relevanten maximalen Hautveränderungen von Tumoren.

Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores

Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT Einschränkungen. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: -11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges'g nicht als klinisch Relevant einzuschätzen.

Kutane Symptomatik – Komplettremission

Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.

Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).

Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0 bzw. 6,7 %).

Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Der Gesundheitszustand wurde u.a. zu Baseline, zum Beginn jeder Studienvisite und zum Behandlungsende erhoben.

Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Mittelwertdifferenzen bei den Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungsende zwischen Behandlungsarmen.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung wurde zu Baseline und zu dem Beginn jeder Studienvisite erhoben. Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten, die stationär behandelt wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-G, Skindex-29

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des FACT-G und Skindex-29 Fragebogens erfolgte zu Baseline, zum Beginn jeder Studienvisite und zum Behandlungsende.

Für den FACT-G legte der pharmazeutische Unternehmer u.a. Responderanalysen vor. Es wurden jene Patienten als Responder gewertet, welche während der Behandlungszeit eine Verbesserung gegenüber Baseline um die entsprechende Responderchwelle zeigten. Weder für den Gesamtscore (Responderchwelle = 4) noch für die Subskalen (Responderchwelle = 2) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Skindex-29 liegen für den Gesamtscore und die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ sowohl Auswertungen zur maximalen Veränderung des Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit als auch zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten vor.

Die Auswertungen zur maximalen Veränderung des Skindex-29 Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zeigt statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin in der maximalen Reduktion des Scores für den Gesamtscore und Domänen „Emotion“ und „Funktion“, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht. Für den Gesamtscore (Hedges´g: -0,76; 95 %-KI [-1,14; -0,39]) und die Domäne „Emotion“ (Hedges´g: -0,79; 95 %-KI [-1,16; -0,42]) ist die Verbesserung auch nach Hedges´g relevant. Hinsichtlich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (maximaler Anstieg des Scores) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die in der Kategorie Morbidität genannten Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomdomäne des Skindex-29 treffen gleichermaßen auf die Ergebnisse des Skindex-29 zur maximalen Veränderung der Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zu. Die Ergebnisse der maximalen Veränderung des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden daher als hoch verzerrt und mit geringer Aussagsicherheit bewertet.

Gegenüber diesen Einschränkungen ist für die Ergebnisse des Skindex-29 zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten festzustellen, dass die Zeitpunkte der Datenerhebung bekannt sind. Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es liegen zu den jeweiligen Zeitpunkten (Zyklus 2, Behandlungsende) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großen Unsicherheiten behaftet. Positive Effekte zeigen sich für Brentuximab Vedotin auf Basis des Skindex-29 nur in einer der beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungsstrategien. Auch spiegeln sich diese positiven Effekte nicht in den Ergebnissen zum FACT-G wieder. Die Ergebnisse unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Die genannten Limitationen schränken die Aussagekraft der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stark ein.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die durchschnittlichen Behandlungszeiten zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm unterschieden sich deutlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Effektschätzer berücksichtigten die unterschiedlichen Therapiedauern nicht adäquat, weshalb diese für die Beurteilung der Nebenwirkungen nicht herangezogen wurden.

Im Rahmen der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen der UE in Form von Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen vor. Diese zeigen für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm.

Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus auch Überlebenszeitanalysen für ausgewählte UE von besonderem Interesse vorgelegt. Für die Endpunkte Neutropenien und schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile der Therapie mit Brentuximab Vedotin ergeben sich für das Auftreten peripherer Neuropathien (HR 12,19; 95 %-KI [4,37; 33,95]; $p < 0,001$), welche sich im Brentuximab Vedotin-Arm bei 67 % der Patienten und im Kontrollarm bei 7 % der Patienten ereigneten. Periphere Neuropathien des CTCAE-Schweregrades ≥ 3 traten bei 9 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und bei keinem Patienten im Kontrollarm auf. Bei 50 % der Patienten, die unter Brentuximab Vedotin eine periphere Neuropathie entwickelten, blieb diese auch bis zum

Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachbeobachtung bestehen. Typische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur für den Interventionsarm berichtet.

Insgesamt zeigen sich bei den Gesamtraten für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm keine Nachteile bei den Nebenwirkungen. Bei den spezifischen UE liegt jedoch ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der hier sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der zugrundeliegenden Studie ALCANZA wurde Brentuximab Vedotin mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Bexaroten oder Methotrexat, verglichen.

Das Gesamtüberleben wurde lediglich als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Es zeigt sich kein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag in beiden Studienarmen für weniger als 25 % der Patienten ein Ereignis vor, sodass die mediane Überlebenszeit in keinem Studienarm erreicht war.

In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.

Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.

In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.

In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.

Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.

In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

Für die Untergrenze der Patientenzahlen legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Untergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Dieser Wert ist aufgrund von nicht nachvollziehbaren Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet und stellt insgesamt tendenziell eine Unterschätzung dar.

Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen herangezogen. Die Obergrenze der Patientenzahlen ist aufgrund von methodischer Schwächen und getroffenen Annahmen in der Herleitung mit Unsicherheit behaftet. Inwiefern sich die daraus ergebenden gegenläufigen Abweichungen gegenseitig aufwiegen, ist auf der Grundlage der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewertbar. Insgesamt stellen die Angaben eine Annäherung an die Obergrenze dar.

2.2 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: 21. Juni 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	1 x alle 3 Wochen	bis zu 16	1	bis zu 16

Verbrauch:

Die Dosierung von ADCETRIS erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts in mg pro kg Körpergewicht. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg) ³.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Dosis pro Anwendung ⁴	Jahresdurchschnittsverbrauch (DFL)
Brentuximab Vedotin	50	1 DFL	137,34 mg	48

DFL: Durchstechflasche

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Brentuximab Vedotin	3.856,99 €	1,77 €	217,00 €	3.638,22 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2018

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 5.11.2014. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

⁴ Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 1,8 mg/kg Körpergewicht.

Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 10. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juni 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Mai 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. Mai 2018 5. Juni 2018 19. Juni 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 5. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 5. Juli 2018
In Kraft getreten am: 5. Juli 2018
BAnz AT 19.09.2018 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Dezember 2017):

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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. Halbs. 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) 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie C25001 (ALCANZA)¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe^a Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe^a Methotrexat / Bexaroten ^b N = 64	Intervention vs. Kontrolle
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			
	n. b. [30,4; n. b.] 15 (23)	n. b. [n. b.; n. b.] 14 (22)	0,89 ^c [0,43; 1,84] 0,74 ^d
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^e			
	16,7 [14,9; 22,8] 36 (56,3)	3,5 [2,4; 4,6] 50 (78,1)	0,27 [0,17; 0,43] < 0,001 13,2 Monate
	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Risikodifferenz (%) [95 %-KI] p-Wert
Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)			
	36 (56,3)	8 (12,5)	43,8 [29,1; 58,4] < 0,001 ^f
Hospitalisierung			
Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung	19 (30)	28 (44)	<i>Risk Ratio</i> : 0,68 [0,42; 1,08] 0,142

(Fortsetzung)

¹ Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Nutzenbewertung des G-BA vom 16. April 2018

	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] <i>Hedges`g</i> [95 %-KI]
Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29 ^g			
Baseline ⁿ	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)	-
Maximale Reduktion	58 (91) -27,96 (26,88)	54 (84) -8,62 (17,01)	-19,34 ⁱ [-27,61; -10,07] -0,85 [-1,23; -0,46]
Maximaler Anstieg ^j	58 (91) 1,83 (19,22)	54 (84) 7,42 (16,30)	-5,5 ⁱ [-12,0; -1,0] -0,30 [-0,67; 0,06]
	<i>Patienten n</i> MW (SD)	<i>Patienten n</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] <i>Hedges`g</i> [95 %-KI]
Kutane Symptomatik – Maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche ⁱ			
Patch			
Baseline (% BSA) ^k	61 13,8 (23,7)	59 15,6 (19,8)	-
Maximale Verbesserung (% BSA) ^k	61 7,8 (1,2)	59 7,1 (1,2)	0,66 ⁱ [-2,65; 3,98] 0,07 [-0,29; 0,43]
Maximale Verschlechterung (% BSA) ^k	61 3,5 (1,5)	59 4,0 (1,5)	-0,48 ⁱ [-4,66; 3,69] -0,04 [-0,4; 0,32]
Plaque			
Baseline (% BSA) ^k	61 9,2 (11,7)	60 13,5 (16,3)	-
Maximale Verbesserung (% BSA) ^k	61 6,9 (1,3)	60 4,7 (1,3)	2,2 ⁱ [-1,5; 5,8] 0,21 [-0,15; 0,57]
Maximale Verschlechterung (% BSA) ^k	61 -0,1 (1,5)	60 4,6 (1,6)	-4,8 ⁱ [-9,1; -0,4] -0,39 [-0,75; -0,03]
Tumor			
Baseline (% BSA) ^k	61 1,6 (2,3)	58 1,9 (3,6)	-

(Fortsetzung)

Maximale Verbesserung (% BSA) ^k	61 1,4 (0,2)	58 0,4 (0,2)	1,0 ⁱ [0,4; 1,6] 0,59 [0,23; 0,96]
Maximale Verschlechterung (% BSA) ^k	61 -0,2 (0,4)	58 1,4 (0,4)	-1,6 ⁱ [-2,6; -0,6] -0,59 [-0,96; -0,22]
Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Total-Scores ^{m, n}			
Baseline	61 38,3 (32,4)	60 49,8 (42,2)	-
Maximale Reduktion	61 25,76 (3,1) ^o	60 13,98 (3,12) ^o	11,77 ⁱ [3,02; 20,53] p-Wert: < 0,01 0,48 [0,12; 0,84]
Maximaler Anstieg	61 0 (3,15) ^o	60 11,93 (3,18) ^o	-11,92 ⁱ [-20,83; -3,01] p-Wert: < 0,01 -0,48 [-0,84; -0,12]
	ITT-Population (N) <i>Komplettremission der Haut, Patienten n (%)</i>	ITT-Population (N) <i>Komplettremission der Haut, Patienten n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Kutane Symptomatik – Komplettremission (mSWAT) ^j			
Gesamtpopulation	64 17 (26,6)	64 1 (1,6)	17 [2,33; 124] < 0,001 ^p
MF	48 8 (16,7)	49 0	n. b. ^q
pcALCL	16 9 (56,3)	15 1 (6,7)	8,44 [1,21; 58,8] 0,004 ^{p, r}
	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
Baseline ^h	62 (97) 60,6 (20,26)	57 (89) 61,7 (23,61)	-
Behandlungsende	47 (73) 63,2 (25,05)	39 (61) 61,3 (22,08)	-
Veränderung zwischen Baseline und Behandlungsende	46 (72) 0,8 (25,72)	35 (55) -2,0 (26,25)	2,8 [-8,79; 14,39] 0,63

(Fortsetzung)

	<i>Patienten n (%)</i>	<i>Patienten n (%)</i>	Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität (FACT-G)			
Gesamtscore (MID = 4)	36 (56)	32 (50)	1,13 [0,81; 1,56] 0,48
Subskalen (MID = 2)			
Körperliches Wohlbefinden	40 (63)	36 (56)	1,11 [0,83; 1,48] 0,47
Soziales Wohlbefinden/ Verhältnis zu Familie/ Freunden	30 (47)	29 (45)	1,03 [0,71; 1,51] 0,86
Seelisches Wohlbefinden	28 (44)	25 (39)	1,12 [0,74; 1,69] 0,59
Funktionsfähigkeit	37 (58)	30 (47)	1,23 [0,88; 1,72] 0,22
	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	<i>Patienten n (%)</i> MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] <i>Hedges`g</i> [95 %-KI]
Lebensqualität (Skindex-29)			
Gesamtscore			
Baseline ^h	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-
Zyklus 2	57 (89) 43,31 (22,51)	49 (75) 45,15 (23,53)	-1,84 ^s [-10,67; 6,68]
Behandlungsende	46 (72) 33,83 (23,38)	41 (64) 40,80 (26,14)	-6,97 ^s [-17,44; 3,44]
Domäne „Emotion“			
Baseline ^h	62 (97) 49,47 (22,37)	59 (92) 45,76 (22,87)	-
Zyklus 2	58 (91) 41,63 (23,90)	49 (77) 44,38 (26,08)	-2,75 ^s [-12,39; 6,39]
Behandlungsende	46 (72) 32,62 (23,33)	41 (64) 38,92 (28,10)	-6,30 ^s [-16,88; 4,88]
Domäne „Funktion“			
Baseline ^h	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)	-

(Fortsetzung)

Zyklus 2	57 (89) 38,67 (25,03)	49 (75) 37,82 (26,55)	0,85 ^s [-8,84; 10,84]
Behandlungsende	46 (72) 29,68 (25,47)	41 (64) 33,16 (29,96)	-3,48 ^s [-15,5; 7,5]
Lebensqualität (Skindex-29) ^j			
Gesamtscore			
Baseline ^h	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-
Maximale Reduktion	58 (91) -22,09 (22,55)	54 (84) -7,02 (14,61)	-14,9 [-21,7; -8,1] -0,76 [-1,14; -0,39]
Maximaler Anstieg	58 (91) -0,54 (13,04)	54 (84) 4,52 (14,61)	-4,9 [-10,1; 0,2] -0,35 [-0,72; 0,01]
Domäne „Emotion“			
Baseline ^h	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)	-
Maximale Reduktion	59 (92) -23,13 (21,87)	56 (88) -7,73 (15,34)	-14,8 [-21,5; -8,0] -0,79 [-1,16; -0,42]
Maximaler Anstieg	59 (92) -1,42 (12,58)	56 (88) 3,62 (14,98)	-4,6 [-9,7; 0,5] -0,35 [-0,71; 0,01]
Domäne „Funktion“			
Baseline ^h	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)	-
Maximale Reduktion	59 (92) -18,22 (23,03)	56 (88) -6,50 (17,25)	-11,5 [-18,6; -4,3] -0,56 [-0,92; -0,19]
Maximaler Anstieg	59 (92) 3,11 (12,74)	56 (88) 5,02 (17,16)	-1,7 [-7,2; 3,9] -0,12 [-0,48; 0,23]

(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^t Brentuximab Vedotin N = 66	Kontrollgruppe ^t Methotrexat / Bexaroten ^b N = 62	Intervention vs. Kontrolle
	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^u
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse (UE) ^j			
UE	63 (95)	56 (90)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	27 (41)	29 (47)	0,69 [0,40; 1,17] 0,16
Schwerwiegende UE (SUE)	19 (29)	18 (29)	0,74 [0,38; 1,43] 0,37
Therapieabbruch aufgrund von UE	16 (24)	5 (8)	1,9 [0,69; 5,41] 0,20
UE von besonderem Interesse ^j			
Periphere Neuropathie	44 (67)	4 (7)	12,19 [4,37; 33,95] < 0,001
Periphere Neuropathien (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (9)	0	n. b.
Neutropenie	6 (9)	4 (6)	1,17 [0,33; 4,23] 0,80
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (5)	2 (3)	1,13 [0,19; 6,89] 0,90
Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^t Brentuximab Vedotin N = 44	Kontrollgruppe ^t Methotrexat/ Bexaroten ^b N = 4	
	<i>Patienten n (%)</i>	<i>Patienten n (%)</i>	
Rückbildung und Verbesserung der als UE klassifizierten peripheren Neuropathien zur letzten verfügbaren Nachbeobachtung			
Mit kompletter Rückbildung ^v oder Verbesserung ^w	36 (82)	1 (25)	
Ohne Rückbildung oder Verbesserung	8 (18)	3 (75)	
Mit fortbestehen-der ^x peripherer Neuropathie zur letzten Nachbeob- achtung	22 (50)	3 (75)	
<p>a ITT-Population. Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierten Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.</p> <p>b Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes: Methotrexat oder Bexaroten</p> <p>c Das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet,</p>			

	in dem „Behandlung“ die unabhängige Variable darstellte und die Diagnose von MF und pcALCL als Stratifizierungsfaktor im Modell berücksichtigt wurde. Brentuximab Vedotin entsprach der Variable „Behandlung“, Methotrexat oder Bexaroten war der Komparator.
d	Der p-Wert wurde mittels Log-Lank-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL.
e	Daten aus: Dossier Brentuximab Vedotin Modul 4D
f	Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL.
g	Höhere Scores spiegeln eine stärkere Hautsymptomatik wider.
h	Definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.
i	Nicht-adjustierte Mittelwertdifferenz und 95 %-KI wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Nutzenbewertung berechnet.
j	Daten aus: Amendment zur Nutzenbewertung vom 1. Juni 2018
k	Ungewichteter Rohwert
l	Kleinste Quadrate-Mittelwerte
m	Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers
n	Summe der gewichteten Teilscores (4·Tumor BSA + 2·Plaques BSA + 1·Patch BSA)
o	Standardfehler
p	Der p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test berechnet.
q	Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert konnten nicht berechnet werden, da im Vergleichsarm keine Patienten eine Komplettremission der Haut während der Behandlungsphase aufwiesen.
r	Relatives Risiko und 95 %-KI sowie p-Wert wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers berechnet.
s	Eigene Berechnung
t	Sicherheitspopulation
u	Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.
v	Rückbildung ist definiert als Ereignisstatus „wiederhergestellt“ oder „mit Folgen wiederhergestellt“ zu Behandlungsende oder früher.
w	Rückbildung impliziert eine Verbesserung. Für Ereignisse, die sich nicht zurückgebildet haben, wurde Verbesserung definiert als: Zustand der peripheren Neuropathie, bei dem sich der maximale Schweregrad um mindestens einen Grad verbessert und seitdem nicht wieder verschlimmert hat.
x	Fortbestehende Neuropathie-Ereignisse waren definiert als: Ereignis, das sich nicht zurückgebildet hatte oder dessen Fortbestand unbekannt ist.
<p>Verwendete Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; MID: Minimal Important Difference; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

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

ca. 40 – 130

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: 21. Juni 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximab Vedotin	174.634,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	16	1.136 €

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juli 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 19. September 2018
BAnz AT 19.09.2018 B3
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brentuximab Vedotin
(neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom – CTCL)**

Vom 5. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Brentuximab Vedotin

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Dezember 2017):

ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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 G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie C25001 (ALCANZA)¹:

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^a Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe ^a Methotrexat/Bexaroten ^b N = 64	Intervention vs. Kontrolle
	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			
	n. b. [30,4; n. b.] 15 (23)	n. b. [n. b.; n. b.] 14 (22)	0,89 ^c [0,43; 1,84] 0,74 ^d
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e			
	16,7 [14,9; 22,8] 36 (56,3)	3,5 [2,4; 4,6] 50 (78,1)	0,27 [0,17; 0,43] < 0,001 13,2 Monate
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Risikodifferenz (%) [95 %-KI] p-Wert
Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)			
	36 (56,3)	8 (12,5)	43,8 [29,1; 58,4] < 0,001 ^f
Hospitalisierung			
Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung	19 (30)	28 (44)	Risk Ratio: 0,68 [0,42; 1,08] 0,142
	Patienten n (%) MW (SD)	Patienten n (%) MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] Hedges g [95 %-KI]
Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29^g			
Baseline ^h	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)	–
Maximale Reduktion	58 (91) –27,96 (26,88)	54 (84) –8,62 (17,01)	–19,34 ⁱ [–27,61; –10,07] –0,85 [–1,23; –0,46]
Maximaler Anstieg ^j	58 (91) 1,83 (19,22)	54 (84) 7,42 (16,30)	–5,5 ⁱ [–12,0; –1,0] –0,30 [–0,67; 0,06]
	Patienten n MW (SD)	Patienten n MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] Hedges g [95 %-KI]
Kutane Symptomatik – Maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche^j			
Patch			
Baseline (% BSA) ^k	61 13,8 (23,7)	59 15,6 (19,8)	–

¹ Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: Nutzenbewertung des G-BA vom 16. April 2018



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^a Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe ^a Methotrexat/Bexaroten ^b N = 64	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten n MW (SD)	Patienten n MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI]
Maximale Verbesserung (% BSA) ^k	61 7,8 (1,2)	59 7,1 (1,2)	0,66 ^l [-2,65; 3,98] 0,07 [-0,29; 0,43]
Maximale Verschlechterung (% BSA) ^k	61 3,5 (1,5)	59 4,0 (1,5)	-0,48 ^l [-4,66; 3,69] -0,04 [-0,4; 0,32]
Plaque			
Baseline (% BSA) ^k	61 9,2 (11,7)	60 13,5 (16,3)	-
Maximale Verbesserung (% BSA) ^k	61 6,9 (1,3)	60 4,7 (1,3)	2,2 ^l [-1,5; 5,8] 0,21 [-0,15; 0,57]
Maximale Verschlechterung (% BSA) ^k	61 -0,1 (1,5)	60 4,6 (1,6)	-4,8 ^l [-9,1; -0,4] -0,39 [-0,75; -0,03]
Tumor			
Baseline (% BSA) ^k	61 1,6 (2,3)	58 1,9 (3,6)	-
Maximale Verbesserung (% BSA) ^k	61 1,4 (0,2)	58 0,4 (0,2)	1,0 ^l [0,4; 1,6] 0,59 [0,23; 0,96]
Maximale Verschlechterung (% BSA) ^k	61 -0,2 (0,4)	58 1,4 (0,4)	-1,6 ^l [-2,6; -0,6] -0,59 [-0,96; -0,22]
Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Total-Scores^{m, n}			
Baseline	61 38,3 (32,4)	60 49,8 (42,2)	-
Maximale Reduktion	61 25,76 (3,1) ^o	60 13,98 (3,12) ^o	11,77 ^l [3,02; 20,53] p-Wert: < 0,01 0,48 [0,12; 0,84]
Maximaler Anstieg	61 0 (3,15) ^o	60 11,93 (3,18) ^o	-11,92 ^l [-20,83; -3,01] p-Wert: < 0,01 -0,48 [-0,84; -0,12]
	ITT-Population (N) Komplettremission der Haut, Patienten n (%)	ITT-Population (N) Komplettremission der Haut, Patienten n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Kutane Symptomatik – Komplettremission (mSWAT)^l			
Gesamtpopulation	64 17 (26,6)	64 1 (1,6)	17 [2,33; 124] < 0,001 ^p
MF	48 8 (16,7)	49 0	n. b. ^q



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^a Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe ^a Methotrexat/Bexaroten ^b N = 64	Intervention vs. Kontrolle
	ITT-Population (N) Komplettremission der Haut, Patienten n (%)	ITT-Population (N) Komplettremission der Haut, Patienten n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
pcALCL	16 9 (56,3)	15 1 (6,7)	8,44 [1,21; 58,8] 0,004 ^{p, r}
	Patienten n (%) MW (SD)	Patienten n (%) MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
Baseline ^h	62 (97) 60,6 (20,26)	57 (89) 61,7 (23,61)	-
Behandlungsende	47 (73) 63,2 (25,05)	39 (61) 61,3 (22,08)	-
Veränderung zwischen Baseline und Behandlungs- ende	46 (72) 0,8 (25,72)	35 (55) -2,0 (26,25)	2,8 [-8,79; 14,39] 0,63
	Patienten n (%)	Patienten n (%)	Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität (FACT-G)			
Gesamtscore (MID = 4)	36 (56)	32 (50)	1,13 [0,81; 1,56] 0,48
Subskalen (MID = 2)			
Körperliches Wohlbefinden	40 (63)	36 (56)	1,11 [0,83; 1,48] 0,47
Soziales Wohlbefinden/Ver- hältnis zu Familie/Freunden	30 (47)	29 (45)	1,03 [0,71; 1,51] 0,86
Seelisches Wohlbefinden	28 (44)	25 (39)	1,12 [0,74; 1,69] 0,59
Funktionsfähigkeit	37 (58)	30 (47)	1,23 [0,88; 1,72] 0,22
	Patienten n (%) MW (SD)	Patienten n (%) MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] Hedges g [95 %-KI]
Lebensqualität (Skindex-29)			
Gesamtscore			
Baseline ^h	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-
Zyklus 2	57 (89) 43,31 (22,51)	49 (75) 45,15 (23,53)	-1,84 ^s [-10,67; 6,68]
Behandlungsende	46 (72) 33,83 (23,38)	41 (64) 40,80 (26,14)	-6,97 ^s [-17,44; 3,44]
Domäne „Emotion“			
Baseline ^h	62 (97) 49,47 (22,37)	59 (92) 45,76 (22,87)	-



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^a Brentuximab Vedotin N = 64	Kontrollgruppe ^a Methotrexat/Bexaroten ^b N = 64	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten n (%) MW (SD)	Patienten n (%) MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 2	58 (91) 41,63 (23,90)	49 (77) 44,38 (26,08)	-2,75 ^s [-12,39; 6,39]
Behandlungsende	46 (72) 32,62 (23,33)	41 (64) 38,92 (28,10)	-6,30 ^s [-16,88; 4,88]
Domäne „Funktion“			
Baseline ^h	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)	-
Zyklus 2	57 (89) 38,67 (25,03)	49 (75) 37,82 (26,55)	0,85 ^s [-8,84; 10,84]
Behandlungsende	46 (72) 29,68 (25,47)	41 (64) 33,16 (29,96)	-3,48 ^s [-15,5; 7,5]
Lebensqualität (Skindex-29)^j			
Gesamtscore			
Baseline ^h	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-
Maximale Reduktion	58 (91) -22,09 (22,55)	54 (84) -7,02 (14,61)	-14,9 [-21,7; -8,1] -0,76 [-1,14; -0,39]
Maximaler Anstieg	58 (91) -0,54 (13,04)	54 (84) 4,52 (14,61)	-4,9 [-10,1; 0,2] -0,35 [-0,72; 0,01]
Domäne „Emotion“			
Baseline ^h	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)	-
Maximale Reduktion	59 (92) -23,13 (21,87)	56 (88) -7,73 (15,34)	-14,8 [-21,5; -8,0] -0,79 [-1,16; -0,42]
Maximaler Anstieg	59 (92) -1,42 (12,58)	56 (88) 3,62 (14,98)	-4,6 [-9,7; 0,5] -0,35 [-0,71; 0,01]
Domäne „Funktion“			
Baseline ^h	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)	-
Maximale Reduktion	59 (92) -18,22 (23,03)	56 (88) -6,50 (17,25)	-11,5 [-18,6; -4,3] -0,56 [-0,92; -0,19]
Maximaler Anstieg	59 (92) 3,11 (12,74)	56 (88) 5,02 (17,16)	-1,7 [-7,2; 3,9] -0,12 [-0,48; 0,23]



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^t Brentuximab Vedotin N = 66	Kontrollgruppe ^t Methotrexat/Bexaroten ^b N = 62	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^h
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse (UE)^j			
UE	63 (95)	56 (90)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	27 (41)	29 (47)	0,69 [0,40; 1,17] 0,16
Schwerwiegende UE (SUE)	19 (29)	18 (29)	0,74 [0,38; 1,43] 0,37
Therapieabbruch aufgrund von UE	16 (24)	5 (8)	1,9 [0,69; 5,41] 0,20
UE von besonderem Interesse^j			
Periphere Neuropathie	44 (67)	4 (7)	12,19 [4,37; 33,95] < 0,001
Periphere Neuropathien (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (9)	0	n. b.
Neutropenie	6 (9)	4 (6)	1,17 [0,33; 4,23] 0,80
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (5)	2 (3)	1,13 [0,19; 6,89] 0,90
Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe ^t Brentuximab Vedotin N = 44	Kontrollgruppe ^t Methotrexat/ Bexaroten ^b N = 4	
	Patienten n (%)	Patienten n (%)	
Rückbildung und Verbesserung der als UE klassifizierten peripheren Neuropathien zur letzten verfügbaren Nachbeobachtung			
Mit kompletter Rückbildung ^v oder Verbesserung ^w	36 (82)	1 (25)	
Ohne Rückbildung oder Verbesserung	8 (18)	3 (75)	
Mit fortbestehender ^x peripherer Neuropathie zur letzten Nachbeobachtung	22 (50)	3 (75)	

- a ITT-Population. Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierten Studienpopulation. Es wurden drei Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.
- b Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes: Methotrexat oder Bexaroten
- c Das Hazard Ratio mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet, in dem „Behandlung“ die unabhängige Variable darstellte und die Diagnose von MF und pcALCL als Stratifizierungsfaktor im Modell berücksichtigt wurde. Brentuximab Vedotin entsprach der Variable „Behandlung“, Methotrexat oder Bexaroten war der Komparator.
- d Der p-Wert wurde mittels Log-Lank-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL.
- e Daten aus: Dossier Brentuximab Vedotin Modul 4D
- f Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL.
- g Höhere Scores spiegeln eine stärkere Hautsymptomatik wider.
- h Definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.
- i Nicht-adjustierte Mittelwertdifferenz und 95 %-KI wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Nutzenbewertung berechnet.
- j Daten aus: Amendment zur Nutzenbewertung vom 1. Juni 2018
- k Ungewichteter Rohwert
- l Kleinste Quadrate-Mittelwerte
- m Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers
- n Summe der gewichteten Teilscores (4-Tumor BSA + 2-Plaques BSA + 1-Patch BSA)
- o Standardfehler



- p Der p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test berechnet.
- q Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert konnten nicht berechnet werden, da im Vergleichsarm keine Patienten eine Komplettremission der Haut während der Behandlungsphase aufwiesen.
- r Relatives Risiko und 95 %-KI sowie p-Wert wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers berechnet.
- s Eigene Berechnung
- t Sicherheitspopulation
- u Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.
- v Rückbildung ist definiert als Ereignisstatus „wiederhergestellt“ oder „mit Folgen wiederhergestellt“ zu Behandlungsende oder früher.
- w Rückbildung impliziert eine Verbesserung. Für Ereignisse, die sich nicht zurückgebildet haben, wurde Verbesserung definiert als: Zustand der peripheren Neuropathie, bei dem sich der maximale Schweregrad um mindestens einen Grad verbessert und seitdem nicht wieder verschlimmert hat.
- x Fortbestehende Neuropathie-Ereignisse waren definiert als: Ereignis, das sich nicht zurückgebildet hatte oder dessen Fortbestand unbekannt ist.

Verwendete Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; MID: Minimal Important Difference; mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; pCALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 40 bis 130

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: 21. Juni 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR__Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximab Vedotin	174 634,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	16	1 136 €

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juli 2018 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Januar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 1. Juni 2018 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt. Vom IQWiG wurde mit Datum vom 15. Juni 2018 ein Addendum zur Bewertung der Patientenzahlen erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

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

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom – CTCL) v. 09.03.2018
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom – CTCL)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom – CTCL)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.04.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.05.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-01-15-D-340)

- [Modul 1 \(255,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2263/2018-01-10_Modul1_Brentuximab%20Vedotin.pdf)
- [Modul 2 \(314,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2264/2018-01-10_Modul2_Brentuximab%20Vedotin.pdf)

- [Modul 3 \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2265/2018-01-10_Modul3D_Brentuximab%20Vedotin.pdf)
- [Modul 4 \(3,9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2266/2018-01-10_Modul4D_Brentuximab%20Vedotin.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.04.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(142,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2268/2018-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.05.2018
- Mündliche Anhörung: 22.05.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 14.05.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.05.2018** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Brentuximab%20Vedotin%20-%202018-01-15-D-340>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2018-01-15-D-340*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom – ~~SET013 vom 06.08.2013~~)
Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 22.05.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.05.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>)
- [Verfahren vom 01.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/256/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.05.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 25.04.2018

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	07.05.2018
KYOWA KIRIN GmbH	03.05.2018
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Komitee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	07.05.2018
medac GmbH	03.05.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	07.05.2018
4SC AG	07.05.2018
DGHO	07.05.2018

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Rancea, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ratsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hahn, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Knierim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kyowa Kirin GmbH						
Maessen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hibbe, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG), Komitee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Assaf, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	nein	nein	nein
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Meier, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
4SC AG						

Reimann, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Popp, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Takeda GmbH

Datum	07. Mai 2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch den G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin vom 16. April 2018 sowie auf die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG vom 9. April 2018 (IQWiG-Berichte 614) aufgrund der Zulassungserweiterung von Brentuximab Vedotin um die neue Indikation „Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung“.</p> <p>Der G-BA kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass Brentuximab Vedotin die CTCL-Symptome statistisch signifikant reduziert (Skindex-29, Domäne Symptome). Für die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Bewertung keine Unterschiede zwischen Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie (Methotrexat oder Bexaroten) gesehen. Die Ergebnisse zur Sicherheit werden als nicht bewertbar eingestuft.</p>	
<p>Die Takeda GmbH (nachfolgend Takeda genannt) geht in dieser Stellungnahme auf die folgenden Punkte ein:</p> <p><u>Allgemeine Anmerkungen:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Patientenrelevanz des mSWAT2. ITT-Population	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Datenschnitt am 31. Mai 2016</p> <p>4. Entscheidung über die Maßgabe des Arztes für die Wahl der Kontrolltherapie</p> <p>5. Anzahl deutscher Studienpatienten in der ALCANZA-Studie</p> <p><u>Spezifische Aspekte:</u></p> <p>6. Bewertungsrelevanz der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002</p> <p>7. CD30-Positivität</p> <p>8. Verzerrung zum Vorteil von Brentuximab durch Re-Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten</p> <p>9. Operationalisierung des Gesamtüberlebens (OS)</p> <p>10. Anzahl an Patienten in der Zielpopulation</p> <p>11. Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie</p> <p>12. Weitere Analysen zur Lebensqualität (Skindex-29)</p> <p>13. Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen</p> <p>14. mSWAT: Validierung und Detailergebnisse</p> <p>15. Patientenrelevanz der Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Hautremission</p> <p>16. Patientenrelevanz der Endpunkte „Haut-Ansprechrage ≥ 4 Monate“, „Zeit bis Haut-Ansprechen“, „Dauer des Haut-Ansprechens“ sowie „Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“</p> <p>17. Darstellung der unerwünschten Ereignisse</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. <u>Patientenrelevanz des mSWAT</u></p> <p>Position von Takeda</p> <p>Die Erhebung des Ausmaßes der Hautveränderungen von CTCL-Patienten durch den modifizierten, Schweregrads-gewichteten Untersuchungs-Tool (modified Severity Weighted Assessment Tool [mSWAT]) und der daraus abgeleitete Ansprechstatus sind eindeutig patientenrelevant. Für die Patientenrelevanz des mSWAT sprechen folgende Argumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTCL-Patienten haben äußerlich gut sichtbare Hautveränderungen. • Die Patienten bemerken die Rückbildung dieser Hautveränderungen unmittelbar und nehmen sie als Besserung der Beschwerden wahr. • Die Gewichtung der Läsionen (Patch, Plaque, Tumor) spiegelt den, auch vom Patienten unmittelbar wahrgenommen Schweregrad der Hautveränderungen wider. • Eine Validierungsstudie konnte belegen, dass ein gewichteter Score die Krankheitsbelastung besser abbildet als die reine Abmessung der betroffenen Körperoberfläche (1). • Der mSWAT-Score korreliert mit der Lebensqualität der Patienten und mit dem Ausmaß der Haut-Infiltration maligner Lymphozyten (2-4). • Die Besserung der Hautveränderungen gemäß mSWAT war in der ALCANZA-Studie mit Brentuximab Vedotin erheblich besser 	<p>Zu „1. Patientenrelevanz des mSWAT“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.</p> <p>Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als mit der Kontrolltherapie. Ein derart deutlicher Effekt ist bisher noch nie erhoben worden und ohne jeden Zweifel für die Patienten von höchster Relevanz (5).</p> <p>Details und weitere Ergebnisse zum mSWAT in der ALCANZA-Studie werden im spezifischen Teil im Abschnitt 14 (mSWAT: Validierung und Detailergebnisse) präsentiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist der mSWAT eindeutig patientenrelevant. Die auf dem mSWAT basierenden Endpunkte sollten deshalb in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.</p>	<p>Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diene der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).</p> <p>Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).</p> <p>Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten, innere Organe und Blut“ erfolgte in den Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.</p> <p><i>(siehe S. 5 und 6 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Kutane Symptomatik – maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche</i></p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zur Einschätzung der kutanen Krankheitslast vorgelegt. Diese basieren auf den ungewichteten relativen Anteilen der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche. Bei den Hautveränderungen wurde hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Erfassung erfolgte vom Studienarzt zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9 und 12 sowie zum Behandlungsende. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderungen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>während der Behandlungsphase, jeweils differenziert nach der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor). Hinsichtlich der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik liegt für Brentuximab Vedotin bei den Tumoren ein statistisch signifikanter und nach Hedges´g ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (0,59; 95 %-KI [0,23; 0,96]). In Bezug auf die maximale Verschlechterung zeigen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Tumoren und Plaques. Eine klinische Relevanz entsprechend Hedges´g zeigt sich nur bei Tumoren (0,59; 95 %-KI [-0,96; -0,22]). Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Auswertungen der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche einen Vorteil für Brentuximab Vedotin aufgrund von klinisch relevanten maximalen Hautveränderungen von Tumoren.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores</i></p> <p>Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT Einschränkungen. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: -11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges' g nicht als klinisch Relevant einzuschätzen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Komplettremission</i></p> <p>Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrare ≥ 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.</p> <p>Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0 bzw. 6,7 %).</p> <p>Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission.</p> <p><i>(siehe S. 7 und 8 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. [...]</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>
2. <u>ITT-Population</u>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA-Anmerkung:</p> <p><i>„Insgesamt wurden 131 Patienten in die Studie randomisiert, wovon 66 Patienten dem Verumarm (Brentuximab Vedotin) und 65 Patienten der Vergleichstherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten) zugeordnet wurden. Nach Randomisierung stellte sich heraus, dass 3 Patienten das Einschlusskriterium der CD30-Expression von 10 % nicht erfüllten (2 Patienten im Verum- und 1 Patient im Vergleichsarm). Diese Patienten wurden bei den Analysen nicht berücksichtigt und von der ITT-Population ausgeschlossen. Dieses Vorgehen wird als kritisch erachtet, da formal die ITT-Population alle randomisierten Patienten umfasst.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Takeda teilt die Einschätzung, dass immer die Analyse aller randomisierten Patienten anzustreben ist. Leider kann aber nicht immer die irrtümliche Randomisierung von Patienten ausgeschlossen werden, die wesentliche Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllten. In solchen Fällen erlaubt die Richtlinie ICH-E9 Punkt 5.2.1 die Reduzierung der ITT um die betreffenden Patienten zum <i>Full Analysis Set</i>, das dann die Grundlage der Studiauswertung bildet (6). Takeda handelte bei seinem Vorgehen somit nach den Richtlinien der EMA.</p> <p>Die Ergebnisse für die ursprünglich randomisierten Patienten sind über alle Endpunkte konsistent mit den Ergebnissen der ITT-Population.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist keine Änderung notwendig, die</p>	<p>Zu „2. ITT-Population</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammensetzung der ITT-Population entspricht den EMA-Richtlinien. Die Klarstellung sollte sich jedoch im finalen Beschluss und/oder den Tragenden Gründen widerspiegeln.</p>	
<p>3. <u>Datenschnitt am 31. Mai 2016</u></p> <p>G-BA-Anmerkung:</p> <p><i>„In den Unterlagen des pU ist der gewählte Zeitpunkt des Datenschnitts nicht begründet. Laut SAP waren keine Interimsanalysen vorgesehen. Der vorgelegte Datenschnitt kann jedoch noch nicht die finale Analyse darstellen, da sich zu diesem Zeitpunkt noch 3 Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin befanden. Es ist daher unklar, welche Gründe zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 geführt haben.“</i></p> <p>Position von Takeda</p> <p>Der Zeitpunkt des Datenschnittes ist in Abschnitt 4.3 des Studienprotokolls definiert (Z). Dort ist vorgesehen, dass die finale (primäre) Datenanalyse für die Wirksamkeit 10 Monate nach Einschluss des letzten Patienten durchgeführt wird. Der letzte Patient wurde am 31. Juli 2015 in die Studie eingeschlossen, demnach wurde die Studie am 31. Mai 2016 ausgewertet. Diese Festlegung ist unabhängig davon, ob Patienten sich noch unter Studienbehandlung befanden (Z). Bei der präsentierten Analyse handelte es sich also um den präspezifizierten finalen Datenschnitt und um keine Interimsanalyse.</p> <p>Die finale Analyse bedeutete jedoch nicht das Ende der Studie. Zusätzlich zu der präsentierten finalen Analyse ist gemäß Prüfplan eine</p>	<p>Zu „3. Datenschnitt am 31. Mai 2016 Position von Takeda“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...] Die Nutzenbewertung basiert auf dem finalen Datenschnitt vom 31. März 2016. [...]</p> <p>(siehe S. 4 der TG)</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aktualisierte Analyse der Wirksamkeitsendpunkte geplant, nachdem alle eingeschlossenen Patienten die Gelegenheit hatten, 16 Zyklen Brentuximab Vedotin oder 48 Wochen die Referenztherapie zu erhalten, sowie nach Abschluss der Studienbehandlung 24 Monate nachbeobachtet wurden (7). Diese Ergebnisse werden in einem Addendum zu dem klinischen Studienreport enthalten sein.</p> <p>Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin nach Abschluss der Studienbehandlung war gemäß Prüfplan in Übereinstimmung mit lokalen regulatorischen Anforderungen und nach gemeinsamer Einschätzung von Prüfarzt und Sponsor möglich (7).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist keine Änderung erforderlich, der Datenschnitt ist nach prä-definierten Kriterien des Protokolls durchgeführt worden. Die Klarstellung sollte sich jedoch im finalen Beschluss und/oder den Tragenden Gründen widerspiegeln.</p>	
<p>4. <u>Entscheidung über die Maßgabe des Arztes für die Wahl der Kontrolltherapie</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Die Entscheidung, welche Vergleichstherapie der jeweilige Patient erhielt, wurde durch den Prüfarzt getroffen. Sowohl der Zeitpunkt als auch die Kriterien, welche Vergleichsmedikation verabreicht wurde, sind nicht nachvollziehbar dargelegt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von Takeda:</p> <p>Die Entscheidung, welche Vergleichstherapie (Bexaroten oder Methotrexat) der jeweilige Patient erhielt, wurde durch den Prüfarzt getroffen und in keiner Weise durch die Studienplanung beeinflusst. Prüfarzten wurde, wie auf Seite 38 des Studienprotokolls nachzulesen ist, jedoch empfohlen, die Vortherapie des Patienten bei der Wahl der Vergleichstherapie zu berücksichtigen (7). Weiterhin wurde im Studienprotokoll empfohlen, dass Patienten, die zuletzt eine Therapie mit Methotrexat erhalten haben, als nächstes Bexaroten und solche, die zuletzt mit Bexaroten behandelt wurden, als nächste Therapie Methotrexat erhalten sollten. Außerdem wurde sichergestellt, dass Patienten, die auf eine der beiden Therapien bereits einen Progress erlitten haben, diese Option nicht mehr erhalten. Patienten, die sowohl unter Bexaroten als auch unter Methotrexat einen Progress hatten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen (Ausschlusskriterium 14) (7).</p> <p>Die Auswahl zwischen Bexaroten und Methotrexat wurde aufgrund der individuellen medizinischen Grund- und Fachausbildung, Erfahrungen mit den einzelnen Substanzen und „dem gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ getroffen (8). Der Prüfarzt sollte die beste klinische Entscheidung treffen können, indem er die Entität der Erkrankung, das Krankheitsstadium, das bekannte Toxizitätsprofil der Vergleichstherapien und andere Aspekte bewertete. Das klinische Urteil wurde den Prüfarzten überlassen, da es zudem unmöglich gewesen wäre, alle eventuell auftretenden klinischen</p>	<p>Zu „4. Entscheidung über die Maßgabe des Arztes für die Wahl der Kontrolltherapie</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...] Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes und bestand aus Bexaroten oder Methotrexat. [...]</p> <p><i>(siehe S. 4 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Situationen im Studienprotokoll abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda liegt kein Änderungsbedarf für diesen Punkt vor. Die Klarstellung sollte sich jedoch im finalen Beschluss und/oder den Tragenden Gründen widerspiegeln.</p>	
<p>5. <u>Anzahl deutscher Studienpatienten in der ALCANZA-Studie</u></p> <p>Anmerkung des G-BA:</p> <p><i>„Anhand der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten der Studie C25001 (ALCANCZA) aus Deutschland stammten. Jedoch erscheinen die Ergebnisse von Patienten aus den beteiligten Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Aus dem Studienbericht geht hervor, dass zwei Studienzentren in Deutschland Patienten in die Studie eingeschlossen haben (9). Insgesamt wurden in diesen beiden Studienzentren 5 Patienten therapiert (10).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist keine Änderung notwendig. Die Ergebnisse der Studie sind laut G-BA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	<p>Zu „4. Anzahl deutscher Studienpatienten in der ALCANZA-Studie Position von Takeda:“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
9,54	<p>6. <u>Bewertungsrelevanz der Studien IST-001 und IST-002</u></p> <p>G-BA-Anmerkung:</p> <p><i>„Die zwei einarmigen Studien 35-IST-001 und 35-IST-002, die im EPAR supportiv für ORR4 und mPFS erwähnt werden, wurden als nicht bewertungsrelevant erachtet. Zwar wurden in diesen Studien CTCL-Patienten anderer Subentitäten als MF und pcALCL untersucht. Jedoch war die Fallzahl gering und es lagen keine vergleichenden Analysen vor. Ausschlaggebend für das Nicht-heranziehen für die Nutzenbewertung war jedoch, dass die CD30-Positivität gemäß Definition der pivotalen Studie nur von ca. der Hälfte der in beiden Studien untersuchten Patienten erfüllt wurde. Subgruppenanalysen der Patienten mit CD30-Expression von $\geq 10\%$ wurden nicht präsentiert. Hinzu kommen eine nicht fachinformationskonforme Therapie von mehr als 16 Zyklen von Brentuximab Vedotin, die in beiden Studien erlaubt war, und fehlende Informationen zur Vortherapie von einem Großteil der Studienpopulation der Studie 35-IST-001.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Die beiden offenen nicht-kontrollierten Prüfarzt-gesponserten Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurden im Dossier ergänzend als supportive</p>	<p>Zu „6. Bewertungsrelevanz der Studien IST-001 und IST-002</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenz dargestellt. Die Ergebnisse der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der ALCANZA-Studie (<u>11</u>, <u>12</u>). Aufgrund der höheren Evidenz von randomisierten, kontrollierten Studien sollten aber für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nur die Ergebnisse der zulassungsbegründenden ALCANZA-Studie herangezogen werden.</p> <p>Takeda stimmt dem G-BA zu und erachtet die Studien ebenfalls als nicht bewertungsrelevant. Im Folgenden wird jedoch zum Thema CD30-Expression, der Anzahl der verabreichten Zyklen und der Vortherapie der Patienten dieser beiden Studien Stellung genommen.</p> <p>CD30-Expression</p> <p>Die Fachinformation von ADCETRIS® enthält keinen spezifischen prozentualen Schwellenwert für CD30-positive Zellen, der für eine zulassungsgemäße Anwendung erfüllt sein muss. Dementsprechend sind gemäß Zulassung auch CTCL-Patienten mit einer CD30-Expressionsrate unter 10 % als CD30-positiv anzusehen und können damit zulassungskonform mit Brentuximab Vedotin behandelt werden.</p> <p>In der ALCANZA-Studie war ein Schwellenwert von ≥ 10 % CD30-positiver Zellen als Einschlusskriterium festgelegt worden. In den Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 wurde kein spezifischer CD30-Schwellenwert als Einschlusskriterium definiert (<u>13</u>, <u>14</u>). Das hing auch mit dem Charakter dieser Phase-II-Studien zusammen, die u.a. ermitteln sollten, ob bei CTCL-Patienten Zusammenhänge zwischen CD30-Expression und Wirksamkeit von Brentuximab vorliegen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie C25001 (ALCANZA) vor. Als supportive Evidenz wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die zwei offenen, einarmigen und monozentrischen Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST002 angeführt. Insbesondere aufgrund von Unterschieden zwischen der Zulassungs- und den 35-IST-001/2-Studienpopulationen sowie der unvollständigen Charakterisierung der 35-IST-001/2 Studienpopulationen und der Ergebnisse, wurden die Studien 35-IST001/2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch der pharmazeutische Unternehmer erachtet die Studien nicht als bewertungsrelevant.</p> <p><i>(siehe S. 4 der TG)</i></p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Anteil CD30-positiver Zellen zu Baseline von Patienten mit Mycosis fungoides wurde jedoch ermittelt und die Wirksamkeitsergebnisse separat nach Ausmaß der CD30-Expression dargestellt (siehe Abschnitt 7 <u>CD30-Positivität</u>). Diese Darstellung erfolgte im CSR und im Dossier nur für Mycosis fungoides-Patienten. Für Patienten mit per definitionem CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen, zu denen das primär kutane anaplastische Lymphom, die lymphomatoide Papulose sowie Mischformen dieser Erkrankungen gezählt werden, erfolgte keine Darstellung der Ergebnisse entsprechend der CD30-Expression, da hier bereits die Krankheitsdefinition eine CD30-Expression fordert. Auf der Basis einer derartigen Berechnung hatten in Studie IST-35-001 49 von 72 Patienten (68 %) und in der Studie IST-35-002 15 der 36 Patienten (42 %) eine CD30-Expression $\geq 10\%$. Für Patienten mit Sézary-Syndrom (IST-35-001: 2 Patienten; IST-35-002: 4 Patienten) liegen keine Informationen zum Ausmaß der CD30-Expression vor. Diese Zahlen stehen im Einklang mit Modul 4, Tabelle 4-94 und Tabelle 11-3 CSR. Die Tabelle 11-3 CSR stellt die CD30-Expression von lediglich 66 der 72 Patienten der IST-35-001 dar und erfasst nicht, inwieweit die 6 Patienten mit nicht verfügbarem CD30-Status zu Baseline eine per definitionem CD30-positive lymphoproliferative Erkrankung aufwiesen (11).</p> <p>Mit Tabelle 1 wird dem Wunsch des G-BA entsprochen Subgruppenanalysen von Patienten mit einer CD30-Expression $\geq 10\%$ zu präsentieren. Die Ansprechraten der Patienten mit einer CD30-Expression gemäß Anforderung der ALCANZA-Studie ($\geq 10\%$) in Studie 35-IST-002 wurden bereits im Modul 4 des Dossiers dargestellt (Tabelle 4-105 auf Seite 224).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Tabelle 1: Ansprechraten der Patienten mit CD30-Expression $\geq 10\%$ zu Baseline in der Studie IST-35-001</p> <table border="1" data-bbox="273 571 1265 1070"> <thead> <tr> <th></th> <th>Per definitionem CD30-positiv (pcALCL, LyP, Mischformen)*</th> <th>Mycosis fungoides (CD30 $\geq 10\%$)</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N = 29</td> <td>N = 20</td> <td>N = 49</td> </tr> <tr> <td>Vollständige Remission (CR), N (%)</td> <td>17 (59)</td> <td>2 (10)</td> <td>19 (39)</td> </tr> <tr> <td>Teilremission (PR), N (%)</td> <td>8 (28)</td> <td>9 (45)</td> <td>17 (35)</td> </tr> <tr> <td>Stabile Erkrankung (SD), N (%)</td> <td>1 (3)</td> <td>7 (35)</td> <td>8 (16)</td> </tr> <tr> <td>Progression, N (%)</td> <td>0</td> <td>2 (10)</td> <td>2 (4)</td> </tr> <tr> <td>Keine Daten, N (%)</td> <td>3 (10)</td> <td>0</td> <td>3 (6)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt-Ansprechen (CR+PR), N (%)</td> <td>25 (86)</td> <td>11 (55)</td> <td>36 (73)</td> </tr> <tr> <td>ORR4, N (%)</td> <td>11 (38)</td> <td>4 (20)</td> <td>15 (31)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patienten mit Sézary Syndrom werden in dieser Übersicht nicht dargestellt, da für diese Population keine Informationen zur CD30-Expression verfügbar sind. * Patienten mit LyP/MF sind in den Mischformen enthalten. CD30: Cluster of Differentiation 30; CR: Vollständige Remission; LyP: Lymphomatoide Papulose; pcALCL: primär kutanes anaplastisches Lymphom; PR: Teilremission Quellen: CSR IST-35-001 (11)</p> <p>In der Studie IST-35-001 wiesen Patienten mit Mycosis fungoides und einer CD30-Expression $\geq 10\%$ ein vergleichbares Ansprechen auf Brentuximab</p>		Per definitionem CD30-positiv (pcALCL, LyP, Mischformen)*	Mycosis fungoides (CD30 $\geq 10\%$)	Gesamt		N = 29	N = 20	N = 49	Vollständige Remission (CR), N (%)	17 (59)	2 (10)	19 (39)	Teilremission (PR), N (%)	8 (28)	9 (45)	17 (35)	Stabile Erkrankung (SD), N (%)	1 (3)	7 (35)	8 (16)	Progression, N (%)	0	2 (10)	2 (4)	Keine Daten, N (%)	3 (10)	0	3 (6)	Gesamt-Ansprechen (CR+PR), N (%)	25 (86)	11 (55)	36 (73)	ORR4, N (%)	11 (38)	4 (20)	15 (31)	
	Per definitionem CD30-positiv (pcALCL, LyP, Mischformen)*	Mycosis fungoides (CD30 $\geq 10\%$)	Gesamt																																			
	N = 29	N = 20	N = 49																																			
Vollständige Remission (CR), N (%)	17 (59)	2 (10)	19 (39)																																			
Teilremission (PR), N (%)	8 (28)	9 (45)	17 (35)																																			
Stabile Erkrankung (SD), N (%)	1 (3)	7 (35)	8 (16)																																			
Progression, N (%)	0	2 (10)	2 (4)																																			
Keine Daten, N (%)	3 (10)	0	3 (6)																																			
Gesamt-Ansprechen (CR+PR), N (%)	25 (86)	11 (55)	36 (73)																																			
ORR4, N (%)	11 (38)	4 (20)	15 (31)																																			

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vedotin auf wie Patienten mit CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen (siehe Tabelle 1).</p> <p>Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben stratifiziert nach spezifischer CTCL-Diagnose werden im Dossier Modul 4 in Tabelle 4-109 (Seite 231) sowie in den Abbildungen 30 und 31 präsentiert, Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben gemäß CD30-Expression werden in Tabelle 4-111 (Seite 236) sowie den Abbildungen 32 und 33 dargestellt. In Tabelle 4-109 handelt es sich bei pcALCL, LyP, LyP/MF und gemischte Histologie um per definitionem CD30-positive CTCL. Das PFS von MF-Patienten entsprechend der CD30-Expression zeigt die Tabelle 4-111 des Moduls 4.</p> <p>Die Anwendung von Brentuximab Vedotin erfolgte also in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation. Die Ergebnisse für die Subgruppen der CD30-Expression (<10 %/≥10 %) sind weitgehend vergleichbar.</p> <p>Anzahl der Zyklen</p> <p>Gemäß Prüfplan war in den Studien IST-35-001 und IST-35-002 eine Behandlungsdauer von mehr als 16 Zyklen auf der Grundlage der Entscheidung des Prüfarztes zulässig (13, 14). Das erfolgte jedoch in Studie 35-IST-001 nur in Einzelfällen wie sich aus den Mittelwerten sowie dem Minimum und dem Maximum der verabreichten Zyklen ableiten lässt (Tabelle 2) (11). In Studie 35-IST-002 betrug der Maximalwert der verabreichten Zyklen 16 und die Behandlungsdauer aller Patienten war damit zulassungskonform (12).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p><i>Tabelle 2: Zahl der pro Patient verabreichten Zyklen</i></p> <table border="1" data-bbox="273 600 1263 836"> <thead> <tr> <th data-bbox="273 600 680 663">Studie</th> <th data-bbox="680 600 972 663">35-IST-001 N = 72</th> <th data-bbox="972 600 1263 663">35-IST-002 N = 36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="273 663 680 703">Mittelwert (SD)</td> <td data-bbox="680 663 972 703">6,2 (4,3)</td> <td data-bbox="972 663 1263 703">7,0 (4,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 703 680 743">Median</td> <td data-bbox="680 703 972 743">5,0</td> <td data-bbox="972 703 1263 743">7,0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 743 680 783">Minimum, Maximum</td> <td data-bbox="680 743 972 783">1, 19</td> <td data-bbox="972 743 1263 783">1, 16</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="273 783 1263 836">Quellen: CSR IST-35-001; CSR-IST-002 (11, 12)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Informationen zur Vortherapie</p> <p>Laut Prüfplan der Studie 35-IST-001 mussten pcALCL- und Mycosis fungoides-Patienten eine Progression oder ein Rezidiv nach lokaler Bestrahlung, Phototherapie, topischer Chemotherapie oder ein Versagen einer Mono- oder Kombinations-Chemotherapie aufweisen (14). Bei Patienten mit lymphomatoider Papulose musste die Notwendigkeit einer systemischen Therapie vorliegen, d.h. vernarbende oder aktive Läsionen (≥10 pro Monat) oder aktive Läsionen im Gesicht, an den Händen oder an den Füßen. Laut CSR wurde bei 40 Patienten eine systemische Vortherapie dokumentiert (11). Diese 40 Patienten erhielten durchschnittlich 4,1 (Median: 3,0) systemische Vortherapien.</p> <p>Die 36 Patienten der Studie 35-IST-002 erhielten durchschnittlich 4,0 (Median: 3,0) systemische Vortherapien (12). Mindestens eine systemische</p>			Studie	35-IST-001 N = 72	35-IST-002 N = 36	Mittelwert (SD)	6,2 (4,3)	7,0 (4,3)	Median	5,0	7,0	Minimum, Maximum	1, 19	1, 16	Quellen: CSR IST-35-001; CSR-IST-002 (11 , 12)		
Studie	35-IST-001 N = 72	35-IST-002 N = 36															
Mittelwert (SD)	6,2 (4,3)	7,0 (4,3)															
Median	5,0	7,0															
Minimum, Maximum	1, 19	1, 16															
Quellen: CSR IST-35-001; CSR-IST-002 (11 , 12)																	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und maximal 13 systemische Vortherapien haben die Patienten erhalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist keine Änderung notwendig. Takeda stimmt dem G-BA zu, dass diese beiden Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollen. In dieser Stellungnahme wurden die geforderten Daten nachgereicht.</p>	
53	<p>7. <u>CD30-Positivität</u></p> <p>G-BA-Anmerkung</p> <p><i>„Darüber hinaus ist aus der Fachinformation nicht ersichtlich, ab welchem Schwellenwert der CD30-Expression von einer CD30+ Erkrankung ausgegangen wird. Der pU legte im ursprünglichen Studienprotokoll einen Schwellenwert von 75 % zur Definition von CD30-Positivität fest, was bedeutet, dass mindestens 75 % der Tumorzellen CD30 exprimieren mussten, damit der Tumor als CD30+ eingeschätzt wurde. Im ersten Amendement des Studienprotokolls stufte der pU diesen Grenzwert auf 10 % CD30-exprimierender Zellen zur Definition der CD30-Positivität herab. Klinische Leitlinien definieren keinen klaren Schwellenwert für CD30-Positivität, erwähnen jedoch Werte von ≥ 75 % CD30-exprimierender Zellen. Vor diesem Hintergrund ist die Einschätzung, ob die vorliegende Studienpopulation vollumfänglich als CD30+ zu bewerten ist, nicht möglich. Es bestehen jedoch Zweifel, dass nach klinischem Ermessen geringe</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>CD30-Expressionslevel zu den CD30-positiven Erkrankungen zählen.“</i></p> <p>Position von Takeda</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die CD-30-Expression von CTCL-Patienten streut oft sehr stark. Aus diesem Grund können sich die CD-30 Expressionsraten in verschiedenen Biopsien desselben Patienten unterscheiden (15). • Die Patienten profitieren durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin unabhängig von der CD30-Expessionsrate (15, 16). Das wird im Folgenden anhand von Subgruppenanalysen dargestellt. • Mit empfindlicheren Nachweisverfahren wie der Multispektralanalyse wurde bei CTCL-Patienten in 95 % der Proben, deren CD30-Expression in der Immunhistochemie (ICH) vernachlässigbar war, doch noch eine CD30-Expression nachgewiesen (15). <p>Kein definierter CD30-Schwellenwert</p> <p>Die Fachinformation für ADCETRIS® legt keinen Schwellenwert der CD30-Expression für die Definition einer CD30+-Erkrankung fest (17). Bei dieser Entscheidung berücksichtigte die Zulassungsbehörde EMA die Variabilität der CD30-Expression bei CTCL und die überlegene Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin unabhängig von der Ausprägung und der Konsistenz der CD30-Expression.</p> <p>Grundsätzlich liegt die Diagnosestellung einer CD30+ Erkrankung im Kompetenzbereich des Pathologen und des behandelnden Arztes. Die Bestimmung der CD30-Expression in CTCL-Subentitäten kann allerdings</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Herausforderung darstellen, da der Zeitpunkt der Biopsie, die Auswahl der Zielläsionen, das involvierte Gewebe (z.B. Epidermis vs. Dermis) sowie die Art der Biopsie-Entnahme jeweils einen Einfluss auf die ermittelte CD30-Expressionsrate haben (15).</p> <p>CD30-Expression variiert stark</p> <p>Die Literatur beschreibt die große Bandbreite der CD30-Expression bei Mycosis fungoides, die oft auch bei ein und demselben Patienten erheblich variiert. Beispielsweise wird eine CD30-Expression allgemein bei Großzell-Transformation beobachtet. In einer Studie mit 100 Patienten mit transformierter MF wurde die CD30-Expression durch visuelle Immunhistochemie (IHC) bestimmt. In 55 % der Fälle exprimierten >5 % der Lymphozyten CD30, in 47 % der Fälle sogar mehr als 50 % (18).</p> <p>Eine CD30-Expression wird auch bei klassischer Mycosis fungoides und beim Sézary Syndrom häufig beobachtet. Der Expression von CD30 kann jedoch bei klassischer Mycosis fungoides und beim Sézary Syndrom weniger konsistent sein als bei Großzell-Transformation. In einer Studie mit den Biopsien von 47 Patienten mit klassischer Mycosis fungoides wurden mit visueller IHC zwischen 0 % und 90 % CD30-positive epidermale Lymphozyten detektiert (19). In allen Fällen wurden jedoch zumindest einige wenige dermale CD30-positive Zellen nachgewiesen (19). In einer Analyse von 28 Patienten mit klassischer und transformierter Mycosis fungoides aus der Studie IST-35-001 hatten 10 Patienten (36 %) gemäß visueller IHC eine CD30-Expression in weniger als 10 % der Lymphozyten und 18 Patienten (64 %) in ≥10 % der Lymphozyten (20). Eine weitere Studie (IST-35-002) mit 32 Patienten mit klassischer und transformierter Mycosis fungoides</p>	

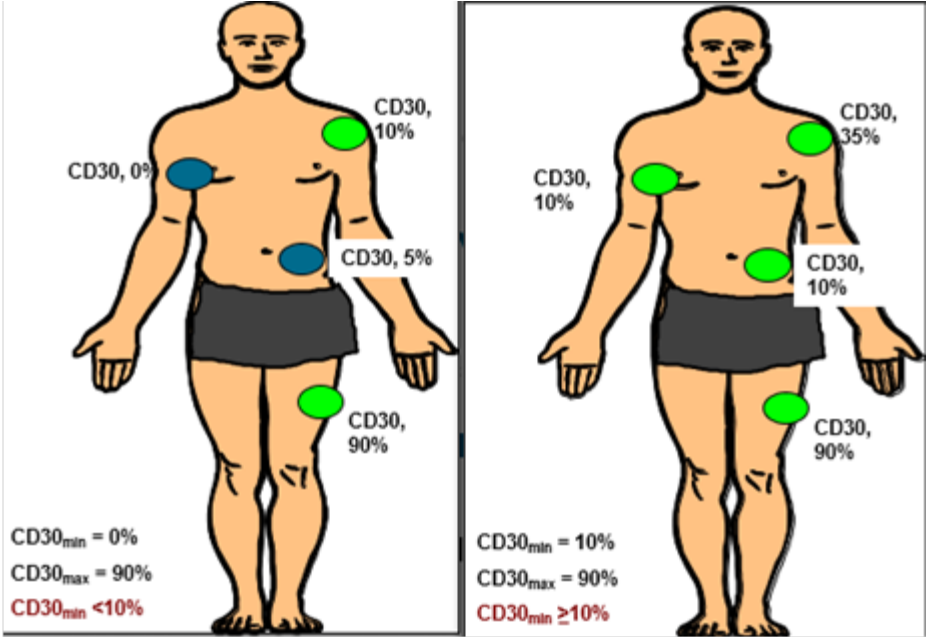
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte in der visuellen IHC CD30-Expressionsraten zwischen 0 % und 100 % mit einer medianen CD30-Expression von 13 % (maximale Expression von zwei Biopsien eines jeden Patienten) (15).</p> <p>Analysen der Variabilität der CD30-Expressionsrate von mehreren Biopsien derselben Patienten der Studie IST-35-002 und der ALCANZA-Studie zeigten nur schwache Korrelationen (21, 22). Die mediane Variabilität der CD30-Expression aller MF-Patienten (n=32) der Studie IST-35-002, berechnet als Differenz zwischen dem maximalen und dem minimalen Wert aller Biopsien, die von den jeweiligen Patienten abgenommen wurden, betrug 7 % (Bereich 0-95 %) (22).</p> <p>Eine Analyse von Biopsien von Patienten der Studie IST-35-002 unter Verwendung einer empfindlicheren Nachweismethode (multispektrale Darstellung) zeigte messbare CD30-Expressionen bei 19 von 20 Proben, bei denen zuvor mit visueller IHC eine vernachlässigbare CD30-Expression beobachtet wurde (15). Diese große Variabilität des CD30-Expressionslevels ist ursächlich für das Fehlen eines definierten Schwellenwertes für CD30-Positivität.</p> <p>Patienten profitieren unabhängig von der Expressionsrate</p> <p>Kim et al. stellten in der Studie 35-IST-002 zudem fest, dass die Intensität der CD30-Expression nicht mit dem Ansprechen auf Brentuximab Vedotin korreliert (15). Manche Patienten ohne IHC detektierter CD30-Expression hatten ein sehr gutes Ansprechen auf Brentuximab Vedotin, wohingegen andere Patienten mit sehr hoher CD30-Expression weniger gut ansprachen. Diese Beobachtung wollten Kim et al. auf der Basis einer größeren Fallzahl analysieren und führten eine vergleichbare Analyse auch in der ALCANZA-</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

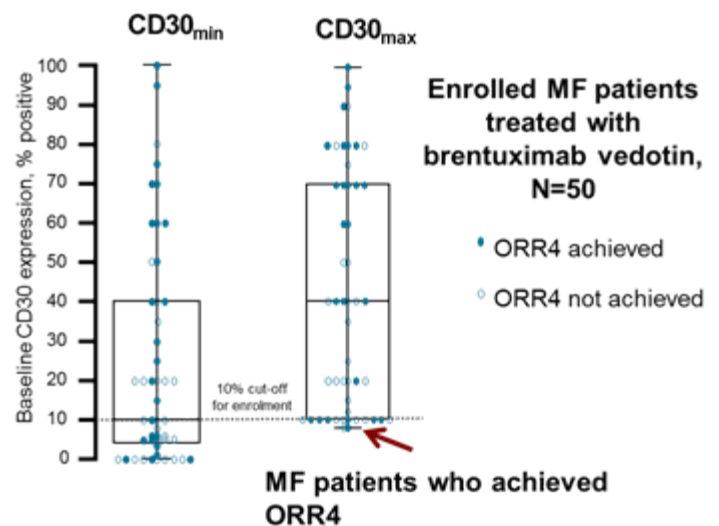
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenpopulation durch (siehe Abbildung 1, Tabelle 3) (16).</p> <p>Patienten aus der ALCANZA-Studie (n=100, alle MF-Patienten) wurden entsprechend der Biopsie mit der geringsten CD30-Expression klassifiziert und das Ansprechen von Patienten mit minimaler CD30-Expression <10 % mit dem Ansprechen von Patienten mit minimaler CD30-Expression ≥10 % verglichen. Die Abbildung 1 veranschaulicht das Vorgehen bei Entnahme der Biopsien und Einstufung der Patienten entsprechend der Biopsie mit der geringsten CD30-Expression.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Variabilität der CD30-Expression in Biopsien unterschiedlicher Hautläsionen. Linke Seite: minimale CD30-Expression <10 %, rechte Seite; minimale CD30-Expression ≥10 %</p> <p>CD30: Cluster of Differentiation 30; Max: Maximum; Min: Minimum</p> <p>Der linke Patient in Abbildung 1 hat eine minimale CD30-Expression in der</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Biopsie einer Hautläsion von 0 %, daher wurde er in die CD30_{min} <10 % Gruppe eingestuft, der Patient auf der rechten Seite hat eine minimale CD30-Expression von 10 %, daher wurde er in der CD30_{min} ≥ 10 % kategorisiert.</p> <p>Von den 22 Patienten mit einer minimalen CD30-Expression <10 % erreichten 9 (40,9%) mit Brentuximab Vedotin ein ORR4, hingegen nur 2 von 21 (9,5%) der Patienten im Kontroll-Arm (Methotrexat oder Bexaroten) (Tabelle 3). Von den 28 Patienten, deren niedrigste Biopsie eine CD30-Expressionsrate ≥10 % aufwies, erreichten 16 von 28 (57,1 %) Patienten mit Brentuximab Vedotin ein ORR4, im Kontroll-Arm (Methotrexat oder Bexaroten) waren es 3 von 29 Patienten (10,3%). Auch die Abbildung 2 zeigt, dass die Brentuximab Vedotin-Patienten der ALCANZA-Studie unabhängig von minimaler und maximaler CD30-Expression zu Baseline profitieren und ein ORR4 erreichten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 2: Darstellung von minimaler (links) und maximaler (rechts) CD30-Expression von Mycosis fungoides-Patienten der ALCANZA-Studie, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Blaue Punkte entsprechen Patienten mit ORR4, blaue Kreise Patienten ohne ORR4.</p> <p>Quelle: Kim YH et al. 2017 (16)</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für ORR4 für Mycosis fungoides-Patienten in der ALCANZA-Studie gemäß CD30-Expression</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="275 491 1234 735"> <thead> <tr> <th>Patienten mit ORR4, n/N</th> <th>Brentuximab Vedotin</th> <th>Methotrexat oder Bexaroten</th> <th>Differenz % [95 % KI]</th> <th>Relatives Risiko [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CD30_{min} <10 %</td> <td>9/22 (40,9)</td> <td>2/21 (9,5)</td> <td>31,4 [2,8; 58,1]</td> <td>4,30 [1,05; 17,6]</td> </tr> <tr> <td>CD30_{min} ≥10 %</td> <td>16/28 (57,1)</td> <td>2/29 (10,3)</td> <td>46,8 [20,6; 67,0]</td> <td>5,52 [1,81; 16,9]</td> </tr> </tbody> </table> <p>CD30: Cluster of Differentiation 30; KI: Konfidenzintervall; ORR4: Objektive Ansprechrate ≥4 Monate Quelle: Kim YH et al. 2017 (16)</p> <p>Stratifikationen nach Terzilen der CD30-Expression bei Mycosis fungoides-Patienten der ALCANZA-Studie zeigten konsistent eine deutlich verbesserte ORR4 mit Brentuximab Vedotin als mit der Kontrolltherapie (16):</p> <p><i>Minimale CD30-Expression:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CD30_{min} <5 %: 38 % vs. 13 %* • CD30_{min} ≥5 % - ≤20 %: 35 % vs. 10 % • CD30_{min} >20 %: 76 % vs. 7 % <p><i>Maximale CD30-Expression:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CD30_{max} <17,5 %: 44 % vs. 12 % • CD30_{max} ≥17,5% - ≤60 %: 33% vs. 15% • CD30_{max} >60 %: 75 % vs. 0 % <p>* Eine minimale CD30-Expression <5 % bedeutet, dass in mindestens einer Biopsie des jeweiligen Patienten die CD30-Expressionsrate unter 5 % lag. Für die Erfüllung des entsprechenden Einschlusskriteriums der ALCANZA-Studie musste bei diesen Patienten jedoch mindestens eine weitere Biopsie mit einer CD30-Expressionsrate</p>	Patienten mit ORR4, n/N	Brentuximab Vedotin	Methotrexat oder Bexaroten	Differenz % [95 % KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]	CD30 _{min} <10 %	9/22 (40,9)	2/21 (9,5)	31,4 [2,8; 58,1]	4,30 [1,05; 17,6]	CD30 _{min} ≥10 %	16/28 (57,1)	2/29 (10,3)	46,8 [20,6; 67,0]	5,52 [1,81; 16,9]	
Patienten mit ORR4, n/N	Brentuximab Vedotin	Methotrexat oder Bexaroten	Differenz % [95 % KI]	Relatives Risiko [95 %-KI]													
CD30 _{min} <10 %	9/22 (40,9)	2/21 (9,5)	31,4 [2,8; 58,1]	4,30 [1,05; 17,6]													
CD30 _{min} ≥10 %	16/28 (57,1)	2/29 (10,3)	46,8 [20,6; 67,0]	5,52 [1,81; 16,9]													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>≥10 % vorliegen.</p> <p>Die präsentierten Daten zeigen, dass unabhängig davon, ob die Biopsie mit der niedrigsten CD30-Expressionsrate <10 % oder ≥ 10 % ist, Patienten ein besseres Tumoransprechen mit Brentuximab Vedotin als mit Methotrexat oder Bexaroten erreichen können (16). In beiden Subgruppen (CD30-Expression <10 %/≥10 %) war die Wahrscheinlichkeit, ein ORR4 zu erreichen, vergleichbar groß, aber um mindestens das 4-fache größer als bei Patienten der Kontrollgruppe (16). Zusätzlich zeigten die Daten der Phase-II-Studien IST-35-001 und IST-35-002 auch einen sehr guten Effekt von Brentuximab Vedotin bei Mycosis fungoides-Patienten mit CD30-Expressionsraten unter 10 % (Objektive Ansprechrate [ORR] in IST-35-001: 55 %; ORR in IST-35-002: 53 %) (11, 12).</p> <p>Auf der Basis der Ergebnisse der ALCANZA Studie und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studien IST-35-001 und IST-35-002 erteilte die Zulassungsbehörde EMA die Zulassung generell für CD30-positive CTCL, d.h. im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde bewusst kein Schwellenwert für eine CD30-Expression definiert (17). Deshalb ist jedes Ausmaß der CD30-Expression unabhängig von einem Schwellenwert als zulassungskonform zu erachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist die vorliegende Studienpopulation vollumfänglich als CD30-positiv anzuerkennen.</p>	<p>Zu „7. CD30-Positivität Vorgeschlagene Änderung“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...] Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit CD30-positivem kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegt ein geringer Zusatznutzen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(siehe S. 4 der TG)
55	<p>8. <u>Verzerrung zum Vorteil von Brentuximab durch Re-Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten</u></p> <p>G-BA-Anmerkung:</p> <p><i>„Die Therapie der Vergleichsgruppe wählte der betreffende Studienarzt zwischen Bexaroten und Methotrexat. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, auf welcher Basis die Therapieentscheidung getroffen wurde. Ein Großteil der Patienten erhielt bereits in einer Vortherapie Bexaroten und/oder Methotrexat. Erfolgte eine Re-Therapie mit einem bereits applizierten Wirkstoff, so könnte dies neben einer geringeren Wirksamkeit als bei der Ersttherapie auch die Compliance der Patienten in einer offenen Studie senken und zu früheren Therapieabbrüchen als im Verumarm führen.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Aus Tabelle 14 der Nutzenbewertung des G-BA geht hervor, dass im Kontrollarm insgesamt 34 % der Patienten Bexaroten und 39 % der Patienten Methotrexat als eine der vorhergehenden Therapien erhalten hatten.</p> <p>Laut klinischen Studienbericht (CSR) hatten 3 (8 %) Patienten, bei denen sich der Prüfarzt für Bexaroten entschied, bereits eine Bexaroten-Vortherapie und 2 (8 %) Patienten mit Methotrexat-Behandlung gemäß Prüfarzt-Entscheidung bereits eine Methotrexat-Vortherapie für das CTCL erhalten (9). Es ist wichtig anzumerken, dass alle diese fünf Patienten</p>	<p>Zu „8. Verzerrung zum Vorteil von Brentuximab durch Re-Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>während der vorausgegangenen Therapie mit Bexaroten oder Methotrexat keinen Progress erlitten hatten. Die geringe Zahl der betroffenen Patienten schließt eine relevante Verzerrung zugunsten von Brentuximab Vedotin aus.</p> <p>Weiterhin wurden Patienten, die sowohl auf Bexaroten, als auch auf Methotrexat vor der Studie einen Progress erlitten hatten, nicht in die Studie eingeschlossen (Ausschlusskriterium), da sie im Falle einer Randomisierung in den Kontrollarm keine angemessene Therapie hätten erhalten können.</p> <p>Eine Verzerrung zugunsten von Brentuximab Vedotin lässt sich aufgrund dieses Vorgehens ausschließen. Da es sich um ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv handelte, wurde die Therapie nach Maßgabe des Arztes gewählt um zu vermeiden, dass Patienten erneut eine Therapie bekommen, die sie zuvor bereits erhalten hatten. Die wenigen Patienten, die mit der identischen Therapieform behandelt worden sind, zeigen, dass diese Intention weitgehend verwirklicht werden konnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist keine Änderung notwendig, eine Verzerrung zum Vorteil von Brentuximab Vedotin liegt nicht vor. Die Klarstellung sollte sich jedoch im finalen Beschluss und/oder den Tragenden Gründen widerspiegeln.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 55	<p>9. <u>Operationalisierung des Gesamtüberlebens (OS)</u></p> <p>G-BA-Anmerkung:</p> <p><i>„Das Gesamtüberleben wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc ausgewertet. Die Operationalisierung ist nicht eindeutig nachvollziehbar beschrieben. Es fehlen u. a. Angaben dazu, wann und wie der Überlebensstatus während und insbesondere nach der Therapie mit der Studienmedikation erhoben wurde sowie die Darlegung der Zensierungsregeln für die statistische Analyse. Die fehlenden Informationen zur Operationalisierung und die Unklarheit, ob die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben in beiden Studienarmen gleich erfolgte, erlaubt keine abschließende Bewertung der Validität des Endpunkts.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist zwar per se ein patienten-relevanter Endpunkt, aufgrund der Natur des hier relevanten Anwendungsgebiets, ist der Endpunkt jedoch nicht geeignet um den Therapieerfolg zu messen. Patienten im Anwendungsgebiet sind überwiegend älter (Durchschnittsalter von etwa 60 Jahren), als Patienten in den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten von Brentuximab Vedotin und sterben häufig nicht an der Erkrankung selbst, sondern durch Begleiterkrankungen oder aufgrund ihres Alters an sich. Daher wurde der Endpunkt OS in der ALCANZA-Studie nur im Rahmen der Sicherheit erfasst. Alle nachfolgenden Informationen wurden aus dem SAP und/oder dem CSR entnommen (Z, 23).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die Erhebungszeitpunkte für das OS sind identisch zu denen des progressionsfreien Überlebens, da OS als Teil des</p>	<p>Zu „9. Operationalisierung des Gesamtüberlebens (OS)</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...]</p> <p><u>Mortalität</u> <i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ALCANZA als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kombinierten PFS-Endpunktes gleichzeitig erhoben wurde. Die Erhebungszeitpunkte für OS sind: Baseline, Ende der Zyklen, 3, 6, 9, 12, zum Ende der Behandlung, weiterhin alle 12 Wochen für die Dauer von 24 Monaten nach Behandlungsende nachbeobachtet/ erhoben. Danach erfolgte die Nachbeobachtung alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression oder Beendigung der Studie. Alle randomisierten Patienten wurden für das Gesamtüberleben alle 12 Wochen (+/- 2 Wochen) für mindestens 24 Monate nach dem letzten Studienbesuch, danach alle 6 Monate (+/- 1 Monat) bis Patient Withdrawal, Tod oder Beendigung der Studie (etwa 5 Jahr nach Einschluss des letzten Patienten).</p> <p>Modus der Nachbeobachtung: Die Patienten wurden üblicherweise während der regulären Studienvisite oder per Telefon nachbeobachtet. Die einzelnen Studienzentren hatten aber ebenso die Möglichkeit die Nachbeobachtung via E-Mail, Registerdaten, Informationen durch andere Krankenhäuser etc. durchzuführen.</p> <p>Zensurierung: Patienten, die ihr Einverständnis widerriefen, zu denen der Kontakt verloren ging oder die die Studienbehandlung wegen einer nicht dokumentierten Progression abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensuriert. Bei Tod oder Progression nach einer versäumten Visite wurde der Patient zum Zeitpunkt Tod oder Progress als progredient eingestuft. Patienten mit einer neuen antineoplastischen Therapie vor einer Progression werden zum Zeitpunkt der Untersuchung, während der die PD dokumentiert wurde, als progredient eingestuft.</p> <p>Darstellung im CSR: Da es sich bei OS um keinen präspezifizierten Wirksamkeitsendpunkt handelte, erfolgte im CSR die Darstellung im</p>	<p>Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts in keinem Studienarm erreicht. Insgesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrollbehandlung mit Methotrexat oder Bexaroten ist für das Gesamtüberleben nicht belegt. <i>(siehe S. 5 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde lediglich als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Es zeigt sich kein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag in beiden Studienarmen für weniger als 25 % der Patienten ein Ereignis vor, sodass die mediane Überlebenszeit in</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Sicherheitsanalysen. Das ist ein übliches Vorgehen in Studien, in denen das Gesamtüberleben nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda sind keine Änderungen notwendig, die vorgelegten Anmerkungen dienen der weiteren Erläuterung der Operationalisierung des Endpunktes OS, der somit als grundsätzlich valide anzusehen ist. Die Klarstellung sollte sich jedoch im finalen Beschluss und/oder den Tragenden Gründen widerspiegeln.</p>	<p>keinem Studienarm erreicht war. [...] (siehe S. 10 der TG)</p>
7, 8	<p>10. Anzahl an Patienten in der Zielpopulation</p> <p>IQWiG-Anmerkung:</p> <p><i>„Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Trotz eines niedriger anzusetzenden Anteilswertes für Patientinnen und Patienten mit MF und einer CD30-positiven Erkrankung (23,3 %) stellen die Angaben aufgrund der genannten Kritikpunkte insgesamt jedoch tendenziell eine Unterschätzung dar.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Takeda stimmt dem IQWiG zu, dass die Berechnung der Patientenpopulation mit Unsicherheit behaftet ist. Im Folgenden stellt Takeda eine Neuberechnung der Patientenzahlen dar. Zu der nachfolgenden Herleitung der Patienten ist anzumerken, dass CTCL eine sehr seltene Erkrankung ist, deren Diagnostik durch die Heterogenität,</p>	<p>Zu „10. Anzahl an Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Variabilität und Ähnlichkeit mit vielen anderen Hauterkrankungen viele Jahre dauern kann. Eine systematische Erfassung von epidemiologischen Kennzahlen wie Anzahl an Patienten in den einzelnen Entitäten, CD30-Expression, Anteil an Patienten in frühen oder fortgeschrittenen Stadien, Fortschreitung der Erkrankung etc. liegt nicht vor. Verfügbar sind lediglich Fallberichte sowie retrospektive Analysen aus Europa oder Amerika. Diese sind, wie das IQWiG anmerkte, nur begrenzt valide. Die Neuberechnung ist konservativer als die ursprüngliche Kalkulation und stellt deshalb eine tendenzielle Überschätzung der Patientenzahlen dar: Das Ergebnis der Neuberechnung soll als oberes Ende der Spanne die maximal mögliche Anzahl an Patienten darstellen. Das untere Ende der Spanne entspricht der Anzahl an Patienten in dem eingereichten Nutzendossier.</p> <p>1. Identifikation der CTCL-Entitäten mit CD30+ CTCL</p> <p>Auf Grundlage der Publikationen von Willemze et al. 2005, Dippel et al. 2017, Assaf et al. 2007 wurden die nachfolgenden CTCL-Entitäten identifiziert, die CD30-Zellen exprimieren können (24-26):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fungoides <ul style="list-style-type: none"> o Folliculotropic MF o Pagetoid reticulosis o Granulomatous slack skin o Transformierte Mycosis fungoides - Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom 	<p>um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p> <p>Für die Untergrenze der Patientenzahlen legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Untergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Dieser Wert ist aufgrund von nicht nachvollziehbaren Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet und stellt insgesamt tendenziell eine Unterschätzung dar.</p> <p>Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen herangezogen. Die Obergrenze der Patientenzahlen ist aufgrund von methodischer Schwächen und getroffenen Annahmen in der Herleitung mit Unsicherheit behaftet. Inwiefern sich die daraus ergebenden gegenläufigen Abweichungen gegenseitig aufwiegen, ist auf der Grundlage der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewertbar. Insgesamt stellen die Angaben eine Annäherung an die Obergrenze dar.</p> <p>(siehe S. 11 der TG)</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphomatoide Papulose - Sézary Syndrom - Primär kutanes γ/δ T-Zell Lymphom - Subkutanes pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom - Primär kutane CD4+ klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation <p>Anhand des WHO-Registers lassen sich die Anteile der einzelnen Subentitäten an der gesamten CTCL-Population errechnen (Tabelle 4). <i>Tabelle 4: Prozentuale Anteile der verschiedenen CTCL-Subentitäten</i></p> <table border="1" data-bbox="277 922 1205 1358"> <thead> <tr> <th>Entität</th> <th>Anteil an CTCL N= 1476</th> <th>Anzahl an CTCL</th> <th>CD30-Expression *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total T-cell lymphoma in registry/ trial</td> <td>100%</td> <td>1.408</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mycosis fungoides gesamt</td> <td>64%</td> <td>904</td> <td>51% - 59%</td> </tr> <tr> <td>Mycosis fungoides</td> <td>57%</td> <td>800</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Folliculotropic MF</td> <td>6%</td> <td>86</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Pagetoid reticulosis</td> <td>1%</td> <td>14</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Granulomatous slack skin</td> <td>0%</td> <td>4</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Transformierte Mycosis fungoides</td> <td>n/a</td> <td>n/a</td> <td>n/a</td> </tr> </tbody> </table>	Entität	Anteil an CTCL N= 1476	Anzahl an CTCL	CD30-Expression *	Total T-cell lymphoma in registry/ trial	100%	1.408		Mycosis fungoides gesamt	64%	904	51% - 59%	Mycosis fungoides	57%	800	n/a	Folliculotropic MF	6%	86	n/a	Pagetoid reticulosis	1%	14	n/a	Granulomatous slack skin	0%	4	n/a	Transformierte Mycosis fungoides	n/a	n/a	n/a	
Entität	Anteil an CTCL N= 1476	Anzahl an CTCL	CD30-Expression *																															
Total T-cell lymphoma in registry/ trial	100%	1.408																																
Mycosis fungoides gesamt	64%	904	51% - 59%																															
Mycosis fungoides	57%	800	n/a																															
Folliculotropic MF	6%	86	n/a																															
Pagetoid reticulosis	1%	14	n/a																															
Granulomatous slack skin	0%	4	n/a																															
Transformierte Mycosis fungoides	n/a	n/a	n/a																															

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1" data-bbox="277 488 1205 863"> <tr> <td>Primär kutane anaplastisches großzelliges Lymphom</td> <td>10%</td> <td>146</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Lymphomatoide Papulose</td> <td>17%</td> <td>236</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Sézary Syndrom</td> <td>4%</td> <td>52</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>Primär kutanes $\gamma\delta$ T-Zell Lymphom</td> <td>1%</td> <td>13</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Subkutanes pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom</td> <td>1%</td> <td>18</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Primär kutanes CD4+ klein- bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation</td> <td>3%</td> <td>39</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td colspan="4">CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; MF: Mycosis fungoides; n/a: nicht verfügbar Quelle: Willemze et al. 2005 (26)</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 935 1267 1201">In dem Register der WHO werden unter anderem die Häufigkeiten der kutanen B- und T-Zell Lymphome, sowie deren Subentitäten berichtet. Aus der Gesamtpopulation von 1.905 Fällen werden zunächst die B-Zell Lymphome (n=429) subtrahiert. Das ergibt eine Gesamtsumme von 1.476 T-Zell-Lymphomen. Aus der Verteilung der Patienten in dem WHO Register lassen sich die Anteile der CD30-Zellen exprimierenden Subentitäten errechnen (1408 von 1476). So ergibt sich für 800 MF Patienten von 1.408 CD30-positiven CTCL ein Anteil von 57% (25, 26).</p> <p data-bbox="277 1270 1267 1364">Der Anteil der CD30-Expression innerhalb der Entitäten ist selektiv erfasst und publiziert. Gemäß Sabattini et al. (2013) und Scarisbrick et al. (2015) exprimieren 51 % bis 59 % der MF-Patienten, 100 % der Patienten mit</p>	Primär kutane anaplastisches großzelliges Lymphom	10%	146	100%	Lymphomatoide Papulose	17%	236	100%	Sézary Syndrom	4%	52	51%	Primär kutanes $\gamma\delta$ T-Zell Lymphom	1%	13	n/a	Subkutanes pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	1%	18	n/a	Primär kutanes CD4+ klein- bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation	3%	39	n/a	CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; MF: Mycosis fungoides; n/a: nicht verfügbar Quelle: Willemze et al. 2005 (26)				
Primär kutane anaplastisches großzelliges Lymphom	10%	146	100%																											
Lymphomatoide Papulose	17%	236	100%																											
Sézary Syndrom	4%	52	51%																											
Primär kutanes $\gamma\delta$ T-Zell Lymphom	1%	13	n/a																											
Subkutanes pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	1%	18	n/a																											
Primär kutanes CD4+ klein- bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation	3%	39	n/a																											
CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; MF: Mycosis fungoides; n/a: nicht verfügbar Quelle: Willemze et al. 2005 (26)																														

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>transformierter MF und 51 % der Patienten mit Sézary Syndrom CD30-positive Zellen (27, 28). Weiterhin liegt bei pcALCL und LyP eine 100% CD30-Expression vor, weil die CD30-Expression Teil der Krankheitsdefinition ist. Für alle anderen Subentitäten sind keine Daten zur CD30-Expression publiziert worden. Die konservative Neubewertung geht daher von einer maximalen CD30-Expression bei 100 % der Patienten aus.</p> <p>Um den Anteil der CD30-exprimierenden CTCL zu erhalten, werden die Anteile an den CTCL mit CD30-Expression wie folgt errechnet:</p> <p>MF: Anteil MF (64%) * CD30-Expression (59%) = 37,8% CD30-positive MF</p> <p>pcALCL: 10% * 100% = 10%</p> <p>LyP: 17% * 100% = 17%</p> <p>SS: 4% * 51% = 2%</p> <p>Primär kutanes γ/δ T-Zell Lymphom: 1% * 100% = 1%</p> <p>Subkutanes pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom: 1% * 100% = 1%</p> <p>Primär kutanes CD4+ klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation: 3% * 100% = 3%</p> <p>Aufsummiert ergibt sich ein Anteil an CD30-positiven CTCL von 71,8%.</p> <p>Werden im nächsten Schritt aus der jährlichen Gesamtzahl von 610 Patienten (siehe Krebsregister (29)) mit CTCL die Anzahl mit CD30-positiver Entität abgezogen (etwa 71,8 % der Patienten exprimieren CD30-positive</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zellen), dann erhalten wir eine Gesamtsumme von 438 Patienten mit CD30-positiver Erkrankung in Deutschland.</p> <p>2. Anzahl Patienten mit mind. 1 vorangegangenen systemischen Therapie</p> <p>Ca. zwei Drittel aller Mycosis fungoides-Patienten befinden sich in frühen MF-Stadien. Die Erkrankung dieser Patienten wird überwiegend topisch behandelt, kann spontan heilen, und muss im Fall einer Progression nicht unmittelbar zu einem fortgeschrittenen Stadium führen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist also eine sehr geringe Anzahl an Patienten relevant und diese Patienten lassen sich nicht valide aus der Literatur herleiten. Ca. 33 % der Patienten mit Mycosis fungoides befinden sich in fortgeschrittenen Stadien (27). Diese Patienten erhalten in der Regel eine systemische Therapie, die meist nur kurz anspricht und schnell zum Therapiewechsel führen kann. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patienten mindestens einmal im Jahr einen Progress erleiden.</p> <p>Im folgenden Rechenschritt wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die Quote von 33 % Patienten mit systemischer Therapie im fortgeschrittenen Stadium auf alle Patienten mit MF zutrifft und sich des Weiteren auf alle anderen Subentitäten im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragen lässt. Wendet man diese Rate auf die 438 CD30-positiven CTCL-Patienten an, erhält man eine maximale Patientenzahl von 145 im Anwendungsgebiet. Bezogen auf 87,6 % der Bevölkerung in der GKV-Zielpopulation ergeben sich 127 Patienten als maximal mögliche Patientenpopulation in der Zielpopulation.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda kann die obere Spanne der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation unter großer Unsicherheit auf 127 Patienten erhöht werden.</p>	
17	<p><u>11. Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie</u></p> <p>G-BA-Anmerkung:</p> <p><i>„Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie“ ist ein Endpunkt der post hoc analysiert wurde. Den Unterlagen des pU sind keine Informationen zur Definition des Beginns einer nächsten antineoplastischen Therapie zu entnehmen. Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit des Patienten und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen werden nicht aufgeführt. Vor diesem Hintergrund werden eine nachfolgende antineoplastische Therapie und die Zeit bis zum Beginn dieser nicht als patientenrelevant eingeschätzt und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i></p> <p>Takeda-Position:</p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie war als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten weiteren antineoplastischen Therapie oder bis zum letzten Kontakt bei Patienten, die</p>	<p>Zu „11. Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie</p> <p>Takeda-Position:“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatten, definiert.</p> <p>Im Studienprotokoll wurden die Therapiebedürftigkeit eines Patienten und die Entscheidung einer weiteren Therapie nicht detailliert definiert. Die Entscheidung erfolgte aufgrund der Einschätzung der Therapiebedürftigkeit des Patienten durch den behandelnden Arzt. Dieses Vorgehen spiegelt die Versorgungsrealität wider und ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Gemäß Literatur und S2-Leitlinie Kutanes Lymphom wird die Therapieentscheidung bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom aufgrund Vorliegen folgender Faktoren abgewogen (25): Krankheitscharakteristika des Patienten, vorliegende Komorbiditäten, Verfügbarkeit von Therapieoptionen und eventuelle Toxizitäten der geplanten Behandlung. Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit komparativer Evidenz und niedrigen Evidenzstufen der Leitlinien sind die Therapieentscheidungen vor allem von der Erfahrung des behandelnden Arztes geprägt (30, 31).</p> <p>Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit:</p> <p>Im Studienprotokoll wurden keine Kriterien für die Therapiebedürftigkeit des Patienten für eine nachfolgende antineoplastische Therapie festgelegt. Dieses festzulegen würde die klinische Expertise des Prüfarztes beeinflussen.</p> <p>Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen:</p> <p>Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen sind vielfältig und komplex. Neben einer patientenindividuellen Entscheidung, die der Prüfarzt in Abstimmung mit dem Patienten treffen sollte, sind klinischer</p>	<p>SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progress und symptomatische Verschlechterung (in Abwesenheit einer „klinischen Progression“) auslösend für eine Therapieentscheidung.</p> <p>Einen Patienten nicht weiter zu therapieren ist für diese onkologische Erkrankung keine Option.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda ist der Endpunkt Zeit bis zur nächsten neoplastischen Therapie patientenrelevant und sollte in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.</p>	
56, 58	<p>12. <u>Weitere Analysen zur Lebensqualität (Skindex-29)</u></p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>„Der pU leitete post hoc MID innerhalb der Studienpopulation ab und führte basierend auf den MID Responderanalysen durch. Die Ableitung der MID ist lediglich für die Domäne „Symptome“ im Supplement des SAP beschrieben [11]. Untersuchungen zur MID der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ wurde nicht a priori geplant bzw. in den Studienunterlagen beschrieben. Darüber hinaus findet sich keine explizite Darstellung der Ergebnisse zur Ableitung der MID. Es ist somit nicht ersichtlich, wie viele Patienten zur Ableitung herangezogen wurden und wie sich die abgeleiteten MID innerhalb der drei verteilungsbasierten Verfahren untereinander vergleichen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><i>Davon unbenommen bestehen auch hier die bereits oben ausgeführten Kritikpunkte bzgl. des fehlenden Vergleichs zu einem Ankerinstrument und die Darstellung der externen Validität der MID (siehe Skindex-29, Domäne „Symptome“). Aus diesen Gründen wurde auf die Darstellung der Responder-Analysen in der Nutzenbewertung verzichtet.“...</i></p> <p><i>„Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum lediglich die Verbesserung der Hautsymptomatik, aber nicht die Verschlechterung untersucht wurde. Die Verschlechterung der kutanen Erkrankungslast wird ebenfalls als patienten-relevant erachtet und sollte ebenso untersucht werden.“</i></p> <p>Position von Takeda</p> <p>Takeda bedauert die Nicht-Berücksichtigung der Skindex-29-Responderanalysen in der Nutzenbewertung des G-BA. Die MID-Werte wurden mit drei verschiedenen Verfahren berechnet (Tabelle 5). Anschließend wurde der konservativste Ansatz gewählt und der größte der drei ermittelten MID-Werte für die Analyse verwendet. Diese Analysen stellen aus Sicht von Takeda einen adäquaten Ansatz dar, um klinisch relevante Unterschiede für Lebensqualitäts-Fragebögen zu erfassen, wenn noch keine externen Validierungen verfügbar sind. Die MID-Ableitung für den Skindex-29-Gesamtscore und die Domänen Emotionen und Funktionen erfolgte gemäß derselben Methodik wie für die Domäne Symptome. Die entsprechende Methodik wird in einem Anhang zum SAP beschrieben (32).</p> <p><i>Tabelle 5: Skindex-29-MID in der ALCANZA-Studie entsprechend der drei durchgeführten Ableitungsverfahren</i></p> <table border="1" data-bbox="271 1342 1207 1398"> <tr> <td>Verfahren zur MID-</td> <td>0,5 der</td> <td>Cohen's</td> <td>Standardfehler</td> </tr> </table>	Verfahren zur MID-	0,5 der	Cohen's	Standardfehler	<p>Zu „12. Weitere Analysen zur Lebensqualität (Skindex-29)</p> <p>Position von Takeda“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29</i></p> <p>Die Hautsymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit der Symptomdomäne des Skindex-29-Fragebogens erfasst. Der Skindex-29 wurde zu Beginn jeder Studienvisite, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach dem Behandlungsende eingesetzt.</p>
Verfahren zur MID-	0,5 der	Cohen's	Standardfehler			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="275 488 1211 826"> <thead> <tr> <th>Ableitung</th> <th>Standardabweichung (SD) der Score-Veränderung</th> <th>Effektgröße</th> <th>(SEM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Skindex-29-Gesamtscore</td> <td>10,249</td> <td>10,515</td> <td>4,392</td> </tr> <tr> <td>Domäne: Symptome</td> <td>12,282</td> <td>11,238</td> <td>9,045</td> </tr> <tr> <td>Domäne: Emotionen</td> <td>10,204</td> <td>11,470</td> <td>7,059</td> </tr> <tr> <td>Domäne: Funktionen</td> <td>10,583</td> <td>12,409</td> <td>6,693</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p> <p>Um den Lebensqualitäts-Vorteil der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zusätzlich zu belegen, werden im Folgenden weitere Lebensqualitäts-Analysen zum Skindex-29-Gesamtscore, sowie den Subdomänen Funktionen und Emotionen präsentiert. Analog zum im Prüfplan präspezifizierten Vorgehen für die Symptom-Domäne des Skindex-29 wurden die maximalen Verbesserungen für die Domänen Emotionen und Funktionen sowie den Skindex-29-Gesamtscore ermittelt und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Zusätzlich wurden Hedges' g berechnet, um die klinische Relevanz der Unterschiede zu ermitteln. Außerdem werden, wie vom G-BA angeregt, vergleichbare Analysen für Skindex-29-Verschlechterungen vorgelegt.</p> <p>Analysen der maximalen Skindex-29-Verbesserungen der Lebensqualität</p> <p>Die Analysen der Lebensqualität gemäß Skindex-29 zeigen für die</p>				Ableitung	Standardabweichung (SD) der Score-Veränderung	Effektgröße	(SEM)	Skindex-29-Gesamtscore	10,249	10,515	4,392	Domäne: Symptome	12,282	11,238	9,045	Domäne: Emotionen	10,204	11,470	7,059	Domäne: Funktionen	10,583	12,409	6,693	<p>Es liegen Auswertungen zu der maximalen Veränderung der kutanen Symptomatik zwischen Baseline und während der Behandlungsphase (inkl. Behandlungsende) vor. Diese zeigen sowohl für die maximale Verbesserung (maximale Reduktion) als auch für die maximale Verschlechterung (maximaler Anstieg) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die statistisch signifikante maximale Verbesserung der kutanen Symptomatik unter Brentuximab Vedotin ist nach Hedges' g klinisch relevant (-0,85; 95 %-KI [-1,23; -0,46]).</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten Ergebnisse zu der maximalen Verbesserung bzw. maximalen Verschlechterung der kutanen Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass sich die Behandlungszeiten zwischen beiden Studienarmen stark unterscheiden. Diese waren im Brentuximab Vedotin-Arm deutlich länger als im Kontrollarm.</p> <p>Die Erhebung der kutanen Symptomatik für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm erfolgte daher deutlich häufiger als im Kontrollarm. Aus diesem Grund liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor. Daneben stellen die vorgelegten Auswertungen eine Momentaufnahme des Zustands des Patienten zu einem unbekanntem Zeitpunkt während der Behandlungsphase (bzw. ggf. zum</p>
Ableitung	Standardabweichung (SD) der Score-Veränderung	Effektgröße	(SEM)																						
Skindex-29-Gesamtscore	10,249	10,515	4,392																						
Domäne: Symptome	12,282	11,238	9,045																						
Domäne: Emotionen	10,204	11,470	7,059																						
Domäne: Funktionen	10,583	12,409	6,693																						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Domänen Emotionen und Funktionen sowie für den Skindex-29-Gesamtscore signifikant stärkere maximale Verbesserungen mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie mit Methotrexat oder Bexaroten (Tabelle 6) (10). Für die Skindex-29-Domäne Emotionen und für den Skindex-29-Gesamtscore wurde anhand der Berechnung von Hedges' g auch die klinische Relevanz nachgewiesen. Sowohl für die Skindex-29-Domäne Emotionen (-0,79 [95 %-KI: -1,16; -0,42] als auch für den Skindex-29-Gesamtscore (-0,76 [95 %-KI: -1,14; -0,39]) lag Hedges' g über der Grenze der klinischen Relevanz von 0,2. Die Skindex-29-Domäne Funktionen verfehlte die klinische Relevanzgrenze mit 0,19 knapp (Hedges' g: -0,56 [95 %-KI: -0,92; -0,19]).</p> <p><i>Tabelle 6: Ergebnisse für die Skindex-29-Domänen Emotionen und Funktionen sowie für den Skindex-29-Gesamtscore in der ITT-Population (maximale Verbesserungen bis EoT)</i></p> <table border="1" data-bbox="273 1023 1178 1394"> <thead> <tr> <th>Studie ALCANZA C25001</th> <th>Brentuximab Vedotin N=64</th> <th>Methotrexat oder Bexaroten N=64</th> <th>MWD [95 %-KI]</th> <th>Hedges' g [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Skindex-29, Emotionen</td> </tr> <tr> <td>Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td>62 (97) 49,47 (22,73)</td> <td>59 (92) 45,76 (22,87)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Max. Reduktion, n (%) MW (SD)</td> <td>59 (92) -23,13 (21,87)</td> <td>56 (88) -7,73 (15,34)</td> <td>-14,8 [-21,5; -8,0]</td> <td>-0,79 [-1,16; -0,42]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Skindex-29, Funktionen</td> </tr> <tr> <td>Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td>62 (97) 42,28 (25,94)</td> <td>59 (92) 40,39 (24,99)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Studie ALCANZA C25001	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexat oder Bexaroten N=64	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	Skindex-29, Emotionen					Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)			Max. Reduktion, n (%) MW (SD)	59 (92) -23,13 (21,87)	56 (88) -7,73 (15,34)	-14,8 [-21,5; -8,0]	-0,79 [-1,16; -0,42]	Skindex-29, Funktionen					Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)			<p>Behandlungsende) dar. Die Ergebnisse sind daher als hoch verzerrt anzusehen. Zeit-adjustierte Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Insgesamt schränken die genannten methodischen Limitationen die Aussagekraft der Auswertung zur Hautsymptomatik auf Basis der Symptomdomäne des Skindex-29 derart stark ein, dass der Vorteil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der Verbesserungen der Krankheitssymptomatik großen Unsicherheiten unterliegt.</p> <p><i>(siehe S. 6 und 7 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-G, Skindex-29</i></p> <p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des FACT-G und Skindex-29 Fragebogens erfolgte zu Baseline, zum Beginn jeder Studiervisite und zum Behandlungsende.</p> <p>Für den FACT-G legte der pharmazeutische Unternehmer u.a. Responderanalysen vor. Es wurden jene Patienten als Responder gewertet, welche während der Behandlungszeit eine Verbesserung gegenüber Baseline um die entsprechende Responder Schwelle zeigten. Weder für den Gesamtscore (Responder Schwelle = 4) noch für die</p>
Studie ALCANZA C25001	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexat oder Bexaroten N=64	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]																												
Skindex-29, Emotionen																																
Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)																														
Max. Reduktion, n (%) MW (SD)	59 (92) -23,13 (21,87)	56 (88) -7,73 (15,34)	-14,8 [-21,5; -8,0]	-0,79 [-1,16; -0,42]																												
Skindex-29, Funktionen																																
Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)																														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1" data-bbox="275 491 1178 845"> <tr> <td>Max. Reduktion, n (%) MW (SD)</td> <td>59 (92) -18,22 (23,03)</td> <td>56 (88) -6,50 (17,25)</td> <td>-11,5 [-18,6; -4,3]</td> <td>-0,56 [-0,92; -0,19]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Skindex-29, Gesamtscore</td> </tr> <tr> <td>Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td>61 (95) 49,84 (22,03)</td> <td>57 (89) 47,91 (20,04)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Max. Reduktion, n (%) MW (SD)</td> <td>58 (91) -22,09 (22,55)</td> <td>54 (84) -7,02 (14,61)</td> <td>-14,9 [-21,7; -8,1]</td> <td>-0,76 [-1,14; -0,39]</td> </tr> <tr> <td colspan="5"> Höhere Scores spiegeln eine schlechtere Lebensqualität wider. EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximal; MW: Mittelwert; MVD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10) </td> </tr> </table> <p data-bbox="275 914 1267 978">Analysen der maximalen Verschlechterung der Lebensqualität gemessen mit Skindex-29</p> <p data-bbox="275 999 1267 1334">Die Analysen der maximalen Skindex-29-Anstiege (Verschlechterungen) zeigen keine signifikanten Unterschiede und somit auch keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin- und der Kontrollgruppe (10). In allen Skindex-29-Domänen (Symptome, Emotionen, Funktionen) sowie im Gesamtscore waren die maximalen Verschlechterungen jedoch tendenziell geringer mit Brentuximab Vedotin als mit der Kontrolltherapie. Diese Analyse bestätigt, dass eine Therapie mit Brentuximab Vedotin mit tendenziell weniger Verschlechterungen der Dermatologie-assoziierten Lebensqualität assoziiert ist als die Kontrolltherapie.</p>	Max. Reduktion, n (%) MW (SD)	59 (92) -18,22 (23,03)	56 (88) -6,50 (17,25)	-11,5 [-18,6; -4,3]	-0,56 [-0,92; -0,19]	Skindex-29, Gesamtscore					Baseline, n (%) MW (SD)	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)			Max. Reduktion, n (%) MW (SD)	58 (91) -22,09 (22,55)	54 (84) -7,02 (14,61)	-14,9 [-21,7; -8,1]	-0,76 [-1,14; -0,39]	Höhere Scores spiegeln eine schlechtere Lebensqualität wider. EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximal; MW: Mittelwert; MVD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)					<p data-bbox="1290 491 2063 587">Subskalen (Responderschwelle = 2) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p data-bbox="1290 608 2063 807">Für den Skindex-29 liegen für den Gesamtscore und die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ sowohl Auswertungen zur maximalen Veränderung des Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit als auch zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten vor.</p> <p data-bbox="1290 828 2063 1299">Die Auswertungen zur maximalen Veränderung des Skindex-29 Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zeigt statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin in der maximalen Reduktion des Scores für den Gesamtscore und Domänen „Emotion“ und „Funktion“, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht. Für den Gesamtscore (Hedges´g: -0,76; 95 %-KI [-1,14; -0,39]) und die Domäne „Emotion“ (Hedges´g: -0,79; 95 %-KI [-1,16; -0,42]) ist die Verbesserung auch nach Hedges´g relevant. Hinsichtlich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (maximaler Anstieg des Scores) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p data-bbox="1290 1319 2063 1378">Die in der Kategorie Morbidität genannten Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der</p>
Max. Reduktion, n (%) MW (SD)	59 (92) -18,22 (23,03)	56 (88) -6,50 (17,25)	-11,5 [-18,6; -4,3]	-0,56 [-0,92; -0,19]																							
Skindex-29, Gesamtscore																											
Baseline, n (%) MW (SD)	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)																									
Max. Reduktion, n (%) MW (SD)	58 (91) -22,09 (22,55)	54 (84) -7,02 (14,61)	-14,9 [-21,7; -8,1]	-0,76 [-1,14; -0,39]																							
Höhere Scores spiegeln eine schlechtere Lebensqualität wider. EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximal; MW: Mittelwert; MVD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
<p>Table 7: Ergebnisse für die Skindex-29-Verschlechterungen in der ITT-Population (maximale Verschlechterung bis EoT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 571 539 687">Studie ALCANZA C25001</th> <th data-bbox="539 571 741 687">Brentuximab Vedotin N=64</th> <th data-bbox="741 571 943 687">Methotrexat oder Bexaroten N=64</th> <th data-bbox="943 571 1093 687">MWD [95 %-KI]</th> <th data-bbox="1093 571 1263 687">Hedges' g [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="271 687 1263 743">Skindex-29, Symptome</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 743 539 831">Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td data-bbox="539 743 741 831">61 (95) 57,47 (23,37)</td> <td data-bbox="741 743 943 831">57 (89) 55,10 (21,10)</td> <td data-bbox="943 743 1093 831"></td> <td data-bbox="1093 743 1263 831"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 831 539 919">Max. Anstieg, n (%) MW (SD)</td> <td data-bbox="539 831 741 919">58 (91) 1,83 (19,22)</td> <td data-bbox="741 831 943 919">54 (84) 7,42 (16,30)</td> <td data-bbox="943 831 1093 919">-5,5 [-12,0; 1,0]</td> <td data-bbox="1093 831 1263 919">-0,30 [-0,67; 0,06]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="271 919 1263 975">Skindex-29, Emotionen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 975 539 1062">Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td data-bbox="539 975 741 1062">62 (97) 49,47 (22,73)</td> <td data-bbox="741 975 943 1062">59 (92) 45,76 (22,87)</td> <td data-bbox="943 975 1093 1062"></td> <td data-bbox="1093 975 1263 1062"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1062 539 1150">Max. Anstieg, n (%) MW (SD)</td> <td data-bbox="539 1062 741 1150">59 (92) -1,42 (12,58)</td> <td data-bbox="741 1062 943 1150">56 (88) 3,62 (14,98)</td> <td data-bbox="943 1062 1093 1150">-4,6 [-9,7; 0,5]</td> <td data-bbox="1093 1062 1263 1150">-0,35 [-0,71; 0,01]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="271 1150 1263 1206">Skindex-29, Funktionen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1206 539 1294">Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td data-bbox="539 1206 741 1294">62 (97) 42,28 (25,94)</td> <td data-bbox="741 1206 943 1294">59 (92) 40,39 (24,99)</td> <td data-bbox="943 1206 1093 1294"></td> <td data-bbox="1093 1206 1263 1294"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1294 539 1382">Max. Anstieg, n (%) MW (SD)</td> <td data-bbox="539 1294 741 1382">59 (92) 3,11 (12,74)</td> <td data-bbox="741 1294 943 1382">56 (88) 5,02 (17,16)</td> <td data-bbox="943 1294 1093 1382">-1,7 [-7,2; 3,9]</td> <td data-bbox="1093 1294 1263 1382">-0,12 [-0,48; 0,23]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="271 1382 1263 1398">Skindex-29, Gesamtscore</td> </tr> </tbody> </table>		Studie ALCANZA C25001	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexat oder Bexaroten N=64	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	Skindex-29, Symptome					Baseline, n (%) MW (SD)	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)			Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	58 (91) 1,83 (19,22)	54 (84) 7,42 (16,30)	-5,5 [-12,0; 1,0]	-0,30 [-0,67; 0,06]	Skindex-29, Emotionen					Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)			Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	59 (92) -1,42 (12,58)	56 (88) 3,62 (14,98)	-4,6 [-9,7; 0,5]	-0,35 [-0,71; 0,01]	Skindex-29, Funktionen					Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)			Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	59 (92) 3,11 (12,74)	56 (88) 5,02 (17,16)	-1,7 [-7,2; 3,9]	-0,12 [-0,48; 0,23]	Skindex-29, Gesamtscore					<p>Ergebnisse zur Symptomdomäne des Skindex-29 treffen gleichermaßen auf die Ergebnisse des Skindex-29 zur maximalen Veränderung der Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zu. Die Ergebnisse der maximalen Veränderung des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden daher als hoch verzerrt und mit geringer Aussagsicherheit bewertet.</p> <p>Gegenüber diesen Einschränkungen ist für die Ergebnisse des Skindex-29 zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten festzustellen, dass die Zeitpunkte der Datenerhebung bekannt sind. Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es liegen zu den jeweiligen Zeitpunkten (Zyklus 2, Behandlungsende) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Insgesamt sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großen Unsicherheiten behaftet. Positive Effekte zeigen sich für Brentuximab Vedotin auf Basis des Skindex-29 nur in einer der beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungsstrategien. Auch spiegeln sich diese positiven Effekte nicht in den Ergebnissen zum FACT-G wieder. Die Ergebnisse unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Die genannten Limitationen schränken die Aussagekraft der</p>
Studie ALCANZA C25001	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexat oder Bexaroten N=64	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]																																																					
Skindex-29, Symptome																																																									
Baseline, n (%) MW (SD)	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)																																																							
Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	58 (91) 1,83 (19,22)	54 (84) 7,42 (16,30)	-5,5 [-12,0; 1,0]	-0,30 [-0,67; 0,06]																																																					
Skindex-29, Emotionen																																																									
Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)																																																							
Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	59 (92) -1,42 (12,58)	56 (88) 3,62 (14,98)	-4,6 [-9,7; 0,5]	-0,35 [-0,71; 0,01]																																																					
Skindex-29, Funktionen																																																									
Baseline, n (%) MW (SD)	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)																																																							
Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	59 (92) 3,11 (12,74)	56 (88) 5,02 (17,16)	-1,7 [-7,2; 3,9]	-0,12 [-0,48; 0,23]																																																					
Skindex-29, Gesamtscore																																																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="259 488 1274 790"> <tr> <td>Baseline, n (%) MW (SD)</td> <td>61 (95) 49,84 (22,03)</td> <td>57 (89) 47,91 (20,04)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Max. Anstieg, n (%) MW (SD)</td> <td>58 (91) -0,54 (13,04)</td> <td>54 (84) 4,52 (14,61)</td> <td>-4,9 [-10,1; 0,2]</td> <td>-0,35 [-0,72; 0,01]</td> <td></td> </tr> </table> <p>Höhere Scores spiegeln eine schlechtere Lebensqualität wider. Bei Patienten ohne Score-Zunahme wurde der höchste Post-Baseline-Wert bis EoT gewertet. EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximal; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Aus Sicht von Takeda sollten die präsentierten Analysen zu den Skindex-29-Domänen Emotionen und Funktionen sowie zum Skindex-29-Gesamtscore Einschluss in die Nutzenbewertung finden. Weiterhin sollte der Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Lebensqualität mit dem Ausmaß beträchtlich eingestuft werden.</p>					Baseline, n (%) MW (SD)	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)				Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	58 (91) -0,54 (13,04)	54 (84) 4,52 (14,61)	-4,9 [-10,1; 0,2]	-0,35 [-0,72; 0,01]		<p>Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stark ein.</p> <p>(siehe S. 8 und 9 der TG)</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. [...]</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer</p>
Baseline, n (%) MW (SD)	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)																
Max. Anstieg, n (%) MW (SD)	58 (91) -0,54 (13,04)	54 (84) 4,52 (14,61)	-4,9 [-10,1; 0,2]	-0,35 [-0,72; 0,01]														

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. [...]</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
57	<p>13. Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>„Die Rücklaufquoten beider Instrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline, zu Beginn von Zyklus 2 und zum Behandlungsende akzeptabel. Erhebungszeitpunkte nach Zyklus 2 bzw. nach Behandlungsende wiesen deutlich geringere Rücklaufquoten auf und die Ergebnisse zu diesen Erhebungszeitpunkten werden als nicht ausreichend valide erachtet.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von CTCL-Patienten war eines der wesentlichen Ziele der ALCANZA-Studie. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Brentuximab Vedotin die Dermatologie-assoziierte Lebensqualität (Skindex-29) im Vergleich zur Kontrolltherapie statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert. Einzelheiten werden im Dossier und an anderer Stelle in dieser Stellungnahme präsentiert.</p> <p>Die Rücklaufquoten der Lebensqualitäts-Fragebögen werden im Dossier detailliert dargestellt. Bei jeder Visite waren die Lebensqualitäts-Fragebögen vor Durchführung aller anderen Studienaktivitäten von den Patienten als erstes auszufüllen. Dadurch wurde eine hohe Rücklaufquote erreicht und Beeinflussungen durch nachfolgende Studienaktivitäten vermieden.</p> <p>Die Basis für die Berechnung der Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen war die Zahl der Patienten, die im jeweiligen Zyklus therapiert wurden (CSR Tabellen 14.3.1.25A und 14.3.1.25B) (33).</p>	<p>Zu „13. Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen Position von Takeda:“</p> <p>Siehe: 12. Weitere Analysen zur Lebensqualität (Skindex-29)</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Die Rücklaufquoten zu den einzelnen Zyklen wurden vor dem Hintergrund der Zahl der Patienten unter Therapie berechnet. Nur diese Patienten konnten einem bestimmten Zyklus zugeordnet werden. Bei dieser Betrachtungsweise ergibt sich eine sehr hohe Rücklaufquote (siehe Dossier Modul 4, Seiten 114, 149). Durchweg füllten mehr als 70 % der im jeweiligen Zyklus behandelten Patienten die Fragebögen aus.</p> <p>Zusätzlich sei darauf hingewiesen, dass die präsentierten Responder-Analysen in der ITT-Population unter Berücksichtigung aller Patienten durchgeführt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Keine, die Lebensqualität wurde in der Nutzenbewertung vom G-BA grundsätzlich akzeptiert. Die Klarstellung hinsichtlich der Rücklaufquoten sollte sich jedoch im finalen Beschluss und/oder den Tragenden Gründen widerspiegeln.</p>	
23	<p>14. <u>mSWAT: Validierung und Detailergebnisse</u></p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>„Bezogen auf die Beteiligung der Haut setzt das ORR4 zwingend ein vollständiges bzw. partielles Ansprechen der Haut nach mSWAT unter Bewertung durch den Prüfarzt voraus. Das Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt. Jedoch legt der pU hinsichtlich der Verwendung des mSWAT zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast keine aussagekräftigen Untersuchungen zur Validität und Reliabilität des Instrumentes vor. Es ist unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden.“</i></p>	

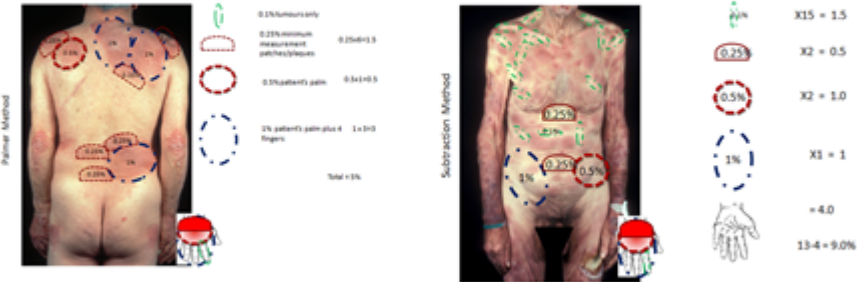
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Informationen zur Interrater-Reliabilität liegen nicht vor, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offenbleiben. Anhand der vorliegenden Informationen wird der mSWAT als ein nicht reliables und nicht valides Instrument zur Beurteilung der kutanen Erkrankungslast eingeschätzt.“</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Der mSWAT ist ein im Anwendungsgebiet (CTCL) etabliertes, bewährtes, an die Erfordernisse der Erkrankung angepasstes und von den internationalen Fachgesellschaften empfohlenes Instrument zur Erfassung der kutanen Symptomatik dieser Erkrankungen. Der mSWAT gilt aktuell als der Standard für die Erfassung der Krankheitsbelastung von CTCL-Patienten (34).</p> <p><i>Einheitliche Beurteilung der kutanen Krankheitslast durch mSWAT</i></p> <p>Bei Planung und Durchführung einer klinischen Studie ist generell der aktuelle Stand der Wissenschaft zu berücksichtigen. Der aktuelle Stand in Bezug auf Response-Beurteilung und klinische Endpunkte in der Indikation CTCL wurde 2011 von den führenden internationalen Fachgesellschaften in einem Konsensus-Papier zusammengefasst (35). Dieser Konsensus würdigte die besondere Bedeutung des mSWAT für die standardisierte Erfassung der kutanen Krankheitsbelastung. Die Erhebung der Symptomatik in der ALCANZA-Studie mittels mSWAT stellt also den aktuellen Stand der Wissenschaft und Forschung dar und war deshalb aus</p>	<p>Zu „14. mSWAT: Validierung und Detailergebnisse Position von Takeda:“</p> <p>Siehe: 1. Patientenrelevanz des mSWAT</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wissenschaftlicher Sicht unbedingt geboten. Andere Methoden für die Erfassung der Hautsymptomatik und -veränderungen sind beim CTCL zudem nicht implementiert, einzig der mSWAT ist das gegenwärtige übliche Instrument der fachärztlichen Beurteilung.</p> <p>Gleichzeitig wurde jedoch bei der Planung und Durchführung der ALCANZA-Studie auch den mit der Erhebung mittels mSWAT verbundenen Problemen Rechnung getragen. Die Abbildung sehr komplexer Hautbefunde, wie sie bei Mycosis fungoides die Regel sind, stellt eine erhebliche Herausforderung dar. Vor und während der Durchführung der ALCANZA-Studie erfolgten umfangreiche Schulungsmaßnahmen zur Implementierung des mSWAT bei den Prüfarzten. Diese Schulungen fanden zu Beginn der Studie in den Jahren 2012 und 2013 statt. Aus jedem Zentrum nahmen in der Regel der verantwortliche Prüfarzt und mindestens ein weiteres Mitglied seines Teams teil. Weiterhin wurde den Prüfzentren ein spezielles Trainingsvideo zur Verfügung gestellt. Abbildung 3 veranschaulicht die Erfassung des mSWAT:</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) – Training video covered:</p>  <p>Palmar Method Legend:</p> <ul style="list-style-type: none">0.1% (ulcers only) = 0.25 x 0.5 = 0.1250.25% (minimum measurement patches/lesions)0.5% (patients pain) = 0.5 x 0.5 = 0.251% (patients patch plus 4 fingers) = 1 x 0.5 = 0.5Total = 0.8% <p>Subtraction Method Legend:</p> <ul style="list-style-type: none">0.1% = X15 = 1.50.25% = X2 = 0.50.5% = X2 = 1.01% = X1 = 1= 4.013.4 = 9.0% <p><small>Credit: Dr Julia Scarisbrick MBHons CBP FRCP MD</small></p> <p>Abbildung 3: Erhebung des mSWAT-Scores in der ALCANZA-Studie entsprechend der Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome (36)</p> <p>Die Dokumentation erfolgte einheitlich mit einem standardisierten Dokumentationsbogen (36). Dieser standardisierte Dokumentationsbogen wurde von Takeda den Studienzentren zur Erfassung des mSWAT zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 8)</p> <p><i>Tabelle 8: mSWAT-Dokumentations- und Berechnungsbogen wie er in der ALCANZA-Studie verwendet wurde</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Körperregion	% BSA der Körperregion	Patch	Plaque	Tumor	
	Kopf	7 %				
	Nacken	2 %				
	Vorderer Rumpf	13 %				
	Arme	8 %				
	Vorderarme	6 %				
	Hände	5 %				
	Hinterer Rumpf	13 %				
	Gesäß	5 %				
	Oberschenkel	19 %				
	Beine	14 %				
	Füße	7 %				
	Leiste	1 %				
	<i>Anteil der Läsionen an der BSA</i>					
	<i>Gewichtungsfaktor</i>		X1	X2	X4	
	<i>Zwischensumme für BSA x Gewichtungsfaktor</i>					
	BSA: Körperoberfläche					

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 496 1247 536" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Quelle: Millennium (36)</div> <p>Mit diesem Dokumentationsbogen wurde der mSWAT Score standardisiert erhoben, um eine einheitliche Erfassung der Hautveränderungen zu gewährleisten.</p> <p>Die maximale Punktzahl des mSWAT beträgt 400. Ein Patient mit 10 % der Körperoberfläche als Patch, 3 % Plaque und 1,5 % Tumor kommt auf einen mSWAT von 22 (1 x 10 für Patches plus 2 x 3 für Plaques plus 4 x 1,5 für Tumore).</p> <p><i>Ableitung der Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumore</i></p> <p>Die Gewichtungsfaktoren des mSWAT spiegeln die unterschiedliche Krankheitsbelastung der Patienten durch Patches, Plaques bzw. Tumore wider (35). Durch diese Faktoren wird die Dicke/Intensität der dermalen Infiltration durch maligne T-Lymphozyten bei CTCL abgebildet. Die Krankheitsschwere der Patches lässt sich so von der Krankheitsschwere der Plaques bzw. Tumoren unterscheiden. Bereits im Jahr 2002 wurde demonstriert, dass ein Gewichtungsfaktoren-basierter Score der reinen Erfassung der betroffenen Hautfläche überlegen ist (1).</p> <p>Die aktuell verwendeten Gewichtungsfaktoren, 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore, beruhen auf einem 2011 erfolgten internationalen Konsens der weltweit führenden CTCL-Fachgesellschaften (35).</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitere Analysen und Ergebnisse zum mSWAT aus der ALCANZA-Studie</p> <p>Mit dieser Stellungnahme legt Takeda weitere Analysen zum mSWAT aus der ALCANZA-Studie vor (10). Zusätzlich zu den bisherigen Auswertungen, die den Ansprechstatus darstellten, analysierte Takeda die absoluten zahlenmäßigen Veränderungen des mSWAT-Scores, die Größe der betroffenen Körperoberfläche separat entsprechend den einzelnen Läsionstypen Patch, Plaque und Tumor, den prozentualen Anteil der betroffenen Gesamt-Körperoberfläche von Studienbeginn bis zum ersten Ansprechen (bzw. bis zum letzten dokumentierten Wert bei Patienten ohne Ansprechen) sowie die maximalen Verbesserungen und Verschlechterungen. Die Ergebnisse dieser neuen Analysen werden in Tabelle 9 bis Tabelle 12 präsentiert.</p> <p>Tabelle 9 zeigt, dass der mSWAT-Gesamtscore bei den Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe bis zum ersten Ansprechen um -17,21 abnahm, während in der Kontrollgruppe (Methotrexat oder Bexaroten) ein Anstieg um 0,41 beobachtet wurde. Die Differenz der Änderungen zum Ausgangswert betrug -17,62 [95 %-KI: -27,03; -8,22]; p=0,0003 zugunsten der Brentuximab Vedotin-Gruppe. Die Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) bestätigte die klinische Relevanz dieses Unterschieds (-0,65 [95 %-KI: -1,01; -0,3]). Der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls lag unterhalb von -0,2, so dass gemäß IQWiG-Methodik</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die klinische Relevanz als nachgewiesen gilt (37).</p> <p>Signifikante und klinisch relevante Verbesserungen wurden mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie auch für den prozentualen Anteil der von Tumoren befallenen Körperoberfläche -1,41 %-Punkte [95 %-KI: -2,21; -0,62]; p=0,0006; SMD (Hedges' g) -0,62 [95 %-KI: -0,98; -0,26] beobachtet. In der Brentuximab Vedotin-Gruppe ging die Tumorbelastung durchschnittlich um 2 Drittel zurück (Abnahme um 1,08 %-Punkte bei einem Ausgangswert von 1,5 %), während in der Kontrollgruppe eine Zunahme (+0,33 %-Punkte) beobachtet wurde. Hinter diesen vordergründig geringen Veränderungen verbergen sich große, in beträchtlichem Maße patientenrelevante Verbesserungen: Eine Abnahme der Tumorbelastung der Haut um 1,08 %-Punkte entspricht einer Tumorrückbildung um die Fläche der Hand inklusive Finger.</p> <p>Die gesamte, vom CTCL betroffene Körperoberfläche nahm in der Brentuximab Vedotin-Gruppe ebenfalls signifikant stärker ab als unter der Kontrolltherapie. Die mittlere Veränderung zum Ausgangswert betrug -11,43 %-Punkte mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zu einer Zunahme um 0,15 %-Punkte mit der Kontrolltherapie. Das entspricht einem Unterschied von -11,58 %-Punkten [95 %-KI: -17,22; -5,94]; p=0,0001. Dieser Unterschied ist ebenfalls klinisch relevant (SMD (Hedges' g): -0,71 [95 %-KI: -1,07; -0,36]. Die Reduktion der befallenen Hautfläche um -11,43 %-Punkte entspricht der Fläche von mehr als 10 Händen inklusive Fingern. Eine derart große Besserung der äußerlich gut sichtbaren CTCL-Hautveränderungen ist aus Sicht von Takeda unbedingt als patientenrelevant zu erachten.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das erhebliche, patientenrelevante Ausmaß der Verbesserungen der CTCL-Hautveränderungen mit Brentuximab demonstriert auch die mSWAT-Analyse der Patienten mit kompletter Hautremission (CR) (Tabelle 10). Bei diesen 17 Patienten waren zu Baseline durchschnittlich 11 % der Körperoberfläche von CTCL betroffen, darunter 1,8 % durch Tumore, 5,6 % durch Plaques und 3,6 % durch Patches (mSWAT-Score: 22,2). Unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin bildeten sich die erheblichen Hautveränderungen bei allen 17 Patienten komplett zurück. In der Kontrollgruppe gab es nur einen Patienten mit kompletter Hautremission. Dieser Patient hatte zudem eine wesentlich geringere Krankheitslast als der Durchschnitt der CR-Patienten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe. Lediglich 2 % der Körperoberfläche dieses Patienten waren vom CTCL betroffen (Tumor: 1 %, Plaque 1 %, Patch: 0 %; mSWAT-Score: 5,8).</p> <p><i>Tabelle 9: Veränderungen des mSWAT-Scores und der prozentualen Anteile der betroffenen Körperoberfläche insgesamt und nach Läsionstyp bei erster Response bzw. letzter verfügbarer Wert⁵</i></p>	

⁵ Die Analyse der Mittelwertdifferenzen erfolgte mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Hierbei wurden die Baselinewerte als Kovariablen berücksichtigt, sodass die Analyse adjustiert für zwischen den Behandlungsarmen bestehenden Baselineunterschieden erfolgte.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Endpunkt	Brentuximab Vedotin			Methotrexat oder Bexaroten			Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat oder Bexaroten			
	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	Mittelwert (SE) zum Visit ^b	Änderung zum Ausgangswert (SE)	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	Mittelwert (SE) zum Visit ^b	Änderung zum Ausgangswert (SE)	Differenz der Änderungen zum Ausgangswert ^a [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]
mSWAT Total^c	64	36,9 (32,3)	25,79 (3,34)	-17,21 (3,34)	64	49,1 (41,9)	43,41 (3,34)	0,41 (3,34)	-17,62 [-27,03; -8,22] 0,0003	-0,65 [-1,01; -0,3]
Tumor; % BSA^d	64	1,5 (2,2)	0,58 (0,28)	-1,08 (0,28)	62	1,8 (3,5)	2 (0,29)	0,33 (0,29)	-1,41 [-2,21; -0,62] 0,0006	-0,62 [0,98; -0,26]
Plaque, % BSA^d	64	8,8 (11,6)	6,08 (1,63)	-4,88 (1,63)	64	13,1 (16,1)	11,18 (1,63)	0,22 (1,63)	-5,1 [-9,7; -0,5] 0,0301	-0,39 [0,74; -0,04]
Patch, % BSA^d	64	13,3 (23,3)	10,54 (1,4)	-4,08 (1,4)	63	16 (21,4)	13,12 (1,41)	-1,51 (1,41)	-2,58 [-6,52; 1,37] 0,1987	-0,23 [-0,58; 0,12]
Anteil BSA^e %	64	23,6 (25,6)	15,68 (2,01)	-11,43 (2,01)	64	30,6 (27,2)	27,26 (2,01)	0,15 (2,01)	-11,58 [-17,22; -5,94] 0,0001	-0,71 [1,07; -0,36]

Mittelwerte zum Visit basieren auf einer ANCOVA mit Baseline als Co-Faktor
a: Kleinste-Quadrate Mittelwert
b: Visit bei erster Response (OR - Overall Response). Für Patienten, die OR nicht erreichen, der letzte verfügbare Wert.
c: Summe der gewichteten Teilscores (4-Tumor BSA + 2-Plaque BSA + 1-Patch BSA)
d: ungewichteter Rohwert
e: Summe der ungewichteten Teilscores (Tumor BSA + Plaque BSA + Patch BSA)

N = Anzahl Patienten
BSA: Körperoberfläche; KI = Konfidenzintervall; mSWAT: Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool (modified Severity Weighted Assessment Tool); NA = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz gemäß Hedges' g
Quelle: Zusatzanalysen, Stellungnahme (10)

Tabelle 10: Patienten mit vollständiger Haut-Remission (CR): Vom CTCL betroffene Körperanteile nach Läsionstyp, betroffene Körperoberfläche in Prozent und mSWAT-Werte zu Baseline

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin</th> <th colspan="2">Methotrexat oder Bexaroten</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mittelwert (SD) zu Baseline</th> <th>N</th> <th>Mittelwert (SD) zu Baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mSWAT Total</td> <td>17</td> <td>22,2 (22)</td> <td>1</td> <td>5,8 (NA)</td> </tr> <tr> <td>Tumor, % BSA^a</td> <td>17</td> <td>1,8 (2,7)</td> <td>1</td> <td>1 (NA)</td> </tr> <tr> <td>Plaque, % BSA^a</td> <td>17</td> <td>5,6 (9,1)</td> <td>1</td> <td>1 (NA)</td> </tr> <tr> <td>Patch, % BSA^a</td> <td>17</td> <td>3,6 (4,3)</td> <td>1</td> <td>0 (NA)</td> </tr> <tr> <td>Anteil BSA^a (%)</td> <td>17</td> <td>11 (10,9)</td> <td>1</td> <td>2 (NA)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a ungewichteter Rohwert</p> <p>N = Anzahl Patienten BSA: Körperoberfläche; Modifizierter, Schweregrads-gewichteter Untersuchungs-Tool (modified Severity Weighted Assessment Tool); NA = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: Zusatzanalysen, Stellungnahme (10)</p> <p>Maximale Reduktion (Verbesserung) und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores</p> <p>Die maximale Reduktion und die maximale Erhöhung wurden für alle Patienten berechnet, für die der Baseline-Wert und mindestens ein Wert während der Beobachtungszeit vorliegen. Patienten, bei denen keine Reduktion stattgefunden hat (bei denen sich die Werte also im Zeitverlauf durchgängig erhöht haben), weisen deshalb einen negativen Wert auf. Bei diesen Patienten wurde in der Reduktionsanalyse der niedrigste Post-</p>	Endpunkt	Brentuximab Vedotin		Methotrexat oder Bexaroten		N	Mittelwert (SD) zu Baseline	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	mSWAT Total	17	22,2 (22)	1	5,8 (NA)	Tumor, % BSA ^a	17	1,8 (2,7)	1	1 (NA)	Plaque, % BSA ^a	17	5,6 (9,1)	1	1 (NA)	Patch, % BSA ^a	17	3,6 (4,3)	1	0 (NA)	Anteil BSA ^a (%)	17	11 (10,9)	1	2 (NA)	
Endpunkt	Brentuximab Vedotin		Methotrexat oder Bexaroten																																	
	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	N	Mittelwert (SD) zu Baseline																																
mSWAT Total	17	22,2 (22)	1	5,8 (NA)																																
Tumor, % BSA ^a	17	1,8 (2,7)	1	1 (NA)																																
Plaque, % BSA ^a	17	5,6 (9,1)	1	1 (NA)																																
Patch, % BSA ^a	17	3,6 (4,3)	1	0 (NA)																																
Anteil BSA ^a (%)	17	11 (10,9)	1	2 (NA)																																

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Baseline-Anstieg gewertet. Umgekehrt weisen diejenigen Patienten, bei denen sich die Werte nur reduziert haben, in der Analyse der maximalen Anstiege einen negativen Wert auf. Bei diesen Patienten wurde in der Anstiegsanalyse die geringste Post-Baseline-Reduktion berücksichtigt.</p> <p>Diese Analyse der maximalen Verbesserungen zeigte statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie mit Methotrexat oder Bexaroten (Tabelle 11) (10). Die gesamte von Tumoren befallene Körperoberfläche nahm unter Brentuximab Vedotin um 1,01 %-Punkte [95 %-KI: 0,40; 1,63] stärker ab als mit der Kontrolltherapie (1,44% MW der maximalen Reduktion im Brentuximab Vedotin-Arm versus 0,43% MW der maximalen Reduktion im Kontroll-Arm). Dieser Unterschied erfüllte die Bedingungen für klinische Relevanz (SMD, Hedges' g: 0,59 [95 %-KI: 0,23; 0,96]. Die maximale Abnahme der gesamten betroffenen Körperoberfläche war mit einer mittleren Differenz von 8,81 %-Punkten [95 %-KI: 3,54; 14,08] mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant (SMD, Hedges' g: 0,6 [95 %-KI: 0,23; 0,96] größer als mit der Kontrolltherapie (Methotrexat oder Bexaroten). Die maximale Abnahme des mSWAT-Scores war mit Brentuximab Vedotin zwar signifikant stärker als mit der Kontrolltherapie, der Unterschied verfehlte aber die statistischen Kriterien für klinische Relevanz gemäß IQWiG-Methodik (37). Auch für Plaques und Patches wurde mit Brentuximab Vedotin eine numerisch stärkere Abnahme der betroffenen Körperoberfläche beobachtet. Es gab also einen gleichgerichteten Effekt bei allen Krankheitsausprägungen.</p> <p><i>Tabelle 11: Maximale Reduktionen (Verbesserungen) des mSWAT-Scores und der prozentualen Anteile der betroffenen Körperoberfläche insgesamt und nach Läsionstyp</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	Brentuximab Vedotin		Methotrexat oder Bexaroten			Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat oder Bexaroten			
Endpunkt	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SE) maximale Reduktion	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SE) maximale Reduktion	MW-Differenz^a [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	
mSWAT Total^b	61	38,3 (32,4)	25,76 (3,1)	60	49,8 (42,2)	13,98 (3,12)	11,77 [3,02; 20,53] 0,0088	0,48 [0,12; 0,84]	
Tumor, % BSA^c	61	1,6 (2,3)	1,44 (0,22)	58	1,9 (3,6)	0,43 (0,22)	1,01 [0,40; 1,63] 0,0015	0,59 [0,23; 0,96]	
Plaque, % BSA^c	61	9,2 (11,7)	6,9 (1,3)	60	13,5 (16,3)	4,72 (1,31)	2,17 [-1,49; 5,84] 0,2431	0,21 [-0,15; 0,57]	
Patch, % BSA^c	61	13,8 (23,7)	7,75 (1,17)	59	15,6 (19,8)	7,08 (1,19)	0,66 [-2,65; 3,98] 0,6921	0,07 [-0,29; 0,43]	
Anteil BSA^d (%)	61	24,5 (25,8)	16,94 (1,87)	60	30,7 (26,6)	8,13 (1,88)	8,81 [3,54; 14,08] 0,0012	0,6 [0,23; 0,96]	
<p>Mittelwerte basieren auf einer ANCOVA mit Baseline als Co-Faktor a: Kleinste-Quadrate Mittelwert b: Summe der gewichteten Teilscores (4·Tumor BSA + 2·Plaque BSA + 1·Patch BSA) c: ungewichteter Rohwert d: Summe der ungewichteten Teilscores (Tumor BSA + Plaque BSA + Patch BSA)</p>									
<p>N = Anzahl Patienten BSA: Körperoberfläche; KI = Konfidenzintervall; MW: Mittelwert NA = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz gemäß Hedges' g Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>									
<p>Die Analyse der maximalen Anstiege (Verschlechterungen) bestätigt die Ergebnisse der Analyse der maximalen Reduktionen (Tabelle 12). Die maximalen Anstiege waren mit Brentuximab Vedotin durchweg geringer als</p>									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<p>mit der Kontrolltherapie. Der Unterschied war in Bezug auf die von Tumoren befallene Körperoberfläche auch klinisch relevant (Hedges' g: -0,59 [95 %-KI: -0,96; -0,22]).</p> <p>Tabelle 12: Maximale Anstiege (Verschlechterungen) des mSWAT-Scores und der prozentualen Anteile der betroffenen Körperoberfläche insgesamt und nach Läsionstyp</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="3">Brentuximab Vedotin</th> <th colspan="3">Methotrexat oder Bexaroten</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat oder Bexaroten</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW (SD) zu Baseline</th> <th>MW (SE) maximaler Anstieg</th> <th>N</th> <th>MW (SD) zu Baseline</th> <th>MW (SE) maximaler Anstieg</th> <th>MW-Differenz^a [95% KI] p-Wert</th> <th>SMD [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mSWAT Total^b</td> <td>61</td> <td>38,3 (32,4)</td> <td>0 (3,15)</td> <td>60</td> <td>49,8 (42,2)</td> <td>11,93 (3,18)</td> <td>-11,92 [-20,83; -3,01] 0,0092</td> <td>-0,48 [-0,84; -0,12]</td> </tr> <tr> <td>Tumor, % BSA^c</td> <td>61</td> <td>1,6 (2,3)</td> <td>-0,2 (0,35)</td> <td>58</td> <td>1,9 (3,6)</td> <td>1,4 (0,35)</td> <td>-1,60 [-2,58; -0,62] 0,0016</td> <td>-0,59 [-0,96; -0,22]</td> </tr> <tr> <td>Plaque, % BSA^c</td> <td>61</td> <td>9,2 (11,7)</td> <td>-0,12 (1,54)</td> <td>60</td> <td>13,5 (16,3)</td> <td>4,64 (1,55)</td> <td>-4,75 [-9,10; -0,41] 0,0324</td> <td>-0,39 [-0,75; -0,03]</td> </tr> <tr> <td>Patch, % BSA^c</td> <td>61</td> <td>13,8 (23,7)</td> <td>3,5 (1,48)</td> <td>59</td> <td>15,6 (19,8)</td> <td>3,98 (1,5)</td> <td>-0,48 [-4,66; 3,69] 0,8193</td> <td>-0,04 [-0,4; 0,32]</td> </tr> <tr> <td>Anteil BSA^d (%)</td> <td>61</td> <td>24,5 (25,8)</td> <td>1,25 (1,71)</td> <td>60</td> <td>30,7 (26,6)</td> <td>5,47 (1,73)</td> <td>-4,23 [-9,06; 0,61] 0,0859</td> <td>-0,31 [-0,67; 0,05]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mittelwerte basieren auf einer ANCOVA mit Baseline als Co-Faktor a: Kleinste-Quadrate Mittelwert b: Summe der gewichteten Teilscores (4·Tumor BSA + 2·Plaque BSA + 1·Patch BSA) c: ungewichteter Rohwert d: Summe der ungewichteten Teilscores (Tumor BSA + Plaque BSA + Patch BSA)</p>	Endpunkt	Brentuximab Vedotin			Methotrexat oder Bexaroten			Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat oder Bexaroten		N	MW (SD) zu Baseline	MW (SE) maximaler Anstieg	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SE) maximaler Anstieg	MW-Differenz ^a [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	mSWAT Total^b	61	38,3 (32,4)	0 (3,15)	60	49,8 (42,2)	11,93 (3,18)	-11,92 [-20,83; -3,01] 0,0092	-0,48 [-0,84; -0,12]	Tumor, % BSA^c	61	1,6 (2,3)	-0,2 (0,35)	58	1,9 (3,6)	1,4 (0,35)	-1,60 [-2,58; -0,62] 0,0016	-0,59 [-0,96; -0,22]	Plaque, % BSA^c	61	9,2 (11,7)	-0,12 (1,54)	60	13,5 (16,3)	4,64 (1,55)	-4,75 [-9,10; -0,41] 0,0324	-0,39 [-0,75; -0,03]	Patch, % BSA^c	61	13,8 (23,7)	3,5 (1,48)	59	15,6 (19,8)	3,98 (1,5)	-0,48 [-4,66; 3,69] 0,8193	-0,04 [-0,4; 0,32]	Anteil BSA^d (%)	61	24,5 (25,8)	1,25 (1,71)	60	30,7 (26,6)	5,47 (1,73)	-4,23 [-9,06; 0,61] 0,0859	-0,31 [-0,67; 0,05]	
Endpunkt	Brentuximab Vedotin			Methotrexat oder Bexaroten			Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat oder Bexaroten																																																									
	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SE) maximaler Anstieg	N	MW (SD) zu Baseline	MW (SE) maximaler Anstieg	MW-Differenz ^a [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]																																																								
mSWAT Total^b	61	38,3 (32,4)	0 (3,15)	60	49,8 (42,2)	11,93 (3,18)	-11,92 [-20,83; -3,01] 0,0092	-0,48 [-0,84; -0,12]																																																								
Tumor, % BSA^c	61	1,6 (2,3)	-0,2 (0,35)	58	1,9 (3,6)	1,4 (0,35)	-1,60 [-2,58; -0,62] 0,0016	-0,59 [-0,96; -0,22]																																																								
Plaque, % BSA^c	61	9,2 (11,7)	-0,12 (1,54)	60	13,5 (16,3)	4,64 (1,55)	-4,75 [-9,10; -0,41] 0,0324	-0,39 [-0,75; -0,03]																																																								
Patch, % BSA^c	61	13,8 (23,7)	3,5 (1,48)	59	15,6 (19,8)	3,98 (1,5)	-0,48 [-4,66; 3,69] 0,8193	-0,04 [-0,4; 0,32]																																																								
Anteil BSA^d (%)	61	24,5 (25,8)	1,25 (1,71)	60	30,7 (26,6)	5,47 (1,73)	-4,23 [-9,06; 0,61] 0,0859	-0,31 [-0,67; 0,05]																																																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>N = Anzahl Patienten BSA: Körperoberfläche; KI = Konfidenzintervall; MW: Mittelwert NA = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz gemäß Hedges' g Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p> <p>Ermittlung der Krankheitslast mittels SWAT</p> <p>Die Verlässlichkeit der Einstufung der Hautveränderungen mittels der im SWAT durchgeführten gewichteten Erfassung der Hautveränderungen (Klassifikation in Patches, Plaques und Tumore) belegte bereits im Jahr 2002 eine Validierungsstudie (1). Die Validierungsstudie basiert auf den Daten von 323 CTCL-Patienten mit insgesamt 1.186 Untersuchungen des Hautstatus. Für eine so seltene Krankheit wie CTCL ist das eine sehr beachtliche Patientenzahl und zeigt welche großen Anstrengungen unternommen worden sind, um in diesem Indikationsbereich trotz aller Schwierigkeiten wie z.B. der sehr vielfältigen, Symptomatik eine standardisierte, validierte und reproduzierbare Erfassung der Krankheitsbelastungen zu ermöglichen.</p> <p>Die Studie zeigte eine sehr gute Korrelation des SWAT-Scores mit der befallenen Körperfläche ($r=0,95$, $p<0,001$) und mit der Gesamt-Beurteilung durch den behandelnden Arzt ($r=0,95$; $p<0,001$) (1). Zusätzlich wurde demonstriert, dass der SWAT besser mit der ärztlichen Gesamt-Beurteilung korreliert als die reine Erfassung der betroffenen Körperoberfläche. Die Ergebnisse bestätigten die Validität des SWAT im Vergleich zu Standardmethoden wie der Bestimmung der betroffenen Körperoberfläche. mSWAT bzw. SWAT tragen dem Bemühen Rechnung unterschiedliche</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausprägungen des Hautbefalls systematisiert zu erfassen und so einer objektiven Bewertung zugänglich zu machen. Dennoch wäre auch eine nicht nach Plaque, Tumor und Patch differenzierte Bewertung allein auf Basis der befallenen Hautoberfläche (BSA) denkbar und ähnlich valide, um den Behandlungserfolg zu überprüfen. Diese Ergebnisse zur Validität der dermatologischen, fachärztlichen Hautbeurteilung lassen sich auch auf den mSWAT übertragen, da sich der mSWAT lediglich durch den Gewichtungsfaktor für Tumore (4 statt 3) vom SWAT unterscheidet.</p> <p>Die Ergebnisse der Validierungsstudie (1) werden durch aktuelle Studien bestätigt, die eine Korrelation des mSWAT mit der (sub-) kutanen Infiltration maligner Lymphozyten und der Lebensqualität von CTCL-Patienten belegen:</p> <p>SWAT korreliert mit Intensität des malignen T-Zell-Klons</p> <p>Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von topischem Resiquimod bei 12 CTCL-Patienten mit ausschließlich kutaner Manifestation (4). Das Ansprechen wurde mit dem SWAT dokumentiert, zusätzlich wurde der maligne T-Zell-Klon vor der Behandlung und 8 Wochen nach der Behandlung durch Analyse von DNS-Biopsien der behandelten Läsionen quantifiziert (n=10).</p> <p>Die klinische Verbesserung (SWAT) korrelierte mit einer gewissen Zeitverzögerung gut mit der Reduktion des malignen T-Zell-Klons. Bei den zwei Patienten mit vollständiger Remission gemäß SWAT wurde auch eine 100 %ige Rückbildung des malignen Klons beobachtet. Bei 7 der 8 Patienten mit Teilremission (PR) gemäß SWAT bildete sich der maligne T-Zell-Klon deutlich zurück (bei einem Patienten sogar zu 100 %), lediglich bei</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem PR-Patienten kam es zu einer leichten Zunahme des malignen T-Zell-Klons.</p> <p>Die Untersuchung zeigt eine sehr gute Assoziation zwischen SWAT-basierter Response-Beurteilung und der Reduktion des für die kutane Krankheitslast verantwortlichen malignen T-Zell-Klons. Die Resultate lassen sich vollständig auf den mSWAT übertragen, da die untersuchten Patienten lediglich Patches und Plaques aufwiesen. Die zwischen mSWAT und SWAT differierenden Gewichtungsfaktoren für Tumoren können deshalb hier vernachlässigt</p> <p><i>mSWAT-Score korreliert mit der Lebensqualität</i></p> <p>In einer Studie, die die Wirksamkeit einer 12-wöchigen Kombinationsbehandlung mit Gemcitabin plus Bexaroten bei 36 Patienten (darunter 29 Patienten in den fortgeschrittenen Stadien IIb bis IVa) mit kutanen T-Zell-Lymphomen nach Therapieversagen von lokaler Behandlung und wenigstens einer systemischen Therapie untersuchte, wurden die Korrelationen zwischen der Veränderung des mSWAT und diversen Lebensqualitätsskalen analysiert. Die vorliegende Studie zeigte erstmalig einen Zusammenhang zwischen der Verbesserung patientenrelevanter Hautveränderungen und einer verbesserten Lebensqualität des Patienten. Die Beurteilung der Hautveränderungen durch den mSWAT spiegelte sich direkt in die Lebensqualität des Patienten wieder (3).</p> <p>Die neu vorgelegten Unterlagen belegen aus Sicht von Takeda die Validität und Patientenrelevanz des mSWAT. Darüber hinaus belegen sie den</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt von Brentuximab Vedotin auf die kutane Krankheitslast von CTCL-Patienten im Vergleich zur Kontrolltherapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Akzeptanz des mSWAT als valides Instrument zur Beurteilung der Hautveränderungen bei Patienten mit CTCL. Anerkennung eines Zusatznutzens mit dem Ausmaß beträchtlich für die Verbesserung der Hautveränderungen (Arztbeurteilung), Akzeptanz und Bewertung der Endpunkte, die auf der Basis des mSWAT erhoben wurden, wie z.B. ORR-Haut und CR-Haut. Hilfsweise sind die Ergebnisse der Reduktion der betroffenen Gesamtkörperoberfläche und der Reduktion der von Tumoren befallenen Körperoberfläche zu berücksichtigen und für Ableitung eines Zusatznutzens mit dem Ausmaß beträchtlich heranzuziehen.</p>	
17	<p><u>15. Patientenrelevanz der Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Hautremission</u></p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>„Die Beurteilung des Ansprechens beruht, genau wie der Endpunkt ORR4, auf dem GRS. Entsprechend den obigen Ausführungen werden die Endpunkte „Vollständige Remission“ (CR), „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ als nicht patientenrelevant bewertet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt bzw. herangezogen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Takeda-Position</p> <p>Eine vollständige Remission (CR) stellt eine Rückbildung aller Krankheitserscheinungen dar, der Patient ist symptomfrei und (weitgehend) krankheitsfrei. Die Feststellung einer vollständigen Remission ist darüber hinaus von der Erhebungsmethode unabhängig.</p> <p>Eine Infragestellung der Patientenrelevanz einer vollständigen Remission kann nach Ansicht von Takeda allenfalls auf der Basis nicht patientenrelevanter Ausgangsbefunde erfolgen. Das liegt in diesem Fall aber nicht vor. Alle Patienten mit CR hatten zu Behandlungsbeginn, erhebliche, unzweifelhaft patientenrelevante Hautveränderungen, deren vollständige Rückbildung für das Erreichen des Endpunktes CR erforderlich war (siehe beispielsweise Tabelle 10 und Abbildung 4 bis Abbildung 6). Die Rückbildung der Hautveränderungen bleibt auch dann patientenrelevant, wenn zusätzlich die Rückbildung weiterer u.U. nicht patientenrelevanter Veränderungen (z.B. Rückbildung vergrößerter Lymphknoten anhand des Nachweises durch bildgebende Verfahren) gefordert wurde.</p> <p>Eine vollständige Hautremission ist ebenfalls unmittelbar patientenrelevant. Auch der G-BA erklärt auf Seite 23 der Nutzenbewertung „Das Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt“. Eine vollständige Rückbildung der Hautveränderungen wird zudem unabhängig von einem bestimmten Score-System wie dem mSWAT diagnostiziert. Die vollständige Rückbildung von Hautveränderungen wie in Abbildung 4 hat aus Sicht von Takeda für die betroffenen Patienten eine erhebliche Relevanz.</p>	<p>Zu „15. Patientenrelevanz der Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Hautremission Takeda-Position“</p> <p>Siehe: 1. Patientenrelevanz des mSWAT</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die besondere Situation in Bezug auf schwere, Malignom-bedingte Hautveränderungen hat der G-BA bereits bei der Vismodegib-Nutzenbewertung berücksichtigt (38). In den tragenden Gründen der Vismodegib-Bewertung heißt es: „...liegt der Sonderfall vor, dass aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorläsionen und Ulzerationen, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren und zudem mit einer olfaktorischen Komponente einhergehen können, der Endpunkt „objektive Ansprechrate“ (ORR) als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Berücksichtigung der Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Hautremission in der Nutzenbewertung. Zuerkennung eines Zusatznutzens mit dem Ausmaß erheblich für die Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Hautremission.</p>	
17	<p><u>16. Patientenrelevanz der Endpunkte „Haut-Ansprechrte \geq 4 Monate“, „Zeit bis Haut-Ansprechen“, „Dauer des Haut-Ansprechens“ sowie „Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“</u></p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>„Die Beurteilung zum Ansprechen der Haut erfolgte über mSWAT durch den Prüfarzt. Wie bereits oben ausgeführt, liegen für den mSWAT zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast keine aussagekräftigen Untersuchungen zur Validität noch zur Reliabilität vor. Daher ist die</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>zuverlässige Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperfläche fraglich. Zudem bleibt unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Vor dem Hintergrund werden die Endpunkte „Haut-Ansprechen-Rate \geq 4 Monate“, „Zeit bis Haut-Ansprechen“, „Dauer des Haut-Ansprechens“ sowie „Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt bzw. herangezogen.“</i></p> <p>Takeda-Position</p> <p>Die Validität und Reliabilität des mSWAT wurde in dieser Stellungnahme umfassend belegt. Der Endpunkt vollständige Haut-Remission ist unabhängig vom mSWAT patientenrelevant, da der Befund „normale, gesunde Haut“ keines Erhebungs-Instrumentes wie des mSWAT bedarf, um von einem Dermatologen erhoben zu werden.</p> <p>Die Abbildung 4 veranschaulicht die erheblichen Hautveränderungen, die bereits bei einem relativ niedrigen Ausgangs-mSWAT-Wert von 15 vorliegen. Selbst dieser niedrige Score entspricht einem Hautbefund, der für den Patienten eine erhebliche Belastung darstellt und deshalb zweifelsohne als patientenrelevant einzustufen ist. Die vollständige Rückbildung dieser Veränderungen ist von sehr hoher Patientenrelevanz. Das belegt ein Vergleich der Abbildung 4 und Abbildung 6.</p>	<p>Zu „16. Patientenrelevanz der Endpunkte „Haut-Ansprechrte \geq 4 Monate“, „Zeit bis Haut-Ansprechen“, „Dauer des Haut-Ansprechens“ sowie „Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“ Patientenrelevanz der Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Hautremission</p> <p>Takeda-Position“</p> <p>Siehe: 1. Patientenrelevanz des mSWAT</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Baseline: 20. Nov. 2014. Die Krankheit war auf den Unterarm begrenzt. 1 % Patch, 1 % plaque and 3 % Tumor. mSWAT score = 15</p> <p>Abbildung 4: Mycosis fungoides-Patient aus der ALCANZA-Studie vor Therapiebeginn</p>  <p>Zyklus 2, Tag 1; vor Gabe der 2. Dosis Brentuximab Vedotin: am 02. Januar 2015</p> <p>Nach einem Zyklus, PR der Haut 0,5 % Patch, 0,5% Plaque, 1,5 % Tumor mSWAT = 7,5 (50 % Score-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert)</p> <p>Abbildung 5: Teilremission dieses Patienten bereits nach dem ersten Zyklus</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

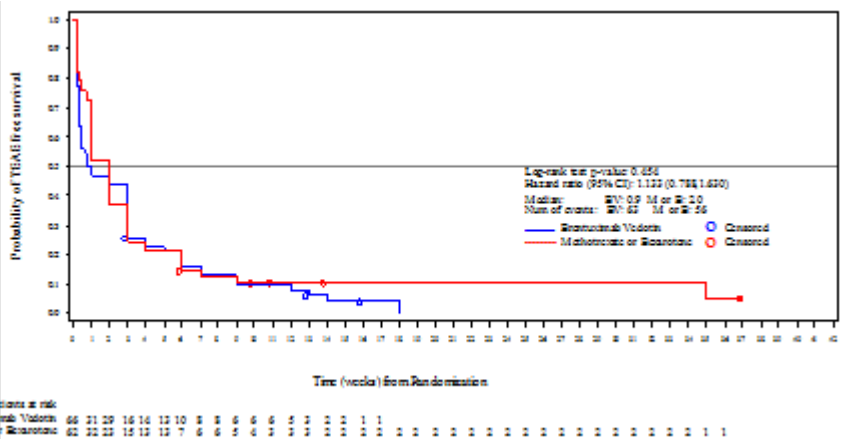
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Brentuximab Vedotin</p>  <p>Bei der Visite zum Behandlungsende (EoT) am 24. November 2015 Nach 16 Zyklen, CR der Haut; mSWAT = 0</p> <p>Abbildung 6: Befund bei EoT: Vollständige Remission der Hautveränderungen nach Abschluss der Behandlung mit 16 Zyklen Brentuximab Vedotin</p> <p>Aufgrund des Nachweises der Validität und Reliabilität des mSWAT sind auch die weiteren, auf Basis des Hautbefundes erhobenen Endpunkte Haut-Ansprechräte ≥ 4 Monate, Zeit bis zum Haut-Ansprechen, „Dauer des Haut-Ansprechens“ sowie „Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“ als valide und patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

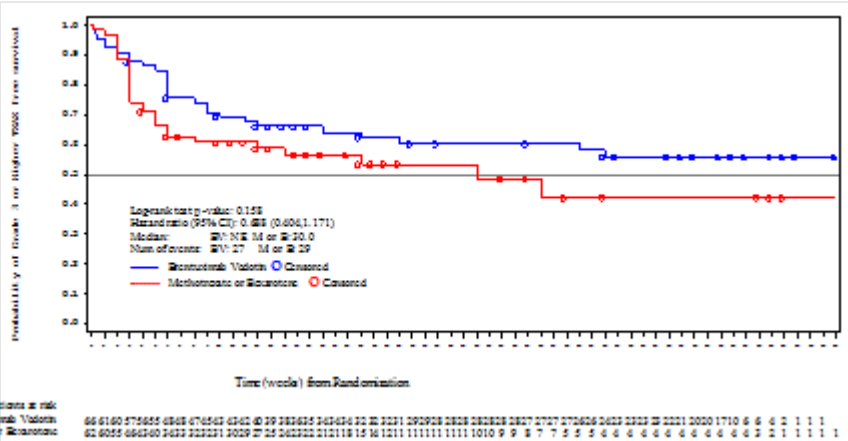
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Takeda sollen die Endpunkte vollständige Hautremission, Haut-Ansprechrage ≥ 4 Monate, Zeit bis zum Haut-Ansprechen, Dauer des Haut-Ansprechens sowie Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Weiterhin soll für der Zusatznutzens mit dem Ausmaß erheblich für die Endpunkte vollständige Hautremission, Haut-Ansprechrage ≥ 4 Monate und Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung) bestätigt werden.</p>	
59	<p>17. Darstellung der unerwünschten Ereignisse</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Die Behandlungszeiten unterschieden sich stark zwischen den beiden Studienarmen und waren unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin deutlich länger. Aus diesem Grund muss bei der Beurteilung der Sicherheitsendpunkte die Therapiedauer berücksichtigt werden. Zur Quantifizierung des relativen Effekts sind Hazard Ratios methodisch adäquate Effektschätzer. Inzidenzdichten berücksichtigen zwar auch die Zeit unter Risiko, setzen allerdings eine gleichbleibende Ereignisrate über den Beobachtungszeitraum voraus und können näherungsweise nur bei seltenen Ereignissen herangezogen werden. Treten UE vermehrt zu Beginn der Therapie auf, so ist die Berechnung der Inzidenzdichte bei stark abweichenden mittleren Therapiedauern zwischen den Studienarmen methodisch nicht adäquat. Aus diesem Grund sind Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen zur Einschätzung der Sicherheitsendpunkte zu begrüßen.</i></p> <p><i>Der pU legt keine geeigneten Effektschätzer zu Beurteilung der</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>Sicherheitsendpunkte vor. Aus diesem Grund können UE lediglich deskriptiv dargestellt werden.</i></p> <p>Position von Takeda:</p> <p>Als Effektschätzer für unerwünschte Ereignisse wurden im Dossier wie für binäre Endpunkte gefordert Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz präsentiert. Der Einwand des G-BA, dass diese Effektschätzer die ungleiche Therapiedauer in beiden Studienarmen nur unzureichend berücksichtigen, hatte jedoch zur Folge, dass der G-BA die Sicherheitsendpunkte als nicht beurteilbar einstuft.</p> <p>Takeda folgt der Position des G-BA, dass Überlebenszeitanalysen die ungleiche Therapiedauer in beiden Studienarmen besser berücksichtigen. Im Folgenden werden für die Sicherheitsendpunkte Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen sowie die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven präsentiert.</p> <p><i>Tabelle 13: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) aus der ALCANZA-Studie</i></p> <table border="1" data-bbox="273 1243 1211 1385"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin</th> <th colspan="2">Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Median Ereignis n (%) [95 %-KI] (Wochen)</th> <th>N</th> <th>Median Ereignis n (%) [95 %-KI] (Wochen)</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		N	Median Ereignis n (%) [95 %-KI] (Wochen)	N	Median Ereignis n (%) [95 %-KI] (Wochen)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert								<p>Zu „17. Darstellung der unerwünschten Ereignisse</p> <p>Position von Takeda:“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die durchschnittlichen Behandlungszeiten zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm unterschieden sich deutlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Effektschätzer berücksichtigten die unterschiedlichen Therapiedauern nicht adäquat, weshalb diese für die Beurteilung der Nebenwirkungen nicht herangezogen wurden.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen der UE in Form von Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen vor. Diese zeigen für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, keine statistisch signifikanten</p>
	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie																	
	N	Median Ereignis n (%) [95 %-KI] (Wochen)	N	Median Ereignis n (%) [95 %-KI] (Wochen)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																

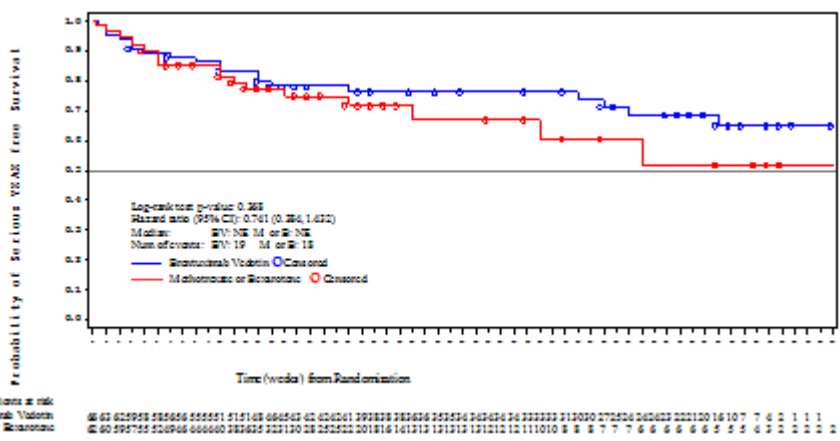
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	UE	66	63 (95,5)	0,9 [0,4; 3,0]	62	56 (90,3)	2,0 [1,0; 2,0]	1,133 [0,79; 1,63]	0,454
	UE ≥Grad 3	66	27 (40,9)	NE [21,0; NE]	62	29 (46,8)	30,0 [6,0; NE]	0,688 [0,40; 1,17]	0,158
	SUE	66	19 (28,8)	NE [49,0; NE]	62	18 (29,0)	NE [25,0; NE]	0,741 [0,38; 1,43]	0,368
	SUE ≥Grad 3	66	16 (24,2)	NE [NE; NE]	62	11 (17,7)	NE [43,0; NE]	1,124 [0,52; 2,45]	0,768
	Abbruch wg. UE	66	16 (24,2)	NE [NE; NE]	62	5 (8,1)	NE [NE; NE]	1,938 [0,69; 5,41]	0,198
	KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)								
	<p>Vergleichbare UE-Inzidenzen</p> <p>Die Überlebenszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen ≥Grad 3, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ≥Grad 3 und unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den Ergebnissen lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat) ableiten.</p> <p>Die nachstehend präsentierten Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse (Abbildung 7), unerwünschte Ereignisse Grad 3 (Abbildung 8),</p>								
	<p>Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm.</p> <p>Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus auch Überlebenszeitanalysen für ausgewählte UE von besonderem Interesse vorgelegt. Für die Endpunkte Neutropenien und schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile der Therapie mit Brentuximab Vedotin ergeben sich für das Auftreten peripherer Neuropathien (HR 12,19; 95 %-KI [4,37; 33,95]; p < 0,001), welche sich im Brentuximab Vedotin-Arm bei 67 % der Patienten und im Kontrollarm bei 7 % der Patienten ereigneten. Periphere Neuropathien des CTCAE-Schweregrades ≥ 3 traten bei 9 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und bei keinem Patienten im Kontrollarm auf. Bei 50 % der Patienten, die unter Brentuximab Vedotin eine periphere Neuropathie entwickelten, blieb diese auch bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachbeobachtung bestehen. Typische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur für den Interventionsarm berichtet.</p> <p>Insgesamt zeigen sich bei den Gesamtraten für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm keine Nachteile bei den Nebenwirkungen. Bei den spezifischen UE liegt jedoch ein deutlicher Nachteil im</p>								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Abbildung 9), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Grad 3 (Abbildung 10) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Abbildung 11) bestätigen die vergleichbare Sicherheit von Brentuximab Vedotin und der Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat).</p>  <p>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Sicherheitspopulation)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	<p>Nebenwirkungsprofil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der hier sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien vor.</p> <p>(siehe S. 9 und 10 der TG)</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. [...]</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere</p>

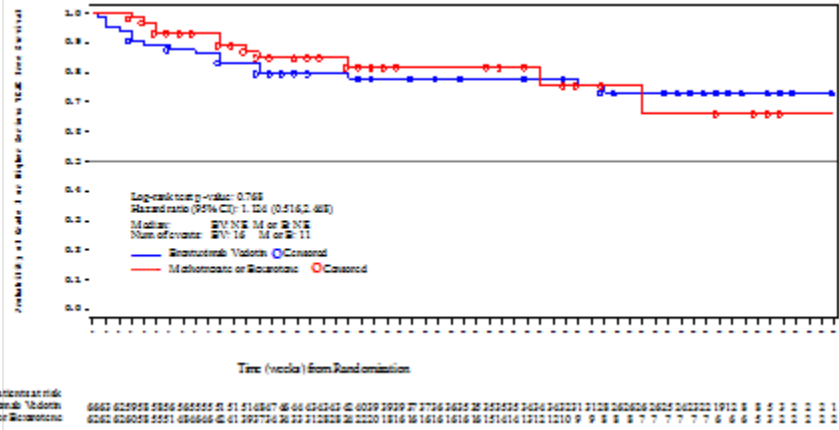
Stellungnehmer: Takeda GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis Grad 3 oder höher (Sicherheitspopulation)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	<p>zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>(siehe S. 10 der TG)</p>

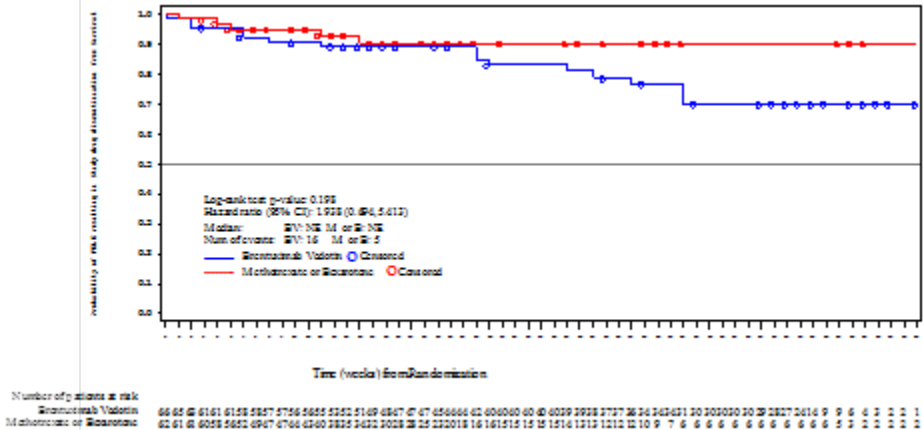
Stellungnehmer: Takeda GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Sicherheitspopulation)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

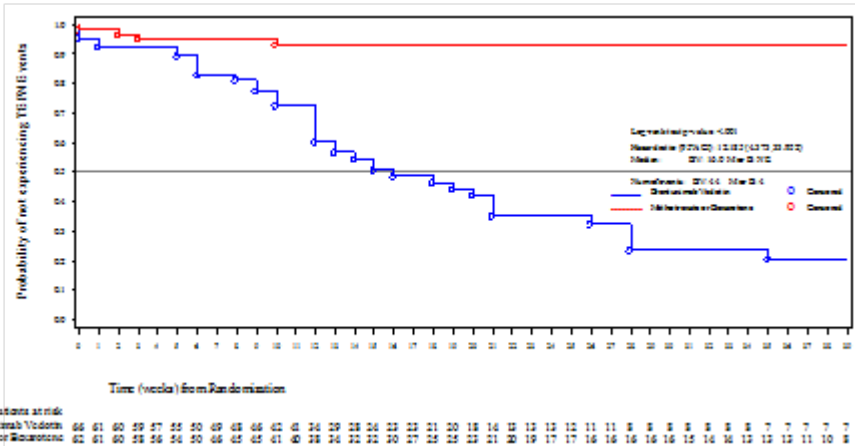
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis Grad 3 oder höher (Sicherheitspopulation) SUE Grad 3</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

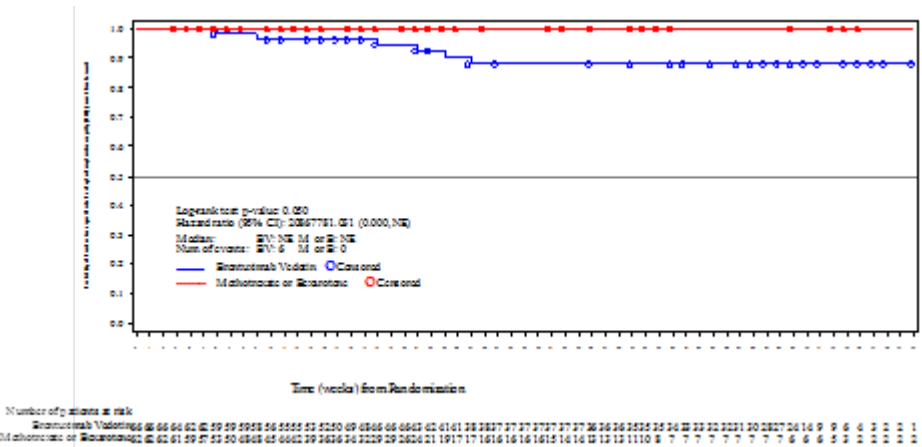
<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Abbruch der Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses (Sicherheitspopulation)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i></p> <p>Die Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse zeigen eine signifikanten Nachteil für die Zeit bis zu allen peripheren Neuropathien (SMQ) und eine grenzwertige Signifikanz ($p=0,05$) für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neuropathie \geqGrad 3 (Tabelle 14). Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neutropenie/peripheren Neutropenie \geqGrad 3 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p>Bei der peripheren Neuropathie handelt es sich um eine bekannte, handhabbare und meist reversible Nebenwirkung von Brentuximab Vedotin. Es sei an dieser Stelle zusätzlich darauf hingewiesen, dass die Lebensqualität der Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe trotz der höheren Rate peripherer Neuropathien statistisch signifikant und klinisch relevant besser war als in der Kontrollgruppe (Tabelle 6).</p> <p><i>Tabelle 14: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse aus der ALCANZA-Studie</i></p> <table border="1" data-bbox="273 842 1211 1254"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin</th> <th colspan="2">Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>Median [95 %-KI] (Wochen)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>Median [95 %-KI] (Wochen)</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PN</td> <td>66</td> <td>44 (66,7)</td> <td>16,0 [12,0; 21,0]</td> <td>62</td> <td>4 (6,5)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>12,185 [4,37; 33,95]</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>PN ≥Grad 3</td> <td>66</td> <td>6 (9,1)</td> <td>NE [NN; NE]</td> <td>62</td> <td>0 (0)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>n.b.</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>66</td> <td>6 (9,1)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>62</td> <td>4 (6,1)</td> <td>NE [39,0; NE]</td> <td>1,173 [0,33; 4,23]</td> <td>0,805</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie ≥Grad 3</td> <td>66</td> <td>3 (4,5)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>62</td> <td>2 (3,0)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>1,130 [0,19; 6,89]</td> <td>0,895</td> </tr> </tbody> </table> <p>KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht; PN: Periphere Neuropathie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>		Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Wochen)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Wochen)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	PN	66	44 (66,7)	16,0 [12,0; 21,0]	62	4 (6,5)	NE [NE; NE]	12,185 [4,37; 33,95]	<0,001	PN ≥Grad 3	66	6 (9,1)	NE [NN; NE]	62	0 (0)	NE [NE; NE]	n.b.	0,05	Neutropenie	66	6 (9,1)	NE [NE; NE]	62	4 (6,1)	NE [39,0; NE]	1,173 [0,33; 4,23]	0,805	Neutropenie ≥Grad 3	66	3 (4,5)	NE [NE; NE]	62	2 (3,0)	NE [NE; NE]	1,130 [0,19; 6,89]	0,895	
	Brentuximab Vedotin		Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat)		Brentuximab Vedotin vs. Kontrolltherapie																																																
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Wochen)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Wochen)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																																													
PN	66	44 (66,7)	16,0 [12,0; 21,0]	62	4 (6,5)	NE [NE; NE]	12,185 [4,37; 33,95]	<0,001																																													
PN ≥Grad 3	66	6 (9,1)	NE [NN; NE]	62	0 (0)	NE [NE; NE]	n.b.	0,05																																													
Neutropenie	66	6 (9,1)	NE [NE; NE]	62	4 (6,1)	NE [39,0; NE]	1,173 [0,33; 4,23]	0,805																																													
Neutropenie ≥Grad 3	66	3 (4,5)	NE [NE; NE]	62	2 (3,0)	NE [NE; NE]	1,130 [0,19; 6,89]	0,895																																													

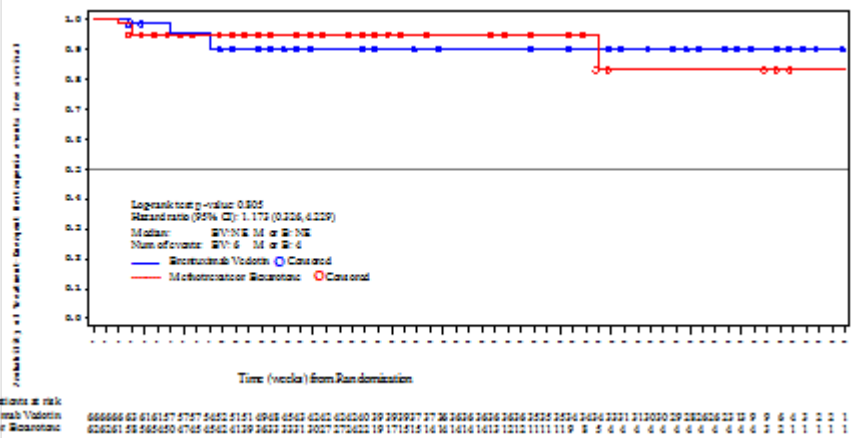
Stellungnehmer: Takeda GmbH

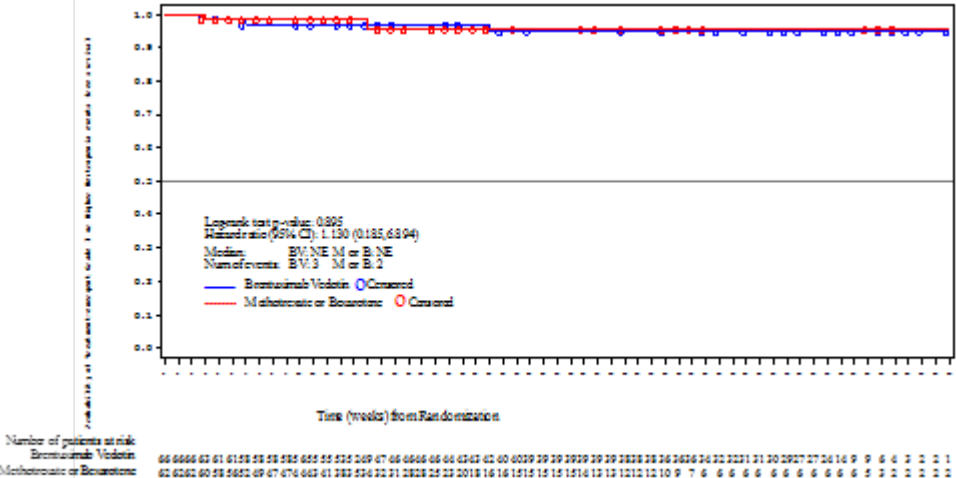
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neuropathie</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer peripheren Neuropathie \geq Grad 3</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie \geq Grad 3</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (10)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Beurteilung der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse mit folgenden Ergebnis: Die Daten der ALCANZA-Studie zeigen weder einen Vorteil noch einen Nachteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Die erhöhte Rate peripherer Neuropathien entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin, beeinflusst die Lebensqualität</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jedoch nicht.	

Literaturverzeichnis

1. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol*. 2002;138(1):42-8.
2. Polanska A, Osmola-Mankowska A, Olek-Hrab K, Molinska-Glura M, Adamski Z, Zaba R, et al. High-frequency ultrasonography in objective evaluation of the efficacy of PUVA and UVA 1 phototherapy in mycosis fungoides. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(8):645-51.
3. Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2566-73.
4. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, Surber C, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(12):1452-61.
5. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.
6. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Topic E 9; Statistical Principles for Clinical Trials 1998 [cited 2018 May 04]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002928.pdf, letzter Zugriff 04.05.2018.
7. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 5. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2014.
8. Cochrane Deutschland. Evidenzbasierte Medizin 2018 [cited 2018 May 05]. Available from: <http://www.cochrane.de/de/ebm>, letzter Zugriff 5. Mai 2018.
9. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Report C25001, Body; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017a.
10. Takeda Pharma. Zusatzanalysen, Stellungnahme BV, CTCL. 2018a.
11. MD Anderson Cancer Center. Clinical Study Report 35-IST-001; Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders (cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma [ALCL], Mycosis Fungoides [MF], and extensive Lymphomatoid Papulosis [LyP]). Study Report Date: 15-May-2017. 2017.
12. Stanford Cancer Center. Clinical Study Report 35-IST-002; Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels; Study Report Date: 15-May-2017. 2017.
13. Stanford Cancer Center. Clinical Study Protocol (CSP), 35-IST-002, Version 5. Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN 35) in Patients with Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) with Variable CD30 Expression Levels. 2014.

14. MD Anderson Cancer Center. Clinical Study Protocol, 35-IST-001; Version 10. Phase 2 trial of brentuximab vedotin (SGN-35) at dose of 1.8 mg/kg IV every 3 weeks in patients with CD30-positive lymphoproliferative disorders [cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP)]. 2016.
15. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3750-8.
16. Kim YH, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Duvic M, Scarisbrick J, et al. Outcomes by CD30 expression in patients with CTCL receiving brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in the Phase 3 ALCANZA study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):7517-.
17. Takeda Pharma. Fachinformation ADCETRIS[®], Stand Januar 2018 2018b. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014234>; letzter Zugriff 29.04.2018.
18. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood.* 2012;119(7):1643-9.
19. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1860-8.
20. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3759-65.
21. Rahbar Z, Li S, Tavallae M, Novoa RA, Kim J, Kim YH. Variability in the Expression of Immunohistochemical Markers: Implications for Biomarker Interpretation in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2017;138(5):1204-6.
22. Rahbar ZL, S.; Kim, J.; Almazan, TH.; Sundram, U.; Kim, YH.; Variability in CD30 and other biomarker expressions levels in Mycosis fungoides/Sézary Syndrom (MF/SS): Challenges in tissue biomarker interpretation, page 53 (F-03). 3rd World Congress of cutaneous Lymphomas, October 26-28; New York, NY, USA, ; 2016.
23. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). C25001, Statistical Analysis Plan (SAP); A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2016a.
24. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):662-8.
25. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2016 2017 [cited 2018 May 06]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-027.html> (letzter Zugriff: 6.05.2018).
26. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768-85.
27. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3766-73.
28. Sabbatini E, Pizzi M, Tabanelli V, Baldin P, Sacchetti CS, Agostinelli C, et al. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica.* 2013;98(8):e81-2.

29. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
30. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*. 2009;114(20):4337-53.
31. Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015;125(1):71-81.
32. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Skindex-29 Symptom Domain Minimal Important Difference Analysis Plan. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. C25001. 2016b.
33. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). End of Text Tables and Figures; Clinical Study Report C25001; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017b.
34. Polanska A, Danczak-Pazdrowska A, Olek-Hrab K, Osmola-Mankowska A, Bowszyc-Dmochowska M, Zaba R, et al. High-frequency ultrasonography-New non-invasive method in assessment of skin lymphomas. *Skin Res Technol*. 2018.
35. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-607.
36. Millennium. Millennium C25001: mSWAT Assessment (for MF) - Version 3.0 (23-Sep-13). 2013.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0; Stand: 10.07.2017. 2017. Available from: www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf (Zugriff am 06.05.2018).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib 2016 [cited 2018 May 06]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf, letzter Zugriff am 06.05.2018.

5.2 Stellungnahme: Kyowa Kirin GmbH

Datum	07. Mai 2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin / ADCETRIS®
Stellungnahme von	Kyowa Kirin GmbH Monschauer Str. 1 40549 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präambel</p> <p>Die Kyowa Kirin GmbH vertreibt als Tochterunternehmen des forschenden Pharmaunternehmens Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. Arzneimittel insbesondere für die Behandlung von seltenen Erkrankungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Für das Fertigarzneimittel POTELIGEO® (Wirkstoff Mogamulizumab) hat Kyowa Kirin im November 2017 im zentralisierten Verfahren eine Marktzulassung bei der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) beantragt. Das Verfahren ist derzeit noch nicht abgeschlossen [1].</p> <p>Bei der EMA wurde für Mogamulizumab, einen monoklonalen, defucosylierten Antikörper gegen den C-C-Chemokinrezeptor 4 (CCR4), eine Zulassung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) beantragt, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben [2]. Dieses Anwendungsgebiet schließt alle Patienten ein, die gemäß Zulassung mit dem im vorliegenden Verfahren zu bewertenden Arzneimittel ADCETRIS® (Wirkstoff Brentuximab Vedotin) behandelt werden können [3]:</p> <p>„ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung.“</p> <p>Daher sieht sich die Kyowa Kirin GmbH als von der frühen</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin betroffenen und somit stellungnahmeberechtigten Hersteller an.	
<p>Objektive Ansprechrate und Progressionsfreies Überleben</p> <p>Laut Nutzenbewertung wurde in der Studie ALCANZA sowohl das Therapieansprechen als auch die Progression der CTCL-Erkrankung anhand eines <i>Global Response Score</i> (GRS) bestimmt, zu dessen Ermittlung die Prüfarzte die Schwere der Erkrankung in der Haut, den Lymphknoten, den inneren Organen und im Blut einschätzten. Nach Auffassung des G-BA handelt es sich daher bei der objektiven Ansprechrate und dem progressionsfreien Überleben (PFS) um kombinierte Endpunkte, die nicht als patientenrelevant einzustufen seien, da sie sich zum Teil auf asymptomatische Befunde stützten.</p> <p>Das im Dossier und in der Nutzenbewertung dargestellte Vorgehen zur Einschätzung des Therapieansprechens und der Progression entspricht jedoch der aktuell gültigen gemeinsamen Empfehlung der <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC), der <i>International Society for Cutaneous Lymphomas</i> (ISCL) und des <i>United States Cutaneous Lymphoma Consortium</i> (USCLC) zur Bestimmung dieser Parameter [4]. Gemäß dieser Empfehlung soll die Beurteilung des Therapieansprechens und der Progression neben der Einschätzung der Hautsymptomatik auch den GRS einbeziehen, der entsprechend der <i>Tumor/Node/Metastasis/Blood</i>-(TNMB-)Methodik Befunde in allen vier von der Krankheit betroffenen</p>	<p>Zu „Objektive Ansprechrate und Progressionsfreies Überleben“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...]</p> <p><u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.</p> <p>Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kompartimenten abbildet.</p> <p>Die auf Grundlage der Gesamtheit der Befunde in den unterschiedlichen Kompartimenten erfolgte Einschätzung des Therapieansprechens oder der Krankheitsprogression besitzt wiederum unmittelbare klinische Relevanz, da sie maßgeblich für den weiteren Therapieverlauf ist. Insbesondere empfiehlt die aktuell gültige Leitlinie der EORTC zur Behandlung der CTCL, die Therapie abhängig vom Therapieansprechen und dem Vorliegen oder Ausbleiben einer Progression beizubehalten bzw. zu wiederholen oder in die nächste Therapielinie zu wechseln [5]. Da die klinisch zu treffende Entscheidung für eine bestimmte Therapie und insbesondere für eine möglicherweise notwendige Intensivierung der Therapie direkte Auswirkungen auf den Alltag und die Lebensqualität der behandelten Patienten hat, sind die Endpunkte objektive Ansprechrate und PFS als patientenrelevante Endpunkte einzustufen und in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Anwendungsgebiet CTCL zu berücksichtigen.</p>	<p>Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.</p> <p>Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diene der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).</p> <p>Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).</p> <p>Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten, innere Organe und Blut“ erfolgte in den Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.</p> <p><i>(siehe S. 5 und 6 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Kutane Symptomatik – maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche</i></p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zur Einschätzung der kutanen Krankheitslast vorgelegt. Diese basieren auf den ungewichteten relativen Anteilen der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche. Bei den Hautveränderungen wurde hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Erfassung erfolgte vom Studienarzt zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9 und 12 sowie zum</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsende. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderungen während der Behandlungsphase, jeweils differenziert nach der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor). Hinsichtlich der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik liegt für Brentuximab Vedotin bei den Tumoren ein statistisch signifikanter und nach Hedges´g ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (0,59; 95 %-KI [0,23; 0,96]). In Bezug auf die maximale Verschlechterung zeigen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Tumoren und Plaques. Eine klinische Relevanz entsprechend Hedges´g zeigt sich nur bei Tumoren (0,59; 95 %-KI [-0,96; -0,22]). Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Auswertungen der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche einen Vorteil für Brentuximab Vedotin aufgrund von klinisch relevanten maximalen Hautveränderungen von Tumoren.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores</i></p> <p>Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT Einschränkungen. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: - 11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges'g nicht als klinisch Relevant einzuschätzen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Komplettremission</i></p> <p>Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.</p> <p>Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0 bzw. 6,7 %).</p> <p>Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission.</p> <p><i>(siehe S. 7 und 8 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. [...]</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>
Ansprechen der Haut/Haut-PFS	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Einschätzung der Entwicklung der Hautsymptomatik der eingeschlossenen CTCL-Patienten kommt laut Nutzenbewertung in der Studie ALCANZA das <i>modified severity weighted assessment tool</i> (mSWAT) zum Einsatz. Auf Grundlage der mit diesem Instrument erfassten Schwere der Hautsymptomatik erfolgt die Bestimmung sowohl des Ansprechens der Haut auf die untersuchten Interventionen als auch der Progression der Krankheit, abgebildet in dem Endpunkt Haut-PFS. Der G-BA beurteilt das Ansprechen der Haut sowie das Haut-PFS als nicht patientenrelevant, da die Validität und Reliabilität des mSWAT bisher nicht ausreichend nachgewiesen worden sei.</p> <p>Insbesondere bei Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die einen Großteil der Patientenpopulation der Studie ALCANZA ausmachen, ist die Einschätzung der Hautsymptomatik von entscheidender Bedeutung, da sie einen vom GRS unabhängigen prognostischen Wert aufweist [4]. Als geeignete Instrumente zur Einschätzung der Hautsymptomatik nennen EORTC, ISCL und USCLC in ihrer bereits erwähnten Empfehlung das <i>severity weighted assessment tool</i> (SWAT) sowie dessen modifizierte Variante, das mSWAT [4]. Im Vergleich zum SWAT sieht das mSWAT ein vereinfachtes Vorgehen zur Berechnung der erkrankten Körperoberfläche sowie eine geringfügig abweichende Gewichtung von Tumoren der Haut im Vergleich zu den anderen potenziell auftretenden Hauterscheinungen vor (Gewichtungsfaktoren SWAT: Macula 1, Plaque 2, Tumor 3; Gewichtungsfaktoren mSWAT: Macula 1, Plaque 2, Tumor 4) [4, 6]. Auch die insbesondere bei SS</p>	<p>Zu „Ansprechen der Haut/Haut-PFS“</p> <p>Siehe: Objektive Ansprechrate und Progressionsfreies Überleben</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auftretende Erythrodermie lässt sich durch den SWAT/mSWAT-Wert abbilden, indem die Gewichtungsfaktoren für die unterschiedlichen Hauterscheinungen auf entsprechende Ausprägungen der Erythrodermie übertragen werden [4, 6].</p> <p>Zur Validierung des SWAT liegt eine Studie aus dem Jahr 2002 vor, in der die Korrelation der mit Hilfe des SWAT ermittelten Werte mit den klinischen Outcome-Parametern Anteil der erkrankten Körperoberfläche (<i>percentage of total body surface area</i>; %TBSA), globalen Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Prüfarzt (<i>physician global assessment</i>; PGA) und Zeit bis zur kompletten Remission unter Psoralen-UVA-Therapie (PUVA) bestimmt wurde [6]. Es ergaben sich für alle Vergleiche signifikante Korrelationen mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,95$ zwischen SWAT und %TSAB ($p < 0,001$), $r = 0,60$ zwischen SWAT und PGA ($p < 0,001$) und $r = 0,80$ zwischen SWAT und der Zeit bis zur kompletten Remission unter PUVA ($p < 0,001$).</p> <p>Sowohl das SWAT als auch das mSWAT wurden zudem bereits in mehreren Zulassungsverfahren für Arzneimittel in der Indikation CTCL als valide Instrumente zur Bestimmung der Schwere der Hauterscheinungen der Krankheit anerkannt. Neben den Zulassungsverfahren von Brentuximab Vedotin selbst bei der EMA und der <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> trifft dies auch auf die Zulassungsverfahren von Denileukin Diftitox (ONTAK[®]) und Vorinostat (Zolinza[®]) bei der FDA zu [7-10].</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Validierungsstudien und den</p>	

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungen der Zulassungsbehörden ist die Einschätzung der Hauterscheinungen eines CTCL mit Hilfe des SWAT oder des mSWAT als valide Erhebungsmethode zu werten, die Daten zur Schwere der Hautsymptome der Krankheit und damit zu einem patientenrelevanten Endpunkt liefert. In der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung von CTCL sind die mittels dieser Instrumente erhobenen Studienergebnisse daher grundsätzlich zu berücksichtigen.</p>	
<p>Therapieoptionen bei CTCL</p> <p>Der G-BA benennt in der Nutzenbewertung als u. a. mögliche medikamentöse Therapieoptionen bei CTCL Methotrexat, PUVA, Bexaroten, Interferon-α und Gemcitabin. Auf Grundlage der aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung der CTCL sind allerdings nicht alle dieser Therapiealternativen als zweckmäßig im Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin anzusehen, das sich auf CTCL-Patienten beschränkt, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.</p> <p>Die PUVA stellt eine hautgerichtete Therapie dar, da die Wirksamkeit der Behandlung durch die Bestrahlung der Haut mit UVA-Licht erzielt wird. Sowohl gemäß der aktuell gültigen deutschen S2k-Leitlinie als auch gemäß der Leitlinie der EORTC sollen hautgerichtete Therapieformen einschließlich der PUVA sowohl bei MF und SS als auch bei anderen CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen grundsätzlich in der ersten Therapielinie und damit vor Beginn einer systemischen Therapie</p>	<p>Zu „11. Therapieoptionen bei CTCL“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Kyowa Kirin GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angewendet werden [5, 11]. Für Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die bereits eine erste systemische Therapie erhalten haben, ist die PUVA daher keine geeignete Therapieoption. Hinzu kommt, dass das bis dahin einzige in Deutschland verfügbare Methoxsalen-Fertigarzneimittel, mit dem die Durchführung einer oralen PUVA möglichen war, im September 2017 außer Vertrieb gemeldet wurde (vgl. [12]).</p> <p>Gemcitabin wiederum ist ein unspezifisch wirkendes Zytostatikum, das bei CTCL im Rahmen einer hochdosierten Mono- oder Polychemotherapie angewendet werden kann. Für die Wirksamkeit von Chemotherapien, einschließlich Gemcitabinhaltigen Therapieregimen, bei CTCL liegt jedoch meist nur unzureichende Evidenz vor [5]. Hochdosierte Chemotherapien weisen zudem ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. Eine hochdosierte Chemotherapie ist bei der Behandlung von CTCL daher erst dann als zweckmäßig zu erachten, wenn andere systemische Arzneimittel wie Brentuximab Vedotin, Bexaroten, niedrig dosiertes Methotrexat oder Interferon-α versagen [13].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (2018): Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use April 2018. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/04/WC500247345.pdf.
2. Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. (2017): Kyowa Hakko Kirin Announces Marketing Authorisation Application for Mogamulizumab Validated by European Medicines Agency. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: http://www.kyowa-kirin.com/news_releases/2017/pdf/e20171027_01.pdf.
3. Takeda GmbH (2018): ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 29.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. (2011): Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol; 29(18):2598-607.
5. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. (2017): European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer; 77:57-74.
6. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD (2002): Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). Arch Dermatol; 138(1):42-8.
7. Eisai Inc. (2008): ONTAK® (denileukin diftitox); full prescribing information. [Zugriff: 27.04.2018]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103767s5094lbl.pdf.
8. Merck & Co. Inc. (2015): ZOLINZA® (vorinostat); full prescribing information. [Zugriff: 27.04.2018]. URL: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zolinza/zolinza_pi.pdf.
9. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. (2001): Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol; 19(2):376-88.
10. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. (2007): Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol; 25(21):3109-15.
11. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. (2017): S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86). [Zugriff: 20.03.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027l_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab vom 1. März 2018. [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309.pdf.

13. Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. (2015): Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*; 125(1):71-81.

5.3 Stellungnahme: DDG+ADO

Datum	07.Mai 2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	<p>Priv.Doz. Dr. Chalid Assaf Kommittee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) Klinik für Dermatologie und Venerologie HELIOS Klinikum Krefeld Lutherplatz 40 47805 Krefeld</p> <p>Prof. Dr. Rudolf Stadler Deutsche Dermatologische Gesellschaft Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie Johannes Wesling Klinikum Minden Hans-Nolte-Str. 1 32429 Minden</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <ul style="list-style-type: none">• Brentuximab Vedotin stellt ein neues zielgerichtetes Medikament dar. Die in der Phase III Zulassungsstudie bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Mycosis fungoides und bei Patienten mit primär kutanem anaplastischem großzelligen Lymphom (pcALCL) erzielten Ansprechraten im Vergleich zu Standardtherapien weisen Brentuximab Vedotin als die bisher effektivste, publizierte Monotherapie bei diesen Erkrankungen aus.• Brentuximab Vedotin führte bei 67,1% der Patienten zu einer Remission, bei 15,6 % zu einer kompletten Remission. Der Vergleichsarm mit den Standardtherapien Bexaroten und Methotrexat zeigt im Vergleich eine Ansprechrate von 18,7% und eine komplette Remissionsrate von 1,6%. Die Messmethode des Hautansprechens mittels des mSWAT ist standardisiert und von der International Society of Cutaneous Lymphoma empfohlen. Diese Methode und darauf basierend der Wert einer Remission und die darauf folgende krankheits- bzw. progressionsfreie Überlebenszeit werden mit den vom G-BA eingesetzten Methoden nicht erfasst.• Bisherige Therapien haben eine Ansprechdauer von ca. 4 Monate. Eine Ansprechdauer von mind. 4 Monaten ORR4 ist daher therapeutisch sehr relevant und daher zur Bewertung herangezogen.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Bewertung des IQWiG zur Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland ist nachvollziehbar. <p>2. Einleitung</p> <p>2. 1. Mycosis fungoides</p> <p>Der Begriff der kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL) umfasst ein heterogenes Spektrum maligner lymphoproliferativer Erkrankungen, die durch eine Akkumulation maligner T-Lymphozyten primär in der Haut charakterisiert sind (1). CTCL sind seltene, nicht heilbare Erkrankungen mit variablen klinischen Erscheinungsbildern. Dieses Erkrankungsspektrum ist in einer Konsensus-Klassifikation der WHO und der großen amerikanischen und europäischen Krebsgesellschaften ISCL und EORTC systematisiert, die im letzten Jahr aktualisiert wurde (1). [Das mediane Erkrankungsalter lag bei 67 Jahren]. Die Inzidenz der MF wird in der internationalen Literatur mit 4-6/1.000.000 angegeben, wobei mehr Männer als Frauen betroffen sind (Relation etwa 1,6-2:1).</p> <p>Die Mycosis fungoides (MF) stellt die am häufigsten beobachtete Form kutaner T-Zell-Lymphome dar. Häufig verläuft sie in den drei klassischen Phasen der kutanen Progression, in der die Erkrankung mit einem prämykoiden Stadium beginnt, dann in ein Plaquestadium übergeht und schließlich im fortgeschrittenen Stadium tumoröse Hautveränderungen zeigt. Eine CD30-Expression findet sich abhängig vom Stadium in ca. 30% (1).</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. 2. Das primär kutane Anaplastisch Großzelliges Lymphom</p> <p>Das anaplastisch großzellige Lymphom (pcALCL) gehört zu den T-Zell Lymphomen. Es ist immunhistologisch charakterisiert durch die Expression von CD30 auf der Oberfläche der Tumorzellen. Primär kutane Anaplastisch großzellige Lymphome machen ca. 8% der kutanen Lymphome aus. In der Regel treten sie beim Erwachsenen auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt etwa 60 Jahre (1).</p> <p>2. 3. Antikörper-Drug-Konjugate</p> <p>Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Monoklonale Antikörper binden an definierte Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen und können an zytotoxische Substanzen gekoppelt werden. Derartige Konstrukte können ihre durch das Zielantigen definierten Zielzellen relativ spezifisch zerstören.</p> <p>Das erste, in den USA zugelassene Antikörper-Konjugat war Denileukin Diftitox (Ontak®) für Patienten mit kutanem T Zell-Lymphom. Denileukin Diftitox ist in Europa nicht zugelassen.</p> <p>Brentuximab Vedotin ist das bisher erste Antikörper-Konjugat, das in Europa für die Therapie kutaner Lymphome zugelassen ist.</p> <p>3. Grundlagen: Therapie kutaner Lymphome</p>	<p>Zu „3. Grundlagen: Therapie kutaner Lymphome“</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapie kutaner Lymphome ist stadien- sowie enitätenabhängig (2,3) . CTCL lassen sich bei Patienten in frühen Stadien häufig längerfristig zufriedenstellen kontrollieren, während Patienten in fortgeschrittenen Stadien in der Regel schnell Rezidive entwickeln und das Erreichen einer dauerhaften Krankheitskontrolle eine große Herausforderung darstellt. Mit zunehmender Krankheitsschwere sinkt die Remissionsdauer trotz Behandlungseskalation und die Abstände zwischen den Therapielinien werden kürzer. Deshalb zielen die Behandlungen von CTCL-Patienten nach Rezidiven schnell und möglichst lange unter Kontrolle zu bringen um den fortschreitenden Progress hinauszuzögern. In dieser Situation besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, die zusätzlich Symptomatik und Lebensqualität verbessern, sowie ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen.</p> <p>Die evidenzbasierte Auswahl geeigneter systemischer Therapien für einen individuellen Patienten ist jedoch schwierig. Bisher fehlten kontrollierte weitgehend randomisierte Vergleichsstudien weitgehend. Randomisierte Studien mit in Europa-zugelassenen Standardtherapien als Vergleichsarm existierten bisher nicht.</p> <p>Die randomisierte, kontrollierte ALCANZA-Studie lieferte erstmals vergleichende Effektivitätsdaten (Brentuximab Vedotin versus Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Arztes) zur systemischen Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (4).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. 1. Brentuximab Vedotin in der Therapie von CTCL</p> <p>Brentuximab Vedotin ist im Bereich kutaner Lymphome ein entwickeltes Medikament. Bereits in zwei Phase II-Studien konnte sowohl bei primär kutanen CD30+Lymphoproliferationen (5,6) als auch bei Mycosis fungoides/Sézary Syndrom hohe Remissionen von 67% bzw. 64% erreicht werden. Diese Ansprechraten konnten in der aktuellen Phase III-Studie mit 67% objektivem Ansprechen reproduziert werden (5,6). Brentuximab Vedotin zeigt damit bei einem großen Patientenkollektiv verschiedener Subtypen von CTCL, dass trotz Vortherapien, hohe Remissionsraten.</p> <p>3.1.1 ORR4: Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung der nächsten antineoplastischen Therapie</p> <p>Da eine Heilung bisher nicht möglich ist, zeigen MF- und pcALCL-Patienten einen rezidivierenden und häufig progressiven Verlauf. Basierend auf den aktuell vorhandenen Therapien, sind Ansprechdauer und Zeit die eine systemische Therapie benötigen, in der Regel nur wenige Monate. In einer australischen Analyse betrug die mediane Dauer bis zur nächsten antineoplastischen Therapie mit IFN-α lediglich 8,7 Monate, mit Bexaroten 7,3 Monate und mit Chemotherapie sogar nur 3,9 Monate (7). Dies führt dazu, dass die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) für die Patienten meist nur kurz (in fortgeschrittenen Stadien ca. 3,9 Monate). Daher sind</p>	<p>Zu „3. Grundlagen: Therapie kutaner Lymphome</p> <p>3. 1. Brentuximab Vedotin in der Therapie von CTCL</p> <p>3.1.1 ORR4: Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung der nächsten antineoplastischen Therapie</p> <p>3.1.2 mSWAT</p> <p>3. 1. 3. Nutzen für den CTCL Patienten</p> <p>3. 1. 4. Schaden für den Patienten“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechraten ≥ 4 Monate (ORR4)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.</p> <p>Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neue Therapien, die eine längere Ansprechdauer haben, für Patienten relevant. Eine längere Ansprechdauer impliziert eine verzögerte Therapieeskalation (8).</p> <p>Aus diesem Grund hat sich die ALCANZA-Studie selbst der Hürde bzw. Endpunkt unterworfen nicht nur eine Remission per se zu werten, sondern eine Remission, die länger als 4 Monate anhält (ORR4 -objektives Ansprechen plus viermonatige Mindestansprechdauer). Die viermonatige Mindestansprechdauer, die nur vorübergehender Remissionen nicht berücksichtigt, ist für CTCL-Patienten klinisch bedeutsam und verringert weitere kurzfristige Therapie Eskalationen. Des Weiteren übertrifft sie die Konsensus-Anforderungen der internationalen Fachgesellschaften EORTC, USCL und USCLC (Mindest-Ansprechdauer: 4 Wochen) deutlich.</p> <p>3.1.2 mSWAT</p> <p>Der mSWAT ist ein Untersuchungstool zur arztbasierten Beurteilung von Hautveränderungen bei kutanen Lymphomen. Er erfasst sowohl die Größe der befallenen Hautareale (quantitative Beurteilung) als auch die Art der Hautveränderungen (Patch, Plaque oder Tumor; qualitative Beurteilung). Aus den Befunden wird ein Punktwert errechnet, der von 0-400 reichen kann. Das Verfahren ist standardisiert und wird als Messmethode von der International Society of Cutaneous Lymphoma sowie European Society of Cancer Research empfohlen (9). Analog hierzu wurde entsprechend der mSWAT in allen randomisierten Studien der</p>	<p>Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.</p> <p>Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diente der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).</p> <p>Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).</p> <p>Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten, innere Organe und Blut“ erfolgte in den Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>letzten bei kutanen Lymphomen angewendet. Die Studiendaten sind damit seit 2009 vergleichbar.</p> <p>3. 1. 3.Nutzen für den CTCL Patienten</p> <p>Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin wurde in einer Phase III Studie im Vergleich zu Standardtherapien gezeigt. Ergebnisse waren 56,3 % objektives Gesamtansprechen von ≥ 4 Monaten Dauer (ORR4) mit BV vs. 12,5 % mit Bexaroten bzw. Methotrexat. 67 % Ansprechen jeder Dauer mit BV vs. 20 % mit Bexaroten bzw. Methotrexat. 16 % vollständiges Ansprechen mit BV vs. 2 % mit Bexarotene bzw. Methotrexat .</p> <p>Bei Patienten mit Mycosis fungoides wiesen 77 % der BV-Patienten eine Reduktion des Schweregrads von ≥ 50 % anhand des Bewertungsinstruments, mSWAT (modified severity weighted assessment tool), vs. 41 % mit Bexarotene bzw. Methotrexat auf.</p> <p>16,7 Monate medianes progressionsfreies Überleben (PFS) (gemäß den Kriterien der europäischen Arzneimittelagentur) mit BV vs. 3,5 Monate mit mit Bexarotene bzw. Methotrexat (4).</p> <p>Sowohl für Patienten mit MF als auch bei Patienten mit pcALCL bieten die hohen Remissionsraten nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin die Möglichkeit eine lange Remissionsdauer sowie eine deutlich verbesserte Lebensqualität (s. skindex29).</p> <p>3. 1. 4. Schaden für den Patienten</p>	<p>bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Brentuximab Vedotin wurde intravenös alle 3 Wochen appliziert. Häufige Nebenwirkungen waren Neuropathie, Übelkeit und Fatigue. Eine periphere Neuropathie (PN) wurde bei 67 % der Patienten mit BV vs. 6 % mit Bexaroten bzw. Methotrexat angegeben. Bei den meisten BV-Patienten war die PN bis zur letzten Nachbeobachtung besser oder ganz abgeklungen (4).</p> <p>4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>Bei beiden Lymphom-Entitäten wurden in einer randomisierten Phase III Studien, mit definierten Eingangskriterien durchgeführt. Die publizierten Remissionsraten liegen bei beiden Patientengruppen höher und länger als die jeder anderen bekannten Einzelsubstanz in der jeweiligen Therapiesituation.</p> <p>4. 1. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens.</p> <p>4. 2. Häufigkeit der Erkrankung</p> <p>Exakte Daten zu den Indikationen CD30+ kutane Lymphome liegen für Deutschland nicht vor (10). Die Berechnungen des IQWiG einschl. der Anmerkungen zu den Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.</p> <p>(siehe S. 5 und 6 der TG)</p> <p>[...]</p> <p><i>Kutane Symptomatik – maximale Verbesserung und maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche</i></p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zur Einschätzung der kutanen Krankheitslast vorgelegt. Diese basieren auf den ungewichteten</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Bewertung durch die DDG/ADO</p> <p>Brentuximab Vedotin stellt ein neues, zielgerichtetes Medikament dar, das bereits in zwei Phase II Studien erhebliche Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten Patienten mit CD30+ kutanen Lymphomen gezeigt hat. Die aktuelle Phase III Zulassungsstudie, bei ebenfalls intensiv vorbehandelten Patienten mit CD30+ kutanen Lymphomen, zeigt hervorragende Ansprechraten mit Brentuximab Vedotin bei diesen Erkrankungen deutlich höher als die bisher effektivste berichtete Monotherapie aus. Vor allem muss die ausgezeichnete Verträglichkeit von Brentuximab gesehen werden, die bei intensiv vorbehandelten Patienten nur zu sehr wenigen schweren Toxizitäten führte. Die ambulant durchführbare Therapie ist für die Patienten ein weiteres Element der Lebensqualität. Damit stellt Brentuximab Vedotin aus Sicht der DDG und ADO ein innovatives neues Medikament dar, das in der zugelassenen Indikation eine erhebliche Erweiterung unseres therapeutischen Arsenal darstellt.</p>	<p>relativen Anteilen der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche. Bei den Hautveränderungen wurde hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Erfassung erfolgte vom Studienarzt zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9 und 12 sowie zum Behandlungsende. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderungen während der Behandlungsphase, jeweils differenziert nach der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor). Hinsichtlich der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik liegt für Brentuximab Vedotin bei den Tumoren ein statistisch signifikanter und nach Hedges´g ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (0,59; 95 %-KI [0,23; 0,96]). In Bezug auf die maximale Verschlechterung zeigen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Tumoren und Plaques. Eine klinische Relevanz entsprechend Hedges´g zeigt sich nur bei Tumoren (0,59; 95 %-KI [-0,96; -0,22]). Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Auswertungen der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche einen Vorteil für Brentuximab Vedotin aufgrund von klinisch relevanten maximalen Hautveränderungen von Tumoren.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores</i></p> <p>Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschränkungen. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: - 11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges´g nicht als klinisch Relevant einzuschätzen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Komplettremission</i></p> <p>Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.</p> <p>Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0 bzw. 6,7 %).</p> <p>Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission.</p> <p><i>(siehe S. 7 und 8 der TG)</i></p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-G, Skindex-29</i></p> <p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des FACT-G und Skindex-29 Fragebogens erfolgte zu Baseline, zum Beginn jeder Studienvisite und zum Behandlungsende.</p> <p>Für den FACT-G legte der pharmazeutische Unternehmer u.a. Responderanalysen vor. Es wurden jene Patienten als Responder gewertet, welche während der Behandlungszeit eine Verbesserung gegenüber Baseline um die entsprechende Responderschwelle zeigten. Weder für den Gesamtscore (Responderschwelle = 4) noch für die Subskalen (Responderschwelle = 2) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Skindex-29 liegen für den Gesamtscore und die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ sowohl Auswertungen zur maximalen Veränderung des Scores zwischen Baseline und während der</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungszeit als auch zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten vor.</p> <p>Die Auswertungen zur maximalen Veränderung des Skindex-29 Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zeigt statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin in der maximalen Reduktion des Scores für den Gesamtscore und Domänen „Emotion“ und „Funktion“, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht. Für den Gesamtscore (Hedges´g: -0,76; 95 %-KI [-1,14; -0,39]) und die Domäne „Emotion“ (Hedges´g: -0,79; 95 %-KI [-1,16; -0,42]) ist die Verbesserung auch nach Hedges´g relevant. Hinsichtlich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (maximaler Anstieg des Scores) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die in der Kategorie Morbidität genannten Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomdomäne des Skindex-29 treffen gleichermaßen auf die Ergebnisse des Skindex-29 zur maximalen Veränderung der Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zu. Die Ergebnisse der maximalen Veränderung des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden daher als hoch verzerrt und mit geringer Aussagsicherheit bewertet.</p> <p>Gegenüber diesen Einschränkungen ist für die Ergebnisse des Skindex-29 zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten festzustellen, dass die Zeitpunkte der Datenerhebung bekannt sind. Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es liegen zu den jeweiligen Zeitpunkten (Zyklus 2, Behandlungsende) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großen Unsicherheiten behaftet. Positive Effekte zeigen sich für Brentuximab Vedotin auf Basis des Skindex-29 nur in einer der beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungsstrategien. Auch spiegeln sich diese positiven Effekte nicht in den Ergebnissen zum FACT-G wieder. Die Ergebnisse unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Die genannten Limitationen schränken die Aussagekraft der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stark ein.</p> <p><i>(siehe S. 8 und 9 der TG)</i></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die durchschnittlichen Behandlungszeiten zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm unterschieden sich deutlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Effektschätzer berücksichtigten die unterschiedlichen Therapiedauern nicht adäquat, weshalb diese für die Beurteilung der Nebenwirkungen nicht herangezogen wurden.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen der UE in Form von Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen vor. Diese zeigen für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm.</p> <p>Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus auch Überlebenszeitanalysen für ausgewählte UE von</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besonderem Interesse vorgelegt. Für die Endpunkte Neutropenien und schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile der Therapie mit Brentuximab Vedotin ergeben sich für das Auftreten peripherer Neuropathien (HR 12,19; 95 %-KI [4,37; 33,95]; $p < 0,001$), welche sich im Brentuximab Vedotin-Arm bei 67 % der Patienten und im Kontrollarm bei 7 % der Patienten ereigneten. Periphere Neuropathien des CTCAE-Schweregrades ≥ 3 traten bei 9 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und bei keinem Patienten im Kontrollarm auf. Bei 50 % der Patienten, die unter Brentuximab Vedotin eine periphere Neuropathie entwickelten, blieb diese auch bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachbeobachtung bestehen. Typische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur für den Interventionsarm berichtet.</p> <p>Insgesamt zeigen sich bei den Gesamtraten für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm keine Nachteile bei den Nebenwirkungen. Bei den spezifischen UE liegt jedoch ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der hier sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien vor.</p> <p><i>(siehe S. 9 und 10 der TG)</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der zugrundeliegenden Studie ALCANZA wurde Brentuximab Vedotin mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Bexaroten oder Methotrexat, verglichen.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde lediglich als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Es zeigt sich kein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag in beiden Studienarmen für weniger als 25 % der Patienten ein Ereignis vor, sodass die mediane Überlebenszeit in keinem Studienarm erreicht war.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p> <p>Zu „4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>4. 2. Häufigkeit der Erkrankung“</p> <p>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p> <p>Für die Untergrenze der Patientenzahlen legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Untergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Dieser Wert ist aufgrund von nicht nachvollziehbaren Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet und stellt insgesamt tendenziell eine Unterschätzung dar.</p> <p>Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen herangezogen. Die Obergrenze der Patientenzahlen ist aufgrund von methodischer Schwächen und getroffenen Annahmen in der Herleitung mit Unsicherheit behaftet. Inwiefern sich die daraus ergebenden gegenläufigen Abweichungen gegenseitig aufwiegen, ist auf der Grundlage der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewertbar. Insgesamt stellen die Angaben eine Annäherung an die Obergrenze dar.</p> <p><i>(siehe S. 11 der TG)</i></p> <p>Zu „5. Bewertung durch die DDG/ADO“</p> <p>Siehe: 3. 1. Brentuximab Vedotin in der Therapie von CTCL (Gesamtbewertung)</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-3785.
2. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
3. Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016 - Teil 2: Therapie und Nachsorge (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Jan;16(1):112-123
4. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.
5. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750-8.
6. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3759-65
7. Hughes CFM, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015;125(1):71-81.
8. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114(20):4337-4353.
9. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598-2607.
10. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(8):662-8.

5.4 Stellungnahme: medac GmbH

Datum	03.05.2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin/Adcetris Vorgangsnummer: 2018-01-15-D-340
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Berücksichtigung von Therapiekosten zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten.</p> <p>Erläutern Sie wieso die Kostenpauschalen der Onkologievereinbarung vom IQWiG nicht in der Kostenberechnung für die GKV Leistungen berücksichtigt werden.</p> <p>Insbesondere vor dem Gesichtspunkt, dass in dem Verfahren; allogene, genetisch modifizierten T-Zellen, Vorgangsnummer: 2018-01-D-333, die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten die DRG, die auch nicht im GKV Segment anfallen, mit berücksichtigt wurden.</p> <p>Bitte klären Sie diesen Sachverhalt auf. [1] [2]</p>	<p>Zu „Punkt 1: Berücksichtigung von Therapiekosten zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten.“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

**Literaturverzeichnis : Nutzenbewertung des IQWiG Adcetris [1]
Nutzenbewertung des IQWiG Zalmoxis [2]**

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.05.2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (Adcetris®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. April 2018 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Orphan Drugs Brentuximab Vedotin (Adcetris®) (Oxervate®) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Brentuximab Vedotin im neuen Anwendungsgebiet wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Grundlage der randomisiert-kontrollierten Studie (ALCANZA) im Vergleich zur Prüftherapie nach Maßgabe des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) durchgeführt.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung sieht der G-BA lediglich einen positiven Effekt beim Morbiditätsendpunkt Skindex-29 (Domäne „Symptom“).</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dramatische Effekte in der Hautsymptomatik ignoriert / G-BA-Kriterien der Patientenrelevanz nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht</p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz ausgeschlossen hat. So hat die G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe an nutzentragenden und zulassungsbegründenden Endpunkten, wie z.B. die objektive Ansprechrates, vollständige Remission, vollständige Hautremission, das progressionsfreie Überleben (PFS) oder das Haut-PFS ausgeschlossen. Diese Endpunkte haben sehr große und teils dramatische Effekte zugunsten von Brentuximab Vedotin gezeigt. Einige der vom Hersteller berichteten Endpunkte wurden jedoch vom G-BA gar nicht kommentiert (z.B. vollständige Hautremission). Andere Endpunkte (z.B. vollständige Remission oder PFS) wurden als nicht patientenrelevant eingestuft, da entweder die Erhebung mittels bildgebender Methoden erfolgte oder keine ausreichenden Informationen zur Reliabilität und Validität des Instruments zum Ansprechen der Haut (mSWAT) vorlagen.</p> <p>Der G-BA schließt damit eine Reihe an o.g. Endpunkten entweder ohne jegliche Begründungen oder lediglich unter formalistischen Vorwänden aus. Es wurden dabei keinerlei sichtbare Anstrengungen unternommen, um die Plausibilität und Verhältnismäßigkeit des eigenen Vorgehens zu hinterfragen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der praktizierte Ausschluss der Endpunkte weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Dies</p>	<p>Zu „Dramatische Effekte in der Hautsymptomatik ignoriert / G-BA-Kriterien der Patientenrelevanz nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...] <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)</i></p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...] <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.</p> <p>Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird im Folgenden am Beispiel von Endpunkten „vollständige Hautremission“, Haut-PFS und PFS aufgezeigt.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist es augenscheinlich, dass die Ergebnisse für die Endpunkte Haut-PFS und „vollständige Hautremission“ eindeutig patientenrelevant und von Bedeutung für die Nutzenbewertung sind.</p> <p>Der Endpunkt Haut-PFS setzt sich nach Angaben des G-BA zusammen aus der Zeit bis Progression der Hautsymptomatik und Zeit bis Tod jeglicher Ursache. Die Einschätzung zur Progression der Hautsymptomatik erfolgte mittels des Instruments mSWAT und wurde vom G-BA daher als nicht patientenrelevant erachtet. Der Ausschluss dieses Instruments wird damit begründet, dass aussagekräftige Untersuchungen zur Validität und zur Reliabilität zum mSWAT fehlen bzw. dadurch eine <i>„zuverlässige Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperfläche fraglich“</i> ist. Es sei für den G-BA dabei <i>„unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Informationen zur Interrater-Reliabilität liegen nicht vor, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offenbleiben.“</i></p> <p>Der vorliegende Endpunkt „vollständige Hautremission“ gemessen mit mSWAT wird vom G-BA in seiner Nutzenbewertung weder erwähnt, noch liefert der G-BA zum Ausschluss des Endpunktes irgendeine Begründung. Anhand</p>	<p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.</p> <p>Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diene der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).</p> <p>Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).</p> <p>Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunktkomponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten, innere Organe und Blut“ erfolgte in den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Ausführungen zu anderen Endpunkten ist jedoch abzuleiten, dass der G-BA nicht nur die vollständige Remission, sondern bereits das „Ansprechen der Haut“ grundsätzlich als patientenrelevant einstuft. Die fehlende Berücksichtigung ist jedoch auch hier auf die fehlende Akzeptanz des Instruments mSWAT beim G-BA zurückzuführen.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa weder nachvollziehbar noch verhältnismäßig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß dem Konsens der internationalen medizinischen Fachgesellschaften (international Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) sowie EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force) gehört das Instrument mSWAT zu den am häufigsten Methoden zur Erfassung der Hautsymptomatik bei kutanen Lymphomen (siehe Olsen et al. 2011)[1]. Ebenso wurde mSWAT von der Zulassungsbehörde (EMA) u.a. zur Erhebung des primären Endpunktes (ORR4) akzeptiert. Die Ablehnung des Instruments steht damit im deutlichen Widerspruch zu der Einschätzung der Wissenschaft und der Zulassungsbehörde. • Für den Endpunkt “vollständige Hautremission“ liegt nach Angaben des Herstellers durch eine Versiebzehnfachung des Effekts ein dramatischer Effekt vor mit einem RR: 17 [2,33; 124]; p<0,001. Für den Endpunkt Haut-PFS liegt eine Vervierfachung des Effekts mit HR von 0,26 [0,16; 	<p>Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,42]; $p < 0,001$. Es erscheint daher völlig unverhältnismäßig, diesen dramatischen bzw. sehr großen Effekt in der vollständigen Remission oder bei Progression der kutanen Krankheitslast lediglich mit der Begründung auszuschließen, dass eine zuverlässige Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperfläche fraglich sei. Selbst wenn für den G-BA bestimmte Unsicherheiten zu dem international anerkannten Instrument bestehen sollten, so dürften diese nicht dazu führen, dass ein dramatischer Effekt bei vollständiger Remission bzw. ein sehr großer Effekt bei Haut-PFS gänzlich ignoriert wird.</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter und sehr großer Vorteil vor mit HR von 0,27 [0,17; 0,43], $p < 0,001$. Der Ausschluss des Endpunktes durch die G-BA-Geschäftsstelle ist nicht nachvollziehbar. In den zurückliegenden Beschlüssen des G-BA zu onkologischen Arzneimitteln zeigt sich, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören:</p>	<p>unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.</p> <p>(siehe S. 5 und 6 der TG)</p> <p>[...]</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores</i></p> <p>Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • die Zulassungsbehörden (FDA, EMA), • die HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), • die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) • sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). <p>Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT Einschränkungen. Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: -11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges'g nicht als klinisch Relevant einzuschätzen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Komplettremission</i></p> <p>Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.</p> <p>Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0 bzw. 6,7 %).</p> <p>Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission.</p> <p><i>(siehe S. 7 und 8 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. [...]</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt. <i>(siehe S. 10 der TG)</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

- [1]. Olsen et al.: Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Se´zary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer J Clin Oncol 29:2598-2607

5.6 Stellungnahme: 4SC AG

Datum	07.05.2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin veröffentlicht am 16.04.2018 Vorgangsnummer 2018-01-15-D-340
Stellungnahme von	4SC AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Im dritten Nutzenbewertungsverfahren von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) wird das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in erwachsenen Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung bewertet.⁶</p> <p>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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Zugelassen ist Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung.⁷</p> <p>ADCETRIS ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem auf CD30 gerichteten monoklonalen Antikörper und dem Antimikrotubuli-Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE), der kovalent daran gebunden ist.</p> <p>Indikationsgebiet CTCL</p> <p>Zu den primären kutanen Lymphomen gehören zum einen die kutanen B-Zell Lymphome, die in der westlichen Welt ca. 20% - 25%</p>	<p>Zu „Indikationsgebiet CTCL“</p> <p>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p> <p>Für die Untergrenze der Patientenzahlen legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Untergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Dieser Wert ist aufgrund von nicht nachvollziehbaren Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet und stellt insgesamt tendenziell eine Unterschätzung dar.</p> <p>Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen herangezogen. Die Obergrenze der Patientenzahlen ist aufgrund von methodischer Schwächen und getroffenen Annahmen in der Herleitung mit Unsicherheit behaftet. Inwiefern sich die daraus ergebenden gegenläufigen Abweichungen gegenseitig aufwiegen, ist auf der Grundlage der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewertbar.</p>

⁶ Takeda. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

⁷ Takeda. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.01.2018. URL: <http://www.fachinfo.de>. (Stand: 05.05.2018)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausmachen, und zum anderen die kutanen T-Zell Lymphome (CTCL) mit einer Häufigkeit von etwa 75% - 80%. Mycosis fungoides (MF), CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen der Haut und Sézary Syndrom (SS) sind die häufigsten Untergruppen der kutanen T-Zell Lymphome.⁸</p> <p>CTCL ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von weniger als 1 Fall / 100.000 Patienten pro Jahr. In Deutschland liegt die Anzahl der Neuerkrankungen bei 230 Frauen und 380 Männern pro Jahr.⁹</p> <p>Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS)</p> <p>Studien</p> <p>Die Studie ALCANZA ist eine ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multi-zentrische Studie im Parallelgruppen-Design und diente als Grundlage zur Nutzenbewertung.¹⁰</p> <p>Endpunkte</p> <p>Primärer Endpunkt ist:</p> <p>Der Anteil Patienten mit mindestens 4 Monate anhaltendem objektiven Ansprechen gemäß unabhängiger Einschätzung des Ansprechens basierend auf mSWAT (modified severity weighted assessment tool), radiologischen Untersuchungen der Lymphknoten und inneren Organen sowie Messung zirkulierender Sézary-Zellen.</p> <p>Bewertung des Zusatznutzenausmaßes</p>	<p>Insgesamt stellen die Angaben eine Annäherung an die Obergrenze dar.</p> <p><i>(siehe S. 11 der TG)</i></p> <p>Zu „Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) Studien“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie C25001 (ALCANZA) vor. Als supportive Evidenz wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die zwei offenen, einarmigen und monozentrischen Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST002 angeführt. Insbesondere aufgrund von Unterschieden zwischen der Zulassungs- und den 35-IST-001/2-Studienpopulationen sowie der unvollständigen Charakterisierung der 35-IST-001/2 Studienpopulationen und der Ergebnisse, wurden die Studien 35-IST001/2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch der pharmazeutische Unternehmer erachtet die Studien nicht als bewertungsrelevant.</p> <p>In die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden ALCANZA-Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) eingeschlossen,</p>

⁸ Dippel, E. et al (2017)

⁹ Robert Koch-Institut (Hrsg.): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, November 2016

¹⁰ Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Brentuximab Vedotin zeigt gute klinische Daten im Vergleich zu Methotrexat und Bexaroten in der ALCANZA Studie.¹¹ Die 4SC AG entwickelt den Wirkstoff Resminostat ebenfalls in der Indikation CTCL und wird voraussichtlich 2021 eine Nutzenbewertung durch den GBA anstreben. Die zulassungs-relevante, multinationale, multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte und Placebo-kontrollierte RESMAIN Studie untersucht Resminostat bei Patienten mit fortgeschrittener (Stadium IIB-IVB) Mycosis Fungoides (MF) oder Sézary Syndrom (SS), die mit mindestens einer systemischen Vortherapie eine Krankheitskontrolle erreicht haben.¹²</p> <p>Deshalb hat die 4SC AG ein berechtigtes Interesse an der mündlichen Anhörung Brentuximab Vedotin teilzunehmen. Insbesondere ist es interessant und wichtig, die Bewertung des Zusatznutzensausmaßes für Brentuximab Vedotin in der mündlichen Anhörung nachzuverfolgen, da ähnliche Kriterien für Resminostat gelten werden.</p>	<p>welche eine histologisch bestätigte CD30-positive Erkrankung aufwiesen. Für den Studieneinschluss war ein Minimum von 10 %</p> <p>Zu „Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) Bewertung des Zusatznutzensausmaßes“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie ALCANZA wurde Brentuximab Vedotin mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Bexaroten oder Methotrexat, verglichen.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde lediglich als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Es zeigt sich kein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag in beiden Studienarmen für weniger als 25 % der Patienten ein Ereignis vor, sodass die mediane Überlebenszeit in keinem Studienarm erreicht war.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin</p>

¹¹ Prince, HM et al (2017)

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953301>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><i>(siehe S. 10 der TG)</i></p>

Literatur:

Clinicaltrials.gov: Datenbank für privat und öffentlich geförderte klinische Studien. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953301> (Stand 07.05.2018)

Dippel, E. et al (2017): Leitlinienreport zur S2k-Leitlinie 032-027 „Kutane Lymphome“. Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Publiziert bei: AMWF Online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.

Robert Koch-Institut (Hrsg.): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, November 2016

Prince, HM et al. (2017): Veröffentlichung der Ergebnisse der ALCANZA Studie in Lancet Oncology

Takeda: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS)

Takeda: Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.01.2018. URL: <http://www.fachinfo.de>. (Stand: 05.05.2018)

5.7 Stellungnahme: DGHO

Datum	7. Mai 2018
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung ist das erste in der Indikation „Kutane Lymphome“ und die dritte Indikation für dieses Anti-CD30-Antikörperkonjugat - nach dem Hodgkin Lymphom und dem Non-Hodgkin-Lymphom. Brentuximab Vedotin ist zugelassen für die systemische Behandlung von Patienten mit CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) nach mindestens einer Vortherapie. Brentuximab Vedotin hat einen Orphan-Drug-Status, eine Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt einen erheblichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Er listet in seiner Zusammenstellung positive Effekte bei der Morbidität, keine positiven oder negativen Effekte bei Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf. Den Endpunkt Sicherheit hält er für nicht abschließend bewertbar. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="150 1141 1379 1313"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	-	-	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	erheblich	-	-	-														

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ALCANZA, eine internationale, randomisierte Studie bei Patienten mit diesen CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen <ul style="list-style-type: none"> ○ Mycosis fungoides (MF) ○ anaplastisch großzelliges Lymphom (ALCL) <p>Die Zulassung umfasst alle CD30+ kutanen T-Zell-Lymphome.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Kontrollarm der Zulassungsstudie enthielt eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Eingesetzt wurden fast ausschließlich Bexaroten und Methotrexat, das entspricht den deutschen Leitlinien-Empfehlungen. • Brentuximab Vedotin führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Linderung von Krankheitssymptomen, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Das Nebenwirkungsspektrum von Brentuximab Vedotin entspricht den Erfahrungen in anderen Indikationen. Häufigste Nebenwirkung ist eine periphere sensorische Neuropathie. Sie führte bei 14% der Patienten zum Therapieabbruch. <p>Mit Brentuximab Vedotin steht jetzt ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zur Verfügung. Das ist auch deshalb relevant, weil andere wirksame Arzneimittel in dieser Indikation z. B. aus der Gruppe der Histon-Deacetylase-Hemmer, der Antimetaboliten oder monoklonalen Antikörper in Europa nicht zugelassen sind.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Kutane Lymphome sind eine heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen der Haut. Die Inzidenz wird auf ca. 1 Neuerkrankung / 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt. Kutane Lymphome</p>	<p>Zu „2. Einleitung“</p> <p>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Per definitionem manifestieren sich primäre kutane Lymphome zunächst ausschließlich in der Haut, im Unterschied zu den sekundären kutanen Lymphomen, die sich primär nodal oder leukämisch manifestieren [1].</p> <p>Primäre kutane Lymphome haben ein weites klinisches und pathohistologisches Spektrum. 73% gehören zu den kutanen T-Zell-Lymphomen (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), 22% zu den kutanen B-Zell-Lymphomen (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL), der Rest zu weiteren, seltenen Formen.</p> <p>Die pathohistologische Einteilung erfolgt nach der WHO-EORTC Klassifikation. Sie unterteilt bei den primär kutanen CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL) - Lymphomatoide Papulose (LyP) <p>Darüber hinaus kann CD30 auf Zellen der Mycosis fungoides exprimiert werden.</p> <p>Die klinische Symptomatik ist oft von intensivem Hautjucken (Pruritus), Infektionen und bei fortgeschrittener Erkrankung auch von Allgemeinsymptomen geprägt.</p>	<p>Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.</p> <p>Für die Untergrenze der Patientenzahlen legt der G-BA dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Untergrenze der Patientenzahlen zugrunde. Dieser Wert ist aufgrund von nicht nachvollziehbaren Anteilswerten mit Unsicherheiten behaftet und stellt insgesamt tendenziell eine Unterschätzung dar.</p> <p>Für die Obergrenze der Patientenzahlen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Patientenzahlen herangezogen. Die Obergrenze der Patientenzahlen ist aufgrund von methodischer Schwächen und getroffenen Annahmen in der Herleitung mit Unsicherheit behaftet. Inwiefern sich die daraus ergebenden gegenläufigen Abweichungen gegenseitig aufwiegen, ist auf der Grundlage der aktuellen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Datenlage nicht abschließend bewertbar. Insgesamt stellen die Angaben eine Annäherung an die Obergrenze dar. <i>(siehe S. 11 der TG)</i>									
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie der kutanen T-Zell-Lymphome orientiert sich an der exakten Diagnose, dem Stadium, der Prognose und der klinischen Symptomatik. Die S2k Leitlinie „Kutane Lymphome“ von 2016 empfiehlt folgende Behandlungen, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Empfehlungen zur Therapie CD30+ kutaner T-Zell-Lymphome [1]</p> <table border="1" data-bbox="150 866 1352 1270"> <thead> <tr> <th>Ausdehnung</th> <th>Therapie der ersten Wahl</th> <th>Therapie der zweiten Wahl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Solitäre oder lokalisierte Läsionen</td> <td>Exzision und/oder Radiotherapie (PCALCL) [53, 54] Beobachtung (LyP)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission</td> <td>Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA</td> <td>IFN-α Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin</td> </tr> </tbody> </table> <p>In frühen Stadien stehen lokale Therapiemaßnahmen im Vordergrund. In fortgeschrittenen Stadien bieten sich systemische Therapien an, z. B. Bexaroten, niedrig dosiertes Methotrexat oder Interferon alpha. Bexaroten ist auch von der EMA zugelassen. Andere wirksame Substanzen wie Vorinostat oder</p>	Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl	Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision und/oder Radiotherapie (PCALCL) [53, 54] Beobachtung (LyP)		Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA	IFN- α Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin	<p>Zu „3. Stand des Wissens“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>
Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl								
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision und/oder Radiotherapie (PCALCL) [53, 54] Beobachtung (LyP)									
Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA	IFN- α Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Romidepsin aus der Gruppe der Histon-Deacetylase-Hemmer, der Antimetabolit Pralatrexat oder das Antikörperkonjugat Denileukin Diftitox sind von der FDA, nicht aber von der EMA zugelassen. Der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab wurde in Deutschland für die Behandlung onkologischer Patienten vom Markt genommen.</p> <p>Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Brentuximab Vedotin bindet an einen Membranrezeptor. Die Struktur wurde erstmals 1982 in Deutschland mithilfe des Ki-1 Antikörpers identifiziert [2] und später im internationalen Cluster of Differentiation als CD30 klassifiziert. CD30 ist stark exprimiert auf aktivierten B und T Zellen, auf den Tumorzellen des klassischen Hodgkin Lymphoms und des ALK-positiven und ALK-negativen ALCL.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin bei CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p>							
Tabelle 3: Brentuximab Vedotin bei CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Duvic, 2015 [3]	kutane T-Zell-Lymphome	-	Brentuximab Vedotin	48	73 ⁶		
Kim, 2015 [4]	Mycosis fungoides / Sezary Syndrom	-	Brentuximab Vedotin	30	70 ⁶		
Prince, 2017 [5]	Mycosis fungoides oder	Wahl des Arztes	Brentuximab Vedotin	131	12,5 vs 56,3 ⁶	3,5 vs 16,7 ⁶ 0,27 ⁷	n.e. vs n.e. ⁸ 0,89

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	kutanes ALCL				p < 0,0001	p < 0,0001	n.s.⁹		
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet ist eine Behandlung nach Wahl des behandelnden Arztes. Das entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	<p>Zu „4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ALCANZA, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurde in 2 Gruppen kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fungoides - ALCL <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5]. Ebenfalls liegen die Daten von zwei vorhergehenden Phase-II-Studien vor, beiden wurden ebenfalls in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p> <p>Im Kontroll-Arm erhielten 57% der Patienten Bexaroten, 38% der Patienten erhielten Methotrexat.</p>	<p>Zu „4. 2. Studien“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie C25001 (ALCANZA) vor. Als supportive Evidenz wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die zwei offenen, einarmigen und monozentrischen Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST002 angeführt. Insbesondere aufgrund von Unterschieden zwischen der Zulassungs- und den 35-IST-001/2-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Allerdings hatte ein Teil der Studienpatienten Vortherapien erhalten, die in Deutschland nicht zugelassen sind.</p>	<p>Studienpopulationen sowie der unvollständigen Charakterisierung der 35-IST-001/2 Studienpopulationen und der Ergebnisse, wurden die Studien 35-IST001/2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch der pharmazeutische Unternehmer erachtet die Studien nicht als bewertungsrelevant.</p> <p>In die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden ALCANZA-Studie wurden Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) eingeschlossen, welche eine histologisch bestätigte CD30-positive Erkrankung aufwiesen. Für den Studieneinschluss war ein Minimum von 10 % CD30-exprimierender Tumorzellen in wenigstens einer Biopsie-Probe erforderlich. Hinsichtlich notwendiger Vortherapien mussten Patienten mit MF mindestens eine systemische Vortherapie und Patienten mit pcALCL mindestens eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie für ihre Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Die Studienteilnehmer (131 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (66 Patienten) oder dem</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kontrollarm (65 Patienten) zugeordnet. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes und bestand aus Bexaroten oder Methotrexat. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Subtyp des kutanen T-Zell-Lymphoms (MF vs. pcALCL).</p> <p><i>(siehe S. 4 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein wichtiger Parameter bei Patienten mit malignen T-Zell-Lymphomen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen, allerdings war in beiden Armen weniger als ein Viertel der Patienten verstorben.</p> <p>Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.</p>	<p>Zu „4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ALCANZA als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts in keinem Studienarm erreicht. Insgesamt zeigt sich kein statistisch</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrollbehandlung mit Methotrexat oder Bexaroten ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.</p> <p><i>(siehe S. 5 der TG)</i></p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war unter Brentuximab Vedotin sehr deutlich gegenüber dem Kontroll-Arm verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,27 und einem klinisch relevant unterschiedlichen Median von 13,2 Monaten.</p>	<p>Zu „4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate (ORR4)</i></p> <p>Das PFS wurde als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintrat, operationalisiert. Die Progression der Erkrankung musste durch eine Independent Review Facility (IRF) festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Nachweis der Krankheitsprogression erfolgte, wenn in einem der vier für die Beurteilung herangezogenen Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe oder Blut die Kriterien für eine Progression erfüllt waren. Die Kriterien wurden auf der Grundlage des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT) (Haut), bildgebenden Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut) erhoben.</p> <p>Für den Endpunkt PFS liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Kontrolltherapie vor. Die mediane Zeit bis zum Progressions-Ereignis betrug für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm 16,7 Monate und im Kontrollarm 3,5 Monate (HR 0,27; 95 %-KI [0,17; 0,43]; $p < 0,001$; Absolute Differenz: 13,2 Monate). Im Interventionsarm hatten 56,3 % der Patienten ein PFS-Ereignis. Dem stehen 78,1 % im Kontrollarm gegenüber.</p> <p>Die ORR4 wurde durch die IRF auf der Grundlage des globalen Ansprech-Score (GRS) eingeschätzt. Der GRS diente der kombinierten Beurteilung der vier Bereiche Haut, Lymphknoten, innere Organe</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Blut. Die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der innere Organe und des Blutes erfolgte, wie bei dem Endpunkt PFS, mittels des mSWAT (Haut), bildgebender Verfahren (Lymphknoten, innere Organe) und Laborparametern (Blut).</p> <p>Für den Endpunkt ORR4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin (Risikodifferenz 43,8 %; 95 %-KI [29,1; 58,4]; $p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3 %) im Brentuximab Vedotin-Arm wiesen ein Ansprechen im Sinne des Endpunktes ORR4 auf (Kontrollarm: 12,5 % der Patienten).</p> <p>Bei den Endpunkten PFS und ORR4 handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich im Fall vom PFS aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität und im Fall des ORR4 aus Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzen. Die Endpunkt Komponente Mortalität des PFS wurde bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponenten "Progression der Erkrankung" bzw. „Ansprechen der Lymphknoten,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>innere Organe und Blut“ erfolgte in den Bereichen Lymphknoten, innere Organe und Blut entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens dieser Bereiche auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Die Hautveränderungen wurden mittels des mSWAT erhoben. Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.</p> <p>Die mit dem Krankheitsbild des kutanen T-Zell-Lymphoms einhergehenden Hautveränderungen in Form von Patches, Plaques und Tumoren stellen, aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit sowie der Funktionseinschränkung, eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Die Veränderung der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Haut ist als patientenrelevant zu betrachten, sofern durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass es sich um eine relevante Veränderung handelt.</p> <p>Laut der Stellungnahme von Fachgesellschaften handelt es sich bei der Beurteilung des Hautansprechens mittels des mSWAT um ein standardisiertes Verfahren, welches als Messmethode von Fachgesellschaften empfohlen wird und sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien das Standardinstrument zur Erfassung der kutanen Krankheitslast ist.</p> <p>Gleichwohl fehlen Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) und zur Rationale, Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem kombinierten Score abzubilden. Ferner liegen keine Angaben zur Interrater-Reliabilität vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Validierungsstudie zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem mSWAT und dem Skindex-29².</p> <p>Es besteht somit Zweifel, ob das für die Beurteilung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden.</p> <p>Unter Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut in der vorliegenden Bewertung dargestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR4 unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>² Illidge T, Chan C, Counsell N, Morris S, Scarisbrick J, Gilson D, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Br J Cancer. 2013.</p> <p><i>(siehe S. 5 und 6 der TG)</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Kutane Symptomatik – maximale Verbesserung und</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>maximale Verschlechterung der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche</i></p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen zur Einschätzung der kutanen Krankheitslast vorgelegt. Diese basieren auf den ungewichteten relativen Anteilen der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche. Bei den Hautveränderungen wurde hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Erfassung erfolgte vom Studienarzt zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9 und 12 sowie zum Behandlungsende. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderungen während der Behandlungsphase, jeweils differenziert nach der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor). Hinsichtlich der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik liegt für Brentuximab Vedotin bei den Tumoren ein statistisch signifikanter und nach Hedges´g ein klinisch relevanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm vor (0,59; 95 %-KI [0,23; 0,96]). In Bezug auf die maximale</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verschlechterung zeigen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Tumoren und Plaques. Eine klinische Relevanz entsprechend Hedges´g zeigt sich nur bei Tumoren (0,59; 95 %-KI [-0,96; -0,22]). Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Auswertungen der ungewichteten Anteile der Hautveränderungen der Gesamtkörperoberfläche einen Vorteil für Brentuximab Vedotin aufgrund von klinisch relevanten maximalen Hautveränderungen von Tumoren.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Maximale Reduktion und maximaler Anstieg des mSWAT-Scores</i></p> <p>Wie in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)“ erläutert, unterliegen die Ergebnisse zur Erfassung der Hautveränderungen mittels des mSWAT Einschränkungen. Unter</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Würdigung der Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie unter Berücksichtigung der Belastung des Patienten, werden die mit dem mSWAT in dieser seltenen Indikation gemessenen Veränderungen der Haut jedoch in der vorliegenden Bewertung dargestellt. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Zwischen den Studienarmen zeigt sich sowohl bei der maximalen Reduktion (Mittelwertdifferenz: 11,77 %; 95 %-KI [3,02; 20,53]; $p < 0,01$) als auch bei der maximalen Verschlechterung (Mittelwertdifferenz: -11,92 %; 95 %-KI [-20,83; -3,01]; $p < 0,01$) des mSWAT-Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die Unterschiede hinsichtlich des mSWAT-Scores sind gemäß Hedges'g nicht als klinisch Relevant einzuschätzen.</p> <p><i>Kutane Symptomatik – Komplettremission</i></p> <p>Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß des mSWAT. Eine vollständige Hautremission wird als patientenrelevant betrachtet, sofern diese durch eine geeignete</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Operationalisierung nachgewiesen wird. Der Befund einer vollständigen Hautremission auf Basis des mSWAT wird als patientenrelevant erachtet und – unbenommen der in dem Abschnitt „Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)“ genannten Unsicherheiten hinsichtlich des mSWAT – für die vorliegende Bewertung zur Beurteilung der kutanen Symptomatik herangezogen.</p> <p>Eine Komplettremission der Haut trat in der Gesamtpopulation bei 26,6 % der Patienten des Brentuximab Vedotin-Arms und bei 1,6 % der Patienten des Kontrollarms auf. Eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome war damit unter Brentuximab Vedotin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm (Relatives Risiko: 17; 95 %-KI [2,33; 124]; $p < 0,001$).</p> <p>Die Subgruppenanalysen zu den in die Studie eingeschlossenen CTCL-Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Im Brentuximab Vedotin-Arm erreichen sowohl Patienten mit MF (16,7 %) als auch mit pcALCL (56,3 %) häufiger eine Komplettremission der Haut als im Kontrollarm (0</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bzw. 6,7 %). Zusammenfassend resultiert die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm in einem deutlichen Vorteil hinsichtlich der vollständigen Hautremission. <i>(siehe S. 7 und 8 der TG)</i>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die objektive Rate von Remissionen über mindestens 4 Monate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsrate lag mit 56,3 unter Brentuximab Vedotin gegenüber 12,5% im Kontrollarm um mehr als das Vierfache höher. Die Gesamtremissionsrate betrug 67 vs 20%.</p> <p>Die Remissionsrate bei Patienten mit ALCL war mit 75% höher als bei Patienten mit Mycosis fungoides mit 50%.</p>	<p>Zu „4. 3. 2. 2. Remissionsrate“</p> <p>Siehe: 4. 3. 2. Morbidität</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Beurteilung der Hautsymptome wurde der validierte Skindex-29-Fragebogen verwandt. Der Index setzt sich aus 7 Parametern (Kriterien) zusammen. Die Rücklaufquoten waren hoch. Die Rate von Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Hautsymptome lag bei 62,5% unter Brentuximab Vedotin signifikant höher als mit 39,1% im Kontroll-Arm.</p> <p>Bei Erhebung von Lebensqualität mittels der generischen Fragebögen FACT-G und EQ-5D-VAS zeigten sich keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Zu „4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...] <u>Morbidität</u> [...]</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Kutane Symptomatik – Symptomdomäne des Skindex-29</i></p> <p>Die Hautsymptomatik der Studienteilnehmer wurde mit der Symptomdomäne des Skindex-29-Fragebogens erfasst. Der Skindex-29 wurde zu Beginn jeder Studiervisite, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach dem Behandlungsende eingesetzt.</p> <p>Es liegen Auswertungen zu der maximalen Veränderung der kutanen Symptomatik zwischen Baseline und während der Behandlungsphase (inkl. Behandlungsende) vor. Diese zeigen sowohl für die maximale Verbesserung (maximale Reduktion) als auch für die maximale Verschlechterung (maximaler Anstieg) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Gunsten von Brentuximab Vedotin. Die statistisch signifikante maximale Verbesserung der kutanen Symptomatik unter Brentuximab Vedotin ist nach Hedges'g klinisch relevant (-0,85; 95 %-KI [-1,23; -0,46]).</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten Ergebnisse zu der maximalen Verbesserung bzw. maximalen Verschlechterung der kutanen Symptomatik ist zu</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>berücksichtigen, dass sich die Behandlungszeiten zwischen beiden Studienarmen stark unterscheiden. Diese waren im Brentuximab Vedotin-Arm deutlich länger als im Kontrollarm.</p> <p>Die Erhebung der kutanen Symptomatik für Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm erfolgte daher deutlich häufiger als im Kontrollarm. Aus diesem Grund liegt für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zu Gunsten und für die maximale Verschlechterung eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin vor. Daneben stellen die vorgelegten Auswertungen eine Momentaufnahme des Zustands des Patienten zu einem unbekanntem Zeitpunkt während der Behandlungsphase (bzw. ggf. zum Behandlungsende) dar. Die Ergebnisse sind daher als hoch verzerrt anzusehen. Zeit-adjustierte Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Insgesamt schränken die genannten methodischen Limitationen die Aussagekraft der Auswertung zur Hautsymptomatik auf Basis der Symptomdomäne des Skindex-29 derart stark ein, dass der Vorteil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der Verbesserungen der Krankheitssymptomatik großen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unsicherheiten unterliegt. <i>(siehe S. 6 und 7 der TG)</i> [...]</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Der Gesundheitszustand wurde u.a. zu Baseline, zum Beginn jeder Studiervisite und zum Behandlungsende erhoben.</p> <p>Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Mittelwertdifferenzen bei den Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungsende zwischen Behandlungsarmen.</p> <p><i>(siehe S. 8 der TG)</i> [...]</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>FACT-G, Skindex-29</i></p> <p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des FACT-G und Skindex-29 Fragebogens erfolgte zu Baseline, zum Beginn jeder Studienvisite und zum Behandlungsende.</p> <p>Für den FACT-G legte der pharmazeutische Unternehmer u.a. Responderanalysen vor. Es wurden jene Patienten als Responder gewertet, welche während der Behandlungszeit eine Verbesserung gegenüber Baseline um die entsprechende Responderchwelle zeigten. Weder für den Gesamtscore (Responderchwelle = 4) noch für die Subskalen (Responderchwelle = 2) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für den Skindex-29 liegen für den Gesamtscore und die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ sowohl Auswertungen zur maximalen Veränderung des Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit als auch zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten vor.</p> <p>Die Auswertungen zur maximalen Veränderung des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Skindex-29 Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zeigt statistisch signifikante Vorteile für Brentuximab Vedotin in der maximalen Reduktion des Scores für den Gesamtscore und Domänen „Emotion“ und „Funktion“, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht. Für den Gesamtscore (Hedges´g: -0,76; 95 %-KI [-1,14; -0,39]) und die Domäne „Emotion“ (Hedges´g: -0,79; 95 %-KI [-1,16; -0,42]) ist die Verbesserung auch nach Hedges´g relevant. Hinsichtlich der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (maximaler Anstieg des Scores) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die in der Kategorie Morbidität genannten Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomdomäne des Skindex-29 treffen gleichermaßen auf die Ergebnisse des Skindex-29 zur maximalen Veränderung der Scores zwischen Baseline und während der Behandlungszeit zu. Die Ergebnisse der maximalen Veränderung des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden daher als hoch verzerrt und mit geringer Aussagsicherheit</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bewertet.</p> <p>Gegenüber diesen Einschränkungen ist für die Ergebnisse des Skindex-29 zur Veränderung des Scores zwischen Baseline und definierten Zeitpunkten festzustellen, dass die Zeitpunkte der Datenerhebung bekannt sind. Aufgrund zu geringer bzw. unterschiedlicher Rücklaufquoten wurden lediglich die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende herangezogen. Es liegen zu den jeweiligen Zeitpunkten (Zyklus 2, Behandlungsende) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Insgesamt sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großen Unsicherheiten behaftet. Positive Effekte zeigen sich für Brentuximab Vedotin auf Basis des Skindex-29 nur in einer der beiden vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungsstrategien. Auch spiegeln sich diese positiven Effekte nicht in den Ergebnissen zum FACT-G wieder. Die Ergebnisse unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Die genannten Limitationen schränken die Aussagekraft der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Lebensqualität stark ein. <i>(siehe S. 8 und 9 der TG)</i>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 29% in beiden Studienarmen. Häufigste Nebenwirkungen unter Brentuximab Vedotin war eine sensorische periphere Neuropathie, bei 5% der Patienten im Grad 3. 14% der Patienten brachen deshalb die Therapie mit Brentuximab Vedotin ab.</p>	<p>Zu „4. 3. 3. Nebenwirkungen“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die durchschnittlichen Behandlungszeiten zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm unterschieden sich deutlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Effektschätzer berücksichtigten die unterschiedlichen Therapiedauern nicht adäquat, weshalb diese für die Beurteilung der Nebenwirkungen nicht herangezogen wurden.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auswertungen der UE in Form von Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen vor. Diese zeigen für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Kontrollarm.</p> <p>Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus auch Überlebenszeitanalysen für ausgewählte UE von besonderem Interesse vorgelegt. Für die Endpunkte Neutropenien und schwere Neutropenien (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nachteile der Therapie mit Brentuximab Vedotin ergeben sich für das Auftreten peripherer Neuropathien (HR 12,19; 95 %-KI [4,37; 33,95]; $p < 0,001$), welche sich im Brentuximab Vedotin-Arm bei 67 % der Patienten und im Kontrollarm bei 7 % der Patienten ereigneten. Periphere Neuropathien des CTCAE-Schweregrades ≥ 3 traten bei 9 % der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und bei keinem Patienten im Kontrollarm auf. Bei 50 % der Patienten, die unter Brentuximab Vedotin eine periphere</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Neuropathie entwickelten, blieb diese auch bis zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Nachbeobachtung bestehen. Typische unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur für den Interventionsarm berichtet.</p> <p>Insgesamt zeigen sich bei den Gesamtraten für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm keine Nachteile bei den Nebenwirkungen. Bei den spezifischen UE liegt jedoch ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil von Brentuximab Vedotin hinsichtlich der hier sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien vor.</p> <p><i>(siehe S. 9 und 10 der TG)</i></p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Für die Nutzenbewertung werden von den zahlreichen, differenzierten und krankheitsbezogenen Endpunkten der Zulassungsstudie nur die Gesamtüberlebenszeit, die Hautsymptome (Skindex-29), die generische Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Nebenwirkungen berücksichtigt.</p>	<p>Zu „4. 4. Bericht des G-BA“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Kutane T-Zell-Lymphome sind für die Patienten subjektiv sehr belastende Erkrankungen aufgrund der klinischen Symptomatik mit intensivem Pruritus und der Stigmatisierung aufgrund der sichtbaren Hautveränderungen.</p> <p>Die Patientengruppe der CD30+ kutanen T-Zell-Lymphome ist heterogen und umfasst biologisch unterschiedliche Entitäten. Für die Zulassungsstudie wurden jetzt die beiden Entitäten der Mycosis fungoides und des anaplastisch großzelligen Lymphoms ausgesucht. Die Selektion erfolgt auf der Basis von zwei publizierten Phase-II-Studien. Das entspricht allerdings nicht dem ganzen Spektrum der CD30+ kutanen T-Zell-Lymphome. Entitäten wie die lymphomatoide Papulose wurden außen vorgelassen.</p> <p>Die Therapie in fortgeschrittenen Stadien kutaner T-Zell-Lymphome ab der Zweitlinientherapie ist individualisiert. Die S2k-Leitlinie hat verschiedene Optionen aufgeführt, auch entsprechend dem Zulassungsstatus in Deutschland. Die kutanen T-Zell-Lymphome sind eine der wenigen malignen Erkrankungen, für die es seitens der FDA deutlich mehr zugelassene Arzneimittel als in Europa gibt.</p> <p>Brentuximab Vedotin ist bei Patienten mit Mycosis fungoides und bei ALCL-Patienten deutlich wirksamer als die Vergleichstherapie mit Bexaroten oder Methotrexat. Das zeigt sich in der Rate stabiler Remissionen und im progressionsfreien Überleben. Die zahlenmäßig kleinere Gruppe der Patienten mit ALCL scheint etwas besser anzusprechen als die Gruppe der Patienten mit Mycosis fungoides. Belastbare Daten zur Überlebenszeit liegen angesichts der insgesamt (erfreulicherweise) relativ langen Überlebenszeit der Patienten noch nicht vor.</p>	<p>Zu „5. Ausmaß des Zusatznutzens“</p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens [...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der zugrundeliegenden Studie ALCANZA wurde Brentuximab Vedotin mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Bexaroten oder Methotrexat, verglichen.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde lediglich als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Es zeigt sich kein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrolltherapie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag in beiden Studienarmen für weniger als 25 % der Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Nebenwirkungsspektrum von Brentuximab Vedotin entspricht den bisherigen Erfahrungen in anderen Indikationen. Weit im Vordergrund steht die sensorische Neuropathie, 14% der Patienten brachen deshalb die Therapie ab. Darunter waren auch Patienten mit einer Neuropathie im CTCAE Grad <3.</p>	<p>ein Ereignis vor, sodass die mediane Überlebenszeit in keinem Studienarm erreicht war.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität sind für Brentuximab Vedotin Vorteile hinsichtlich der Veränderung der kutanen Symptomatik festzustellen. Diese Vorteile basieren insbesondere auf den Ergebnissen zur Komplettremission der Haut, welche als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt werden. Daneben zeigen sich für Brentuximab Vedotin weitere positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren.</p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte zur krankheitsspezifischen Morbidität bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis des Skindex-29 sind in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt. Dem liegen sowohl methodische Limitationen als auch inkonsistente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Auswertungsstrategie zugrunde. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse auf Basis des Skindex-29 zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für Brentuximab</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vedotin konstatieren.</p> <p>In dem hier vorliegenden Krankheitsbild wird neben einer Verbesserung der kutanen Symptomatik insbesondere auch einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für Brentuximab Vedotin insgesamt bei den Gesamtraten kein Nachteil gegenüber der Kontrolltherapie. Allerdings zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ein deutlicher Nachteil im Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der unter Brentuximab Vedotin auftretenden, sehr patientenrelevanten peripheren Neuropathien.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Komplettremission der Haut sowie positive Effekte in den ungewichteten Hautveränderungen der Tumoren vor. Dieser Zusatznutzen wird jedoch nicht durch belegte Vorteile bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten gestützt. Insbesondere zeigen sich keine belegten Vorteile bei den weiteren Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Morbidität.</p> <p>Zudem zeigt sich, trotz des Effektes der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Komplettremissionen, keine hinreichend sichere Verbesserung in der Lebensqualität. In der Gesamtbetrachtung wird daher ein geringer Zusatznutzen festgestellt. <i>(siehe S. 10 der TG)</i>

Literaturverzeichnis

1. AWMF S2k Leitlinie Kutane Lymphome, Update 2016.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027l_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf#page=15&zoom=auto,-12,745
2. Schwab U, Stein H, Gerdes J et al.: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease on a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 299:65-67, 1982. PMID: 7110326
3. Kim YH, Sundram U, Salva KA et al.: Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol* 33:3750-3758, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.60.3969](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.3969)
4. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P et al.: Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol* 33:3759-3765, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.60.3787](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.3787)
5. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al.: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390:555-566, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Mai 2018

von 10.00 Uhr bis 11.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Hahn
Frau Knierim
Frau Dr. Rancea
Herr Dr. Ratsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Kyowa Kirin GmbH:**

Herr Dr. Hibbé
Herr Dr. Maessen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **4SC AG:**

Frau Popp
Herr Reimann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG), Komitee Kutane Lymphome der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr PD Dr. Assaf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Brentuximab Vedotin. Wir haben es mit einem Orphan zu tun; Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 16. April 2018, die Sie ja alle kennen und zu der Sie Stellung genommen haben. Eine schriftliche Stellungnahme im Verfahren abgegeben haben zum einen Takeda GmbH als Hersteller, dann die DGHO, die DDG, weiter die ADO zusammen mit der DDG, dann Kyowa Kirin GmbH, 4SC AG, medac GmbH und schließlich der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Entsprechend den üblichen Gepflogenheiten muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie auch, falls Sie sich gleich zu Wort melden, jeweils Ihren Namen zu nennen und das Mikrofon zu benutzen, damit das, was Sie sagen, auch entsprechend protokolliert werden kann.

Für Takeda, für den pharmazeutischen Unternehmer, müsste zum einen Herr Hahn hier sein, außerdem Frau Knierim, Frau Dr. Rancea und Herr Dr. Ratsch – jawohl. Für die DDG müsste Herr Privatdozent Dr. Assaf da sein – ja –, für die DGHO Herr Professor Wörmann – er ist da –, dann für 4SC AG Frau Popp und Herr Reimann – jawohl –, für Kyowa Kirin Herr Dr. Hibbé und Herr Dr. Maessen – ja –, weiter für medac Herr Dr. Erdmann und Herr Meier – ja – sowie für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wie gesagt, bitte benutzen Sie das Mikrofon und nennen Sie jeweils auch das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft, für die Sie sprechen.

Bevor ich dem pU die Möglichkeit gebe, jetzt einleitend aus seiner Sicht zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen, nenne ich zwei, drei Fragen, die auf alle Fälle erörtert werden sollten. Als an die Kliniker gerichtete Frage wäre für uns interessant, wie das Nebenwirkungsprofil, insbesondere die peripheren Neuropathien, von Brentuximab Vedotin gegenüber den derzeit in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eingeschätzt wird. Dann interessiert die Antwort auf folgende Frage: Entsprechen die in der Studie eingesetzten Therapien den in Deutschland verwendeten Therapieoptionen und sind sie dann eben auch übertragbar? Eine wichtige Frage ist zudem, ob und inwieweit die in der Zulassungsstudie eingeschlossenen Entitäten das ganze Spektrum der CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphome repräsentieren oder ob es da möglicherweise eben auch noch etwas gibt, was in der Zulassungsstudie nicht betrachtet wurde. – Das sind Fragen, die wir später auf alle Fälle diskutieren wollen.

Jetzt meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wer möchte für Sie einführen? – Frau Dr. Knierim. – Bitte schön.

Frau Knierim (Takeda): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für diese einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum neuen Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin vortragen zu können.

Bevor ich starte, möchte ich noch einmal kurz die Kollegen vorstellen, die mit mir heute hier sind. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Michaela Rancea; sie ist Gesundheitsökonomin und HTA-Managerin bei Takeda. Sie war verantwortlich für die Erstellung des Dossiers und kennt somit alle Hintergründe und Details. Daneben sitzt Herr Andreas Hahn; er ist Mathematiker und Manager Biostatistik und hat die Analysen und Auswertungen verantwortet. Weiter begleitet mich Herr Dr. Boris Ratsch; er ist Biologe und Leiter des Teams Evidence and Value bei Takeda. Mein Name ist Julia Knierim; ich bin Gesundheitsökonomin und Leiterin des Bereichs HTA in der Abteilung Market Access bei Takeda.

Seit gut einem halben Jahr, seit dem 15. Dezember 2017, ist Brentuximab Vedotin zur Therapie des CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphoms nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung zugelassen. Für Brentuximab Vedotin ist das nun das vierte Anwendungsgebiet. Meine Kollegen und ich möchten heute mit Ihnen gerne drei wesentliche Punkte diskutieren, auf Basis derer wir zu der Einschätzung kommen, dass die Effekte von Brentuximab Vedotin in der Indikation CTCL durchaus einem erheblichen Zusatznutzen entsprechen.

Als Erstes möchte ich etwas zur Komplexität und Häufigkeit der Erkrankung sowie zu der zur Verfügung stehenden Evidenz in der Indikation CTCL darlegen. Bitte erlauben Sie mir, dass ich hier gleich etwas mehr aushole; ich denke, dass wir einige der Fragen, die Sie auch im Eingangsstatement erwähnt haben, damit vielleicht schon ansprechen können. Darauf aufbauend möchte ich gerne als Zweites die Patientenrelevanz des Ansprechens, gemessen mit dem mSWAT, begründen. Als Drittes möchte ich die Erhebung der Lebensqualität mittels Index noch einmal diskutieren. Hierzu haben wir mit unserer Stellungnahme neue Berechnungen eingereicht.

Beginnen möchte ich aber nun mit dem ersten Punkt. Kutane T-Zell-Lymphome gehören zur Gruppe der non-Hodgkin-Lymphome. Das sind seltene Erkrankungen mit einem variablen klinischen Erscheinungsbild, die sich primär auf der Haut der Patienten manifestieren und nicht heilbar sind. Die Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome ist komplex und wurde in den letzten Jahren häufig angepasst. Die deutsche S2k-Leitlinie Kutane Lymphome beschreibt 17 Unterformen des CTCL, von denen acht CD30-Zellen exprimieren. Ein Großteil der Erkrankung mit CD30-Expression entfällt auf Mycosis fungoides, gefolgt von dem primär anaplastischen großzelligen Lymphom und der lymphomatoiden Papulose.

Patienten mit Mycosis fungoides weisen in frühen Stadien zunächst Hautrötungen auf, die noch mit topischen Arzneimitteln behandelbar sind. Nach Versagen der topischen Optionen und bei Progress wird dann eine systemische Therapie empfohlen. Im weiteren Krankheitsverlauf der Mycosis fungoides werden Hautveränderungen größer, werden sichtbarer und jucken sehr stark. Damit kommt es zur Entwicklung leicht schuppender und verhornter Platten, der sogenannten Plaque, bis hin zu Hauttumoren, die auch ulzerieren können. Kommt es zu einer generalisierten Erythrodermie, sind schlussendlich über 80 Prozent der Hautoberfläche des Patienten betroffen. Neben der Haut sind in fortgeschrittenen Stadien häufig auch Lymphknoten, innere Organe und das Blut betroffen.

Das primär kutane großzellige anaplastische Lymphom manifestiert sich meist als relativ großer, schnell wachsender solitärer und gruppierter ulzerierender Tumor, der in fortgeschrittenen Stadien das Erscheinungsbild der Haut der Patienten erheblich beeinträchtigt, sodass viele Patienten unter einer beträchtlichen sozialen Stigmatisierung leiden.

Die lymphomatoide Papulose ist durch rezidivierende Papeln und Knötchen mit einem Durchmesser von weniger als zwei Zentimetern charakterisiert. Die Patienten können dabei aber mehrere Hundert Läsionen meist an Rumpf und Extremitäten aufweisen.

Bei beiden Krankheitsbildern, dem pcALCL und der lymphomatoiden Papulose, werden im Fall von solitären und lokalisierten Läsionen chirurgischer Exzisionen oder Radiotherapie in der Erstlinientherapie empfohlen. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur systemischen Therapie wie Methotrexat. Neben Mycosis fungoides, pcALCL und der lymphomatoiden Papulose zeigt auch das Sézary-Syndrom, ein aggressives leukämisches kutanes Lymphom, ebenfalls eine CD30-Expression. Patienten mit Sézary-Syndrom zeigen eine erheblich reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit, und aufgrund der Krankheitschwere ist beim Sézary-Syndrom bereits in der ersten Therapielinie eine systemische Behandlung indiziert. Systemische Therapien sind hierbei laut Leitlinie Bexaroten, Methotrexat sowie diverse aggressive Chemotherapien und Interferon. Bereits in der letzten Fassung der Leitlinie ist Brentuximab Vedotin ebenfalls zur Behandlung empfohlen worden.

Grundsätzlich kann man sagen, dass die Ausdehnung der CTCL-Erkrankung dermal und extradermal das Krankheitsstadium definiert und maßgeblich die Prognose der Patienten bestimmt. Initial sprechen Patienten meist auf die Behandlung an, rezidivieren aber häufig, und insbesondere in fortgeschrittenen Stadien verläuft die Erkrankung schnell progredient. Mit sinkender Remissionsdauer werden Patienten aufgrund der Therapieeskalation in immer kürzeren Abständen aggressiven und nebenwirkungsreichen Therapielinien ausgesetzt. Das Erreichen einer dauerhaften Krankheitskontrolle stellt hier in der Behandlung eine große Herausforderung dar, sodass ein hoher Bedarf an effektiven Therapien besteht, die eine langfristige Remission erreichen, die Symptomatik der Haut verbessern, die Lebensqualität verbessern sowie ein handhabbares Nebenwirkungsprofil haben.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin bindet spezifisch an CD30 tragenden Tumorzellen, setzt innerhalb der Zellen ein Zytostatikum frei und löst dadurch den selektiven Zelltod aus. Damit ist seit Jahren erstmalig ein Wirkstoff im kutanen T-Zell-Lymphom zugelassen worden, der zur gezielten Therapie dieser Patienten nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung eingesetzt werden kann.

In der ALCANZA-Studie wurden erwachsene Patienten mit CD30-positiver Mycosis fungoides und pcALCL, die bereits eine systemische Therapie erhalten hatten, entweder mit Brentuximab Vedotin oder mit Bexaroten bzw. Methotrexat nach Maßgabe des Arztes behandelt. Damit liefert erstmalig eine randomisierte kontrollierte Studie direkt vergleichende Effektivitätsdaten zur systemischen Therapie von Patienten in dieser seltenen Indikation. In der Studie erreichten über 40 Prozent mehr Patienten ein Ansprechen auf die Therapie unter Brentuximab Vedotin als Patienten im Vergleichsarm. Zudem war die mediane Ansprechdauer knapp 30 Monate länger als die Ansprechdauer auf die Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten.

Wir haben außerdem zwei offene, nicht kontrollierte Studien im Dossier und in der Stellungnahme dargestellt, welche Patienten mit lymphomatoider Papulose und dem Sézary-Syndrom eingeschlossen hatten. Die Effekte dieser Studien sind gleichgerichtet mit denen der ALCANZA-Studie und unterstützen aus diesem Grund die Wirksamkeit für das gesamte Patientenkollektiv.

Kommen wir nun zu dem zweiten Punkt, den wir gerne thematisieren möchten, der Patientenrelevanz des Ansprechens im ORR und des Ansprechens der Haut. Das

Ansprechen wurde in der Studie mit dem globalen Response-Score GRS bestimmt. Der GRS wertet die Krankheitslast in den Morbiditätsdimensionen Beteiligung der Haut, Beteiligung der Lymphknoten, Beteiligung der inneren Organe sowie Beteiligung des Blutes aus. In fortgeschrittenen Stadien der CTCL sind alle Dimensionen betroffen. Hautveränderungen wurden mittels mSWAT und der Bewertung der Lymphknoten und der inneren Organe mittels Computertomografie gemessen. Die Bewertung des Blutes bzw. die Ermittlung der Anzahl der Sézary-Zellen erfolgte per Bluttest. Alle Ergebnisse wurden anhand der aktuellsten zentralen Befunde ermittelt. Dieses Vorgehen entspricht den Konsensusempfehlungen der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome und maligne Lymphome.

Bei allen Komponenten – Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut – wurde mit Brentuximab Vedotin durchgängig häufiger eine vollständige Remission beobachtet. Der mSWAT war dabei ein gängiges Instrument zur Bewertung der CTCL-Hautveränderung, das in der täglichen klinischen Praxis verwendet und auch von den internationalen Gesellschaften empfohlen wird.

Die kutane Krankheitslast von CTCL-Patienten beruht vor allem auf der Bewertung der Intensität bzw. Schwere der Hauterscheinung sowie der Fläche der betroffenen Areale. Durch die Bildung eines Gesamtpunktwertes berücksichtigt der mSWAT beides, indem sowohl die Größe der befallenen Hautareale als auch eine Gewichtung der Befallsintensität in die Bewertung eingeht. Die Gewichtung der Läsionen spiegelt dabei den von den Patienten wahrgenommenen Schweregrad wider, wobei ein gewichteter Score die Krankheitslast besser abbildet als eine reine Abmessung der Hautläsionen. Der mSWAT korreliert zudem mit der Lebensqualität der Patienten und mit dem Ausmaß der Hautinfiltrationen maligner Lymphozyten. Damit sehen wir den mSWAT als Maß für die Größe der äußerlich gut sichtbaren Läsionen und Ulzerationen, die zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestiert sowie eindeutig patientenrelevant sind, womit auch diejenigen Endpunkte, in die die Hautbefunde mittels mSWAT eingegangen sind, als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Der Endpunkt „vollständige Hautremission“ zeigt, dass sich mit Brentuximab Vedotin die kutane Hautveränderung bei 17 Patienten vollständig zurückbildete, während dies in der Kontrollgruppe nur bei einem Patienten beobachtet wurde. Dieses Ausmaß der erreichten Wirksamkeit kann gemäß IQWiG-Methodik als dramatischer Effekt eingestuft werden. Darüber hinaus führte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin zu einer mehr als dreimal höheren Ansprechrate als in der Kontrollgruppe und zu einer Vervierfachung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie. Unterstreichen möchte ich in diesem Zusammenhang auch, dass die Feststellung einer vollständigen Remission in dieser Indikation mit der Rückbildung aller Krankheitssymptome bei Patienten sowohl subjektiv als auch objektiv messbar und von der Erhebungsmethode unabhängig ist.

Abschließend komme ich nun zu unserem dritten Punkt, der Akzeptanz der Lebensqualitätserhebung mittels Skindex-29. Wir konnten mit der ALCANZA-Studie zeigen, dass Brentuximab Vedotin die Lebensqualität der Patienten, erhoben mittels Skindex-29-Gesamtscore, signifikant verbessert. Um den Lebensqualitätsvorteil der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zusätzlich zu belegen, haben wir, wie vom G-BA in der initialen Nutzenbewertung gefordert, weitere Lebensqualitätsanalysen zum Skindex-29-Gesamtscore sowie zu den Subdomänen Funktionen und Emotionen mit unserer Stellungnahme nachgereicht. Analog zum Prüfplan war das präspezifizierte Vorgehen für die

Symptomdomäne die Darstellung der maximalen Verbesserung. Dies haben wir in der schriftlichen Stellungnahme für die Domänen Emotionen und Funktionen sowie für den Skindex-Gesamtscore nachgereicht. Zusätzlich haben wir den Hedges'g berechnet, um die klinische Relevanz der Unterschiede zu ermitteln. Außerdem haben wir, wie vom G-BA angeregt, vergleichbare Analysen für die Skindex-29-Verschlechterungen vorgelegt. Die Ergebnisse zeigen signifikant stärkere maximale Verbesserung für die Endpunktkategorie Lebensqualität mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Methotrexat und Bexaroten.

Zusammenfassend möchte ich für diese Diskussion festhalten, dass der dramatische Effekt von Brentuximab Vedotin auf die äußerlich gut sichtbaren Hautläsionen und Ulzerationen sowie der signifikante Effekt auf die Lebensqualität der Patienten – jeder vierte Patient hat hier eine vollständige Remission der Krankheitssymptome – einen erheblichen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung des CD30-positiven CTCL darstellen. Dieser rechtfertigt aus unserer Sicht auch, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden.

Damit möchte ich zunächst schließen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich nun auf die folgende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, vielen Dank, Frau Knierim. – Ich würde gern als Erstes die eingangs schon erwähnten Fragen an die Kliniker stellen, bevor wir dann zu den Einzelpunkten gehen.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wiesen DDG und ADO auch darauf hin, dass wir hier Neuropathien bei 67 Prozent der behandelten Patienten versus 6 Prozent unter anderen Behandlungsregimen hatten. Sie weisen aber darauf hin, dass dies bis zur letzten Nachbeobachtung bei den Patienten eben besser geworden oder ganz abgeklungen sei. Vielleicht kann man das ein wenig spezifizieren. Die DGHO hat darauf hingewiesen, das Nebenwirkungsprofil sei wie aus den anderen Anwendungsgebieten bekannt.

Außerdem wären noch die Fragen zu stellen, ob die in der Studie eingesetzten Therapien den in Deutschland verwendeten Therapieoptionen entsprechen und inwieweit die in der Zulassungsstudie eingeschlossenen Entitäten das ganze Spektrum repräsentieren. Ich frage das deshalb, weil die DGHO darauf hingewiesen hat, dass insbesondere die Patientengruppe mit der lymphomatoiden Papulose eben nicht in diesem Zulassungskollektiv eingeschlossen war. Da würde mich interessieren, welche Bedeutung dies für die daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen hat. – Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Assaf.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Mein Name ist Chalid Assaf. Ich bin Dermatologe und Dermopathologe, leite seit circa zehn Jahren eine große Hautklinik in Krefeld und war bis zu diesem Zeitpunkt Oberarzt, Assistenzarzt an der Charité, wo ich auch das Zentrum für kutane Lymphome in der Dermatologie geleitet habe.

Zu Ihrer ersten Frage betreffs Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu den Standardtherapien: Die Firstline-Standardtherapien bzw. die Therapien an sich, so muss man von vornherein sagen, sind bei kutanen Lymphomen sehr eingeschränkt. Das heißt, wenn wir Brentuximab mit den Standardtherapien vergleichen, insbesondere mit den Firstline-Standardtherapien, haben wir im Prinzip nur zwei systemische Therapien.

Das eine ist das Bexaroten; das ist ein Retinoid, das 2008 zugelassen wurde; Firstline-systemische Therapie ab Stadium IIa, ein bewährtes Medikament und letztendlich auch in

der Indikation der kutanen Lymphome das letzte Medikament, was seitdem zugelassen wurde, also seit 2008. Das Medikament ist eine Tablette, die täglich in einer Dosis von 300 mg/m² gegeben wird.

Folgendes sieht man, wenn man sich das Nebenwirkungsspektrum anguckt: 90 Prozent der Patienten haben eine Hyperlipidämie. Das heißt, insbesondere die Triglyceride sind erhöht, sodass sie auch im Verlauf die Gefahr von Pankreatitiden haben, was sich initial auch gezeigt hatte. Die zweithäufigste Nebenwirkung ist die Hyperthyreose von 70 Prozent aller Patienten. Aufgrund dieser großen Häufigkeit der beiden Nebenwirkungen und auch bis dahin aufgrund des Mangels von Alternativen, die wir hatten, haben wir uns im Rahmen der europäischen Gruppe 2010 ein Nebenwirkungsmanagement erarbeitet, damit die Patienten die Therapie in der empfohlenen Dosis auch bekommen können, was dazu führt, dass jeder Patient, der damit behandelt wird, vor Einleitung der Therapie eine Schilddrüsenhormonsubstitution und im Verlauf ein Triglycerid-senkendes Mittel bekommt, also ein Fenofibrat. Damit wir die Therapie überhaupt machen können, nehmen wir also in Kauf, dass nahezu jeder Patient diese Prophylaxe mit der Thyroxin-Substitution und den Fibraten zur Senkung der Fettwerte bekommt.

Die zweite systemische Therapie Firstline ist das Interferon alpha. Dazu haben wir keine aktuellen Studien, aber es ist ein traditionelles Medikament. Es hat nicht wirklich eine eigene Zulassung für das kutane Lymphom, ist aber bei Lymphomen bewährt, und es wird bei kutanem Lymphom in einer höheren Dosis verabreicht, als wir es bei einem Melanom geben: Bei einem Melanom sind es normalerweise dreimal 3 und beim Lymphom dreimal 9 Millionen Einheiten pro Woche.

Dabei muss man zwischen akuten Nebenwirkungen und chronischen Nebenwirkungen unterscheiden. Die akuten sind sehr häufig grippeartige Nebenwirkungen, also Fieber, Abgeschlagenheit, Gelenkbeschwerden, was bei einem Großteil der Patienten auftritt, weswegen eine Paracetamol-Prophylaxe immer durchgeführt wird, insbesondere am Anfang. Die chronischen Nebenwirkungen sind Fatigue und Depression, wobei Depression zu Beginn der Therapie deswegen auch ein Ausschlusskriterium ist. Das sind unsere beiden Firstline-systemischen Therapien, die wir beim kutanen T-Zell-Lymphom haben.

Im Vergleich dazu gibt es nun, zehn Jahre später, Brentuximab. Auch da mussten wir als Dermatologen neue Nebenwirkungen kennenlernen, insbesondere die periphere Neuropathie, mit der wir uns bisher nicht so sehr beschäftigt hatten und die in der Tat bei einem Großteil der Patienten im Verlaufe auftritt. Allerdings zeigen Studien auch, dass der größte Teil rückläufig ist, wobei man sagen muss, dass in der Studie wie auch im praktischen Alltag das Management der peripheren Neuropathie eigentlich noch in den Anfängen steckt, da wir uns, wie gesagt, als Dermatologen damit noch nicht so gut auskennen. Das heißt, das frühzeitige Erkennen der peripheren Neuropathie, beginnend mit den sensiblen Störungen bis hin zu den motorischen Störungen, entsprechende Fragen danach, um dies frühzeitig zu erfassen, ermöglicht dann auch ein gewisses Management, das heißt die Anpassung der Dosis, eine Dosisreduktion. Beides ist etwas, was bei den Dermatologen noch weiter ausgebaut werden muss und wobei wir noch von den Hämatologen lernen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Assaf. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben für die Neuropathie bisher keine Prophylaxe, weder sensorisch noch motorisch. Es gibt leider nichts, was uns helfen würde, sie zu

verhindern. Das heißt, es ist genauso, wie es der Kollege sagte: Entscheidend ist, dass man frühzeitig diagnostiziert. Wenn man sich die reinen Zahlen anguckt und von den Hämatologen, die die Patienten auch betreuen, erfragt, dann scheint die Rate etwas niedriger zu sein, als wir das bei den Hodgkin-Lymphomen gesehen haben. Das geben auch die Zahlen wieder: Vor allem die schweren Nebenwirkungen, Grad 3/4, scheinen geringer zu sein. Das könnte daran liegen, dass die meisten Lymphom- und Hodgkin-Lymphom-Patienten vorher Vincristin bekommen haben, was in sich eine Neuropathie bewirkt. Diese Präparate, die neurotoxisch sind, werden grundsätzlich bei den kutanen Lymphomen vorher nicht eingesetzt. Das heißt, möglicherweise sind diese Nebenwirkungen bei anderen Erkrankungen etwas gravierender, weil die Patienten vorher geprägt sind.

Die Differenz ist: 60 bis 70 Prozent haben diese Nebenwirkungen, 14 Prozent brechen die Therapie ab. Das heißt, es ist die Diskussion, die wir mit jedem Patienten haben: Lohnt sich das für ihn? Der Patient entscheidet, ob es ihm das wert ist oder nicht.

Das war eben in der Einführung sehr korrekt dargestellt: Viele Patienten leiden extrem unter diesen Hautveränderungen, gerade im sichtbaren Bereich; das ist subjektiv sehr belastend. Dann entscheidet der Patient, bei einer sensorischen Neuropathie aufzuhören, vielleicht die Dosis zu reduzieren, oder ob er weitermacht. Die Mehrzahl der Patienten entscheidet weiterzumachen. Aber es ist nicht schönzureden: Es ist belastend für die Patienten.

Die zweite schwierige Nebenwirkung ist die Neutropenie. Sie tritt bei den kutanen Lymphomen auch eher selten auf, häufiger bei den Hodgkin- und bei den anderen Lymphomen, aber sicherlich auch deswegen, weil die Patienten bereits vorher Präparate bekommen haben, sodass sie mit niedrigeren Leukozyten einsteigen. Auch das muss überwacht werden, führt aber selten zu Therapieabbrüchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Vielleicht noch zu den lymphomatoiden Papulosen, die jetzt hier nicht angesprochen wurden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht darf ich dazu etwas sagen. Es gibt insgesamt drei Studien, auch eben richtig dargestellt: Eine randomisierte Studie und zwei andere vernünftig publizierte, beide im *Journal of Clinical Oncology*. In den beiden anderen, nicht randomisierten Studien ist die lymphomatoide Papulose erwähnt, auch in den Studien mit aufgenommen worden, aber jetzt nicht in der randomisierten Studie. Unser Eindruck ist eindeutig: Brentuximab ist eher für die anaplastischen großzelligen Lymphome, weil die Patienten höher belastet sind, deutlich aggressivere Verläufe haben. Abgedeckt ist die Anwendung bei lymphomatoider Papulose durch Phase-II-Daten, nicht durch Phase-III-Daten, also nicht durch randomisierte Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen und Herrn Eyding sowie Frau Müller.

Frau Teupen: Gerade bezogen auf die Nebenwirkungen und die Abbruchraten bei den Patienten: Sie haben erklärt, dass Sie noch Daten zum Skindex-29 nachgeliefert haben. Die jetzt vorliegende Nutzenbewertung zeigt ja keine signifikanten Unterschiede beim FACT-G und beim Skindex-29. Vielleicht können Sie noch einmal kurz ein paar Informationen nennen, welche Daten Sie nachgeliefert haben, und auch etwas zu den Rücklaufquoten sagen, weil das jetzt ein bisschen schwer zu beurteilen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Wir haben zum Skindex-29 recht umfangreiche Daten nachgelegt. Wir hatten im Dossier Daten zur MID-Verbesserung dargestellt, die in dieser Form so nicht akzeptiert worden sind. Wir haben recht umfangreiche MID-Berechnungen angestellt, verteilungsbasierte Werte, die allerdings nicht extern validiert waren. Diese Kritik haben wir angenommen und dementsprechend Mittelwertdifferenzen, maximale Verbesserung der Mittelwertdifferenzen und Hedges'g für den Gesamtscore, für die Emotionen und für die Funktionsdomäne berechnet und dort mittels Brentuximab Vedotin jeweils signifikante und auch mittels Hedges'g berechnete klinisch signifikante Verbesserungen gesehen. Beim FACT-G haben wir keine weiteren Daten nachgeliefert: Da sind die Werte auch etabliert; daher haben wir keine Ergänzung vorgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen?

Frau Teupen: Es hat sich schon erledigt mit dem FACT-G.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Eydung.

Herr Eydung: Ich habe eine Reihe von Fragen, auch zur Lebensqualität. Ich würde vorher aber gern noch einmal auf die Fragen des Overall Survival zu sprechen kommen.

Zunächst einmal eine Frage an die Kliniker: In den beiden hier in Rede stehenden Indikationen, der Mycosis fungoides und der pcALCL, haben wir ja sehr unterschiedliche Prognosen in der Studie eingeschlossen. Wir haben gleichzeitig den Befund der Erhebung des Overall Survival oder der Mortalitätserhebungen nur als Sicherheitsendpunkt. Wäre es angesichts des Fünfjahresüberlebens der schwerer betroffenen Patienten, bei MF ab Grad IIIa oder vielleicht auch schon IIb – das ist ja auch schon ein tumoröser Hautbefall, der ebenfalls mit plus/minus Lymphknotenbefall einhergeht –, nicht eigentlich wünschenswert und angemessen, auch bei einer Fünfjahresüberlebensrate bei diesen Patienten von unter 50 Prozent Overall Survival als Endpunkt zu definieren, auch als Wirksamkeitsendpunkt? Die Studie ist auf fünf Jahre angelegt. Aus meiner Sicht wäre hier eine Subgruppenanalyse angebracht. Es wäre jetzt eine Frage an den pU, ob es eine Subgruppenanalyse für diejenigen Patienten gibt, die eine schlechtere Prognose haben; denn das ist aus meiner Sicht eine ganz wichtige Information.

Anschließend habe ich noch ein paar Nachfragen. Auf die tatsächliche Erhebung der Mortalitätsdaten würde ich gleich im Anschluss eingehen; da bestehen bei mir auch noch Unklarheiten. Aber vielleicht beantworten wir erst einmal diese Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Assaf.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Zu den Fünfjahresüberlebensraten: Diesen Wunsch hätten wir auch, ihn haben wir schon lange. Aber man muss auch fairerweise sagen, dass wir bei den kutanen Lymphomen bisher keine einzige Studie hatten, die Überlebensdaten zeigte. Das wäre meines Erachtens mit diesem Medikament und dieser Ansprechrate auch in Analogie zu den systemischen Lymphomen – Hodgkin, anaplastisch großzelliges Lymphom – sehr wünschenswert, und ich meine, dass das gemacht werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau dasselbe: Sie bekommen nie Widerspruch von uns. Allerdings werden wir in der jetzigen Konstellation wahrscheinlich die Situation haben, dass wir frühe Brentuximab-Therapie gegen späte Brentuximab-Therapie analysieren würden. Trotzdem wäre das höchst relevant, gerade auch wegen der Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea bitte.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Es war so: In der Studienplanung wurde ein Beratungsgespräch mit der EMA durchgeführt, in dem die primären und sekundären Endpunkte besprochen wurden. Aufgrund dieser Beratung mit der EMA wurde Overall Survival eben nicht als Wirksamkeitsendpunkt oder als primärer Endpunkt definiert, sondern im Rahmen der Safety mit erfasst. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen, 15 Ereignisse versus 14 Ereignisse. Wir haben eine sehr hohe Crossover-Rate nach Progression. Es gibt 62 Prozent im Kontrollarm, die im Anschluss noch Brentuximab bekommen haben. Knapp 80 Prozent haben weiterhin systemische Therapien erhalten. Ich denke, aufgrund dieser Folgetherapien wird es auch keinen Unterschied geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Gibt es denn eine Subgruppenanalyse, die die schwer betroffenen Patienten separat von den weniger schwer betroffenen auswertet? Ich meine, Sie haben ja auch den Befund, dass Sie bei den Patienten, die nicht nur eine Hautbetroffenheit haben, auch eine schlechtere Wirksamkeit sehen. Das geht ja aus dem EPAR für den primären Endpunkt hervor, dieses ORR4: Da haben Sie ja auch etwas schlechtere Ergebnisse. Insofern wäre es sicherlich sinnvoll, die prognostisch schlechteren Patienten separat auszuwerten, getrennt von den Patienten, die eine bessere Prognose bzw. ein niedrigeres Stadium haben. Gibt es diese Analysen?

Frau Dr. Rancea (Takeda): Es gibt Subgruppenanalysen, jedoch nicht nach dem Schweregrad.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Vielleicht noch ein Punkt zu den schlechteren Ergebnissen. Die schlechteren Ergebnisse zeigen sich im Vergleich zu den frühen Stadien. Aber bezüglich dessen, worauf wir als Kliniker immer hingucken, im Vergleich zu den Standardtherapien, ist das immer noch ein signifikanter Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Das sehen Sie auch an der Effektmodifikation. Sie ist zwar nicht besonders gravierend, aber man sieht, dass dies im Vergleich zwischen der Kontrolltherapie und Brentuximab Vedotin bei den schlechteren Patienten, also denjenigen, die nicht nur Hautbefall haben, im Vergleich zu Bexaroten oder Methotrexat ebenfalls schlechter ist; da sind die Effekte nicht so groß. Es ist also nicht nur so, dass sie sowieso eine schlechtere Prognose haben – das ist klar –; aber auch die Differenz zum Kontrollarm ist nicht so groß.

Dann die Frage zu der Erfassung der Mortalität: Wir haben in der Nutzenbewertung die Aussage, dass wir von 49 zensierten Patienten nur bei 40 sicher wissen, dass sie zum letzten Beobachtungszeitraum leben. Sie schreiben jetzt in Ihrer Stellungnahme unter anderem – ich zitiere wörtlich –:

Bei Tod oder Progression nach einer versäumten Visite wurde der Patient zum Zeitpunkt Tod oder Progress als progredient eingestuft und dann zensiert.

Beruhet diese Differenz aus den zuletzt lebend beobachteten 40 Patienten im Testarm und den 49 Patienten, die insgesamt zensiert worden sind, wobei wir also bei neun Patienten tatsächlich nicht wissen, wie ihr Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Auswertung war, darauf, dass Sie möglicherweise auch Patienten, die gestorben sind, zensiert haben und auch nicht mehr nachbeobachtet werden, oder werden diese Patienten noch nachbeobachtet?

Das Gleiche ist es im Kontroll-Arm: Da haben wir zwölf Patienten, von denen wir nicht wissen, wie der Überlebensstatus ist. Da gibt es, glaube ich, 38 Patienten, die sicher zum letzten Beobachtungszeitraum lebend waren, und 50, die zensiert worden sind. Da gibt es eine große Unsicherheit. Liegt das daran, dass diese Patienten, die nicht nur Lost to follow-up waren, sondern auch andere Patienten, zum Beispiel solche, wie ich gerade vorgelesen haben, die einfach nur eine Visite verpasst haben, dann zensiert worden sind und bei denen auch die Nachbeobachtung eingestellt worden ist? Ist das so, muss man das so verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hahn.

Herr Hahn (Takeda): Also, es ist nicht so, dass die Nachbeobachtung grundsätzlich eingestellt wird, wenn eine Visite verpasst wurde. Nur muss man, wenn es die letzte Visite ist, bevor man den Datenschnitt macht, ja irgendwie damit umgehen. Insofern heißt das nicht, dass man bei späteren Auswertungen diese Patientendaten nicht mehr hat.

Herr Eyding: Es ist also nicht so – ich hatte danach etwas ungünstig gefragt, das gebe ich zu; das war vielleicht schwer zu verstehen –, dass Sie generell bei denjenigen Patienten, in Bezug auf die Sie das Zensierungsschema in der Stellungnahme erklärt haben, nicht weiter nachbeobachten? Das heißt, es werden noch Patienten hinzukommen, die in die Beobachtung aufgenommen werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr Hahn (Takeda): Ja, das ist so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Wie kommt dann die Diskrepanz zustande? Bei einer richtigen Overall-Survival-Auswertung würde ich erwarten, dass alle Patienten, die zensiert sind, zum letzten Beobachtungszeitraum als lebend bekannt sind. Da gibt es eine ziemlich große Diskrepanz in beiden Armen, zumindest gemäß Nutzenbewertung. Woher kommt das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde jetzt vielleicht noch einmal kurz etwas zur Qualität der Nachbeobachtung oder der OS-Auswertung sagen: Das ist ein Endpunkt, der laut Studienprotokoll nicht vorgesehen war. Wir haben ihn angefordert, um ihn im Rahmen der Nutzenbewertung zu präsentieren, weil es uns wichtig war, Ihnen diese Daten zugänglich zu machen. Wir haben das so gut wie möglich gemacht und dementsprechend eine Systematik verwendet, die der Darstellung des progressionsfreien Überlebens entspricht. Wir haben

also maximale Anstrengungen unternommen, um Ihnen auch außerhalb des Prüfplans eine Analyse präsentieren zu können und mit den Fachgesellschaften und jedem, der das Dossier liest, darüber diskutieren zu können.

Ich weiß, dass von der Firma von den globalen Kollegen maximale Anstrengungen unternommen werden, bis zum Ende der Studie alle Patienten auf Überleben zu kontrollieren; wir haben das meines Erachtens in der Stellungnahme auch noch einmal dargestellt. Das geschieht über Telefongespräche, bei den Visiten; in den Ländern, wo das möglich ist, werden die Sterberegister abgefragt. Es werden wirklich maximale Anstrengungen zum OS-Follow-up sowie der Folgetherapien in dem Zusammenhang unternommen, und wir hoffen, dass das vielleicht dann auch soweit zufriedenstellend ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding bitte.

Herr Eyding: Jetzt sind Sie der Frage ein bisschen ausgewichen. Ich glaube Ihnen ja, dass die EMA Ihnen dies nicht vorgeschrieben hat; ich glaube Ihnen auch, dass Sie maximale Anstrengungen unternehmen. Aber möglicherweise haben Sie die Studie einfach schlecht aufgesetzt; das wäre dann eine Erklärung, die man auch geben kann und die dann hier eben eine Rolle spielt.

Noch einmal die Frage: Für eine Überlebenszeitanalyse würde ich keine großen Diskrepanzen zwischen dem Anteil der Patienten, die zuletzt lebend beobachtet worden sind, und dem Anteil derjenigen Patienten erwarten, die zensiert sind. Hier gibt es eine relativ große Diskrepanz. Sie schreiben ja selber, dass Sie bestimmte Patienten zensiert haben; ich zitiere es noch einmal:

Bei Tod oder Progression nach einer versäumten Visite wurde der Patient zum Zeitpunkt Tod oder Progress als progredient eingestuft.

Das ist eine Zensierungsregel, die Sie eingesetzt haben. Das heißt, da sind Patienten, die wegen einer versäumten Visite möglicherweise gestorben sind, wegen der versäumten Visite zensiert worden. Ist das die Quelle der Unsicherheit oder der großen Diskrepanz zwischen diesen beiden Zahlen? Es ist mir immer noch nicht klar, wie das zustande kommt. Denn wenn das bei diesen Patienten unklar ist und auch bleiben wird, ob sie überleben oder nicht, wäre das eine sehr erhebliche Unsicherheit für alle Aussagen, gerade für diejenigen Patienten, die möglicherweise im fortgeschrittenen Stadium sind und keine besonders gute Prognose mehr haben. Dann können wir gar nichts mehr über die Wirksamkeit der Substanz aussagen. Diese Unklarheit ist mir immer noch nicht ganz aufgeklärt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn bitte.

Herr Hahn (Takeda): Es ist ja so, dass es sich bei dem Endpunkt, den Sie jetzt gerade zitieren, um das PFS handelt. Der Endpunkt ist also erreicht, wenn man progredient oder tot ist – die entsprechende Gewichtung ist identisch –, sodass man dann die Zensierungsregel entsprechend so verstehen kann, dass im Rahmen dieses Endpunktes unerheblich ist, ob der Patient tot ist oder progredient ist. Deswegen ist das im Rahmen dieses Endpunktes die konservativste Möglichkeit, damit umzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Aber der, der gestorben ist, muss ja als Toter gezählt werden, da kann man ja nicht zensieren.

Herr Hahn (Takeda): Im Rahmen der PFS-Auswertung ist es irrelevant, ob der Patient tot ist oder progredient.

Herr Eyding: Ich rede ja von der OS-Auswertung.

Herr Hahn (Takeda): Die OS-Auswertung wurde, wie schon mehrfach erwähnt, im Rahmen der Sicherheitsanalysen gemacht und für den G-BA nacherhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea, dann Frau Müller.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Vielleicht können wir das Thema so belassen, dass wir beim RND-Team nachfragen und Ihnen die Antwort dann liefern? Ich werde es Ihnen gerne im Nachgang beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Ja, dann machen wir das so. – Ich habe dann noch eine andere Frage zu den Todesfällen. Da gibt es auch noch Diskrepanzen in dem Dossier. Im Kontrollarm haben Sie überall 14 Todesfälle. Im Testarm gibt es Diskrepanzen: Zum einen wird von 15 Todesfällen gesprochen; das sind diejenigen, die Sie auch in die Auswertung einbezogen haben. Zum anderen gibt es das Consort-Flow-Chart im Dossier; da sind es 14 Todesfälle, die man rekonstruieren kann. Ferner gibt es die Safety-Analyse im EPAR, wo Sie 16 Todesfälle im Testarm haben. Vielleicht können Sie noch einmal aufklären, woran das liegt. Bei der Diskrepanz zwischen 16 und 15 habe ich den Verdacht, dass es ein Patient ist, den Sie aus der ITT-Analyse ausgeschlossen haben. Aber das können Sie vielleicht auch noch einmal bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Ich habe die Daten hier vorliegen. Es gibt elf Todesfälle im Brentuximab-Vedotin-Arm, 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation. Dann gibt es acht Todesfälle im Methotrexat-Arm in dem gleichen Zeitraum und sechs Bexaroten-Todesfälle. Dann gibt es noch im Brentuximab-Vedotin-Arm vier Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Das sind also 15 und 14. Warum es im EPAR 16 sind, weiß ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Ja, es sind 16 im EPAR; das ist die Safety-Analyse. Das sind ja nicht 64 versus 64, sondern 66 versus 62 Patienten. Es könnte natürlich sein, dass ein Patient, den Sie in der Safety-Analyse wegen fehlender CD30-Positivität im zweiten Test ausgeschlossen haben, auch gestorben ist, obwohl er behandelt worden ist. Das wäre ja eine mögliche Erklärung.

Die andere Frage ist jetzt: Es ist Ihr Consort-Flow-Chart; ich habe jetzt nicht genau ausdifferenziert, was im Dossier drin steht – ich habe aufgeschrieben, wo das steht –, Seite 333 im Modul 4, wo es nur 14 Todesfälle im Arm gibt. Das sind, glaube ich, auch nur

zwölf, die direkt gemessen worden sind, und dann gibt es einen Patienten oder es gibt noch zwei Sonderfälle, die Sie da auch ausdifferenzieren, sodass man da insgesamt auf 14 kommt. Aber es gibt eben den Bericht von 14, 15 und 16 Todesfällen, je nachdem, auf welche Datengrundlage man sich bezieht. Das empfinde ich als etwas ungünstig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch bitte und dann Frau Müller.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Wie wir jetzt gemeinsam auseinanderdifferenziert haben, gibt es da verschiedene Systematiken bei den einzelnen Messungen, ob das an Basis oder Safety oder der ITT-Population ist. Ich glaube, man kann aus den Dokumenten ersehen, woher die einzelnen Patienten kommen.

Ich würde gerne an dieser Stelle noch einmal ergänzen, dass das Overall Survival nicht der relevanteste Parameter für diese Patienten ist. Er ist nicht Teil des Studienprogramms gewesen, und mich würde es sehr freuen, wenn wir vielleicht an dieser Stelle die komplette Remission weiter diskutieren könnten, weil sie dasjenige ist, was für die Patienten wirklich relevant ist. Die Patienten sterben nicht primär an dieser Erkrankung; die Patienten sind alt, sie sterben aufgrund von Komorbiditäten einfach aufgrund auch des Alters. Wir sehen, dass die Todesfälle nicht sehr häufig sind; zudem sind sie in den Armen gleich verteilt. Ob es vielleicht 15 versus 13 sind oder 16 versus 13, wird hier nicht das Hazard Ratio gravierend durcheinanderbringen. Davon bin ich überzeugt, und es gibt auch keine Analyse, die in diese Richtung weist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen oder Fragerichtungen. Das eine war das, was Herr Eyding eben schon thematisiert hat. Es war uns auch aufgefallen, dass es eben etwas ungewöhnlich ist, dass das Overall Survival bloß post hoc analysiert wurde.

Was ich jetzt immer noch nicht ganz verstanden habe – Sie werden das ja noch nachliefern –, betrifft Folgendes: Die Diskrepanzen könnten sich ja dadurch ergeben, dass es einmal als Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, also in der Intention-to-treat-Population, beziehungsweise, wie Sie es ja hier vorgelegt haben, in der Safety-Population. Es wäre schön, wenn Sie vielleicht noch einmal aufklären könnten, ob nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens eine Dosis Studienmedikation bekommen haben, also nicht in Rechnung gestellt wurde, wie sie randomisiert wurden, sondern wie sie wirklich behandelt wurden. Vielleicht könnten Sie das noch einmal nachliefern.

Es ist aber, wie Sie ja richtig gesagt haben, vermutlich insofern nicht so relevant für unsere Entscheidung, als wir, wie wir ja gehört haben, einen erheblichen Crossover von über 60 Prozent haben, sodass es zumindest nur eingeschränkt bewertbar ist. Aber es wäre schön, wenn Sie das noch einmal klären könnten, weil es ja häufiger Irritationen gibt, wenn man da Unterschiede hat. Ich wüsste halt schon gerne, ob das, was wir jetzt sehen, sich an den verschiedenen Stellen auf die Safety-Population oder auf die Wirksamkeitspopulation bezieht oder ob es vielleicht mal hier, mal da ist, also, was weiß ich, beim EPAR vielleicht die Safety-Population und hier doch etwas anderes. Also, es wäre schön, wenn Sie das noch einmal prüfen und auch verdeutlichen könnten, welche Rolle der Patient spielt, der aus der Intention-to-treat-Analyse herausgenommen wurde.

Wir haben jetzt aber eigentlich eine andere Frage, und zwar geht sie an die Kliniker, insbesondere an Sie, Herr Dr. Assaf. Uns ist hier Folgendes aufgefallen. Es geht um den mSWAT, also um die Frage: Wie erfasse ich den Hautbefall? Das wurde ja sozusagen als in dieser sehr seltenen Erkrankung nicht ausreichend validiert kritisiert; dieses Problem haben wir häufiger bei sehr seltenen Erkrankungen. Ferner ging es darum, inwiefern die Dicke oder die Stärke des Befalls neben der Ausdehnung, also die Frage, ob wirklich Tumore vorlagen usw., was ja zu der Modifikation geführt hat, hier ebenfalls eine Rolle spielt.

Außerdem möchte ich noch einmal von den Klinikern hören: Welche Rolle spielt dieser mSWAT für Sie? Was mir in den Kopf gekommen ist, weil wir auch hier über die Rolle von Complete Response usw. geredet haben: Dieses Instrument hat meines Erachtens auf den ersten Blick – aber dazu können Sie bestimmt mehr sagen – doch ziemliche Ähnlichkeiten mit dem PASI, den man zur Psoriasis einsetzt, was zwar keine maligne Erkrankung ist, aber bei der diese sehr starken Belastungen und die Stigmatisierung durch den starken sichtbaren Hautbefall ebenfalls eine Rolle spielen. Könnten Sie dazu vielleicht etwas ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Assaf bitte.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Gerne, Frau Müller. Es ist so, wie Sie schon richtig einleitend gesagt haben: Die Hautveränderung beim Lymphom der Haut – das ist das Besondere – hat eben verschiedene Charakteristika, die gleichzeitig nicht nur unterschiedlich aussehen und unterschiedliche Symptome aufweisen, sondern auch eine unterschiedliche Prognose haben.

Früher hatten wir den normalen SWAT; er basiert darauf, dass man die Hautveränderung unterteilt hat zwischen Flecken, für die es einen Punkt gibt, während es, wenn es dann Plaque ist, also eine plateauartige Erhebung, zwei Punkte gibt. Damit es systematisch ist, hat man gesagt, für den Knoten gibt es drei Punkte. Dann hat man vor jetzt auch schon über zehn Jahren gesehen, dass diese Einteilung eigentlich nicht wirklich der Biologie nahekommt, sondern dass die Tumorentwicklung einfach deswegen stärker gewertet werden müsste, weil die Prognose, sobald ein Patient einen Knoten hat – wie Herr Eyding schon gesagt hat, IIb –, drastisch auf unter 50, unter 40 Prozent fällt. Deswegen wird der modifizierte mSWAT angewandt, indem der Tumor vier Punkte bekommt, im Unterschied zum Plaque mit zwei Punkten und dem Fleck auf der Haut mit einem Punkt.

Das liegt primär an der Biologie: Sobald ein Tumor entstanden ist, ist es eine andere Histologie, die Tumorzellen sind groß, sind transformiert, und es verhält sich ähnlich wie ein metastasierender solider Tumor. Das ist der Hintergrund des modifizierten mSWAT, den wir auf Basis der Empfehlungen auch unserer europäischen Lymphomgruppen, also EORTC, seit 2010 als Standard haben und seitdem auch in jeder klinischen Studie anwenden.

Der Vergleich zum PASI: Die PASI-Kriterien sind, wie Sie schon gesagt haben, etwas, das bei Psoriasis, bei jeder entzündlichen Hauterkrankung zum Tragen kommen, auch bei Neurodermitis. Das sagt eigentlich nicht mehr und nicht weniger aus als Ausmaß der Beteiligung der Haut. Da gibt es nicht den Qualitätsunterschied wie bei den Lymphomen: Fleck, Stadium Ia, die Patienten leben genauso lang wie jemand, der kein Hautlymphom hat, und später, wie gesagt, Plateau und dieser Knoten. Diese Qualitäten gibt es beim PASI nicht, sondern Sie messen die gesamte Haut, erythematöse Plaques bei der Schuppenflechte, addieren das einfach und nehmen das Ergebnis als Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann ergänzend dazu Frau Rancea.

Frau Dr. Müller: Okay, vielen Dank. – Es ist also im Prinzip ähnlich, bis auf den einen Faktor, den Sie jetzt in der Modifikation beim mSWAT stärker gewichtet haben, nämlich die tumoröse Entwicklung, weil die eben hier eine besondere Rolle spielt.

(Herr PD Dr. Assaf [DDG/ADO]: Ja!)

So kann man das zusammenfassen, weil es eben auch eine onkologische Erkrankung ist.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Also, die Qualität der Hautveränderung kommt hier noch hinzu, während es bei dem anderen eine reine Quantität ist.

Frau Dr. Müller: Und das ist der Standard; gut. – Dann wollte ich noch etwas fragen, weil Sie ja gerade auf Organbefall usw. abgehoben haben. Der mSWAT ist ja sozusagen nur ein Teil, der in die Objective Response Rate hier eingeht. Welche Rolle spielen Labor und Bildgebung, wenn Sie bei Lymphomen einen Progress erfassen – denn das ist ja das, was man nicht sieht –, und welche Rolle spielt vor allem die Detektierung von Sézary-Zellen im Blut? Ich frage danach, weil das ja auch erhoben wurde.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Also, Labor: Die Ausbreitungsdiagnostik ist ähnlich in systemischen Lymphomen. Die Lymphknotenbeteiligung ist in der Regel die häufigste erste Beteiligung beim Progress eines Hautlymphoms; es können aber auch Organe befallen werden. Deswegen erfolgt die Sonographie bzw. die CT-Untersuchung analog zu systemischen Lymphomen.

Die Sézary-Zellen sind da schon etwas Besonderes. Das ist im Prinzip eine leukämische Ausschwemmung der Hauttumorzellen im peripheren Blut, was wir per Definition beim Sézary-Syndrom haben, aber auch bei Progress einer Mycosis fungoides sehen können. Das wird dann im normalen Blutaussstrich als auch in der Flowzytometrie mit bestimmten charakteristischen Markern gemessen. Das heißt, eine Zunahme der CD4-Population, der Tumorzellpopulation, im Vergleich zu CD8 oder auch einen Antigenverlust von CD7 kann man dann recht objektiv mittels der Flowzytometrie im Blut messen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass Sie es so genau ausgeführt haben. Meine Frage war eigentlich: Welche Rolle spielt das für die Prognose? Sie haben ja jetzt erläutert, was die übliche Art und Weise ist, wie Sie in dieser Indikation den Progress erfassen: Lymphknoten, Organbeteiligung, Sézary-Zellen. Aber welche Rolle spielt das für die Prognose? Hat das eine Relevanz?

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Absolut, absolut. Patienten, die eine reine Hautbeteiligung haben, weisen eine relativ gute bis mäßige Prognose auf, je nachdem, ob Tumore oder nicht; aber sobald ein extrakutaner Befall entsteht – Lymphknoten, Organe, Blut –, geht die Prognose automatisch auf unter 40 Prozent herunter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sie hatten noch Ergänzungen, Frau Dr. Rancea?

Frau Dr. Rancea (Takeda): Ja. – Ich würde gerne noch etwas zum mSWAT ergänzen. Wir haben ja in der Stellungnahme auch dazu umfangreiche Daten nachgereicht. In den Tabellen 9, 10, 11 und 12 finden Sie die Ergebnisse nach dem mSWAT – Totaltumor, Plaque, Patch – und eben den Anteil der befallenen Körperoberfläche; das ist der ungewichtete Anteil. Auch da stimmen die Ergebnisse überein und zeigen den Vorteil von Brentuximab Vedotin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Sixtensson, Herrn Lenzen, Herrn Eyding und Frau Holtkamp.

Frau Sixtensson: Ich möchte gern zu drei Aspekten Fragen stellen. Zum einen interessiert mich Folgendes: Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme erörtert, dass Sie noch eine aktualisierte abschließende Analyse planen. Wann ist mit dieser Analyse zu rechnen? Welche Endpunkte wird diese Analyse umfassen?

Frau Dr. Rancea (Takeda): Die Studie wird derzeit geschlossen. Geplant war es, wenn alle Patienten die 16 Zyklen erhalten haben. Es wird ein Update des Studienberichtes dazu geben.

Frau Sixtensson: Welche Endpunkte werden Sie dann noch analysieren?

Frau Dr. Rancea (Takeda): ich denke, alle vorgeplanten.

Frau Sixtensson: Meine nächste Frage bezieht sich auf die kutane Erkrankungslast. Hierzu haben Sie ja, wie schon angesprochen, in der schriftlichen Stellungnahme weitere Informationen und Daten eingereicht, auch zu den ungewichteten Scores der Hautveränderung. Sie stellen die Ergebnisse zu den einzelnen Veränderungen der Patches, Plaques und Tumoren als Anteil der Körperoberfläche dar. Hier habe ich eine Rückfrage zur Operationalisierung: Gingen hierbei jeweils alle Hautveränderungen der betroffenen Patienten ein?

Weiter ist aus den Ergebnissen nicht ersichtlich, wie viele der Patienten die jeweiligen Hautveränderungen, also einen Tumor, einen Patch oder eine Plaque, aufwiesen. Können Sie hierzu noch einmal ausholen, insbesondere dazu, wie hoch der Anteil der Patienten war, die wirklich einen Hauttumor aufwiesen und in die Berechnungen mit eingingen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hahn bitte.

Herr Hahn (Takeda): Hierzu müsste ich auf den CSR verweisen; dort sind diese Daten dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Sixtensson: Okay. – Außerdem möchte ich noch zu den UEs rückfragen. Hier sagen Sie, dass Sie abnormale Laborparameter nicht als unerwünschte Ereignisse klassifiziert haben, sondern diese erst erfasst oder als solche deklariert haben, wenn es zu einem Therapieabbruch kam oder laut Ermessen des Studienarztes diese als relevant eingeschätzt wurden. Können Sie hier noch einmal erläutern, welche Rationale Sie dazu bewogen hat, diese Operationalisierung zu verfolgen, insbesondere, da Sie auch Neutropenien als UE von besonderem Interesse herausgestellt haben?

Frau Dr. Rancea (Takeda): Wir haben die Operationalisierung aus dem Studienbericht und aus dem Studienprotokoll übernommen. Wahrscheinlich ist es klinisch begründet, dass dies so definiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Darf ich kurz nachfragen? – Ich kenne eine Operationalisierung von Laborwerten, die in klinischen Studien eigentlich relativ gängig ist, indem man sagt: wenn es diagnostische oder therapeutische Konsequenzen hat. Ist das diejenige, die Sie verwendet haben, um eben reine Laborwerte, die sozusagen Laborkosmetik sind, auszuschließen, damit man nur diese in die Auswertung einbezieht? Also, ich könnte mir vorstellen, dass es das ist, was hier gemacht wurde, weil, wie gesagt – Herr Hahn nickt. Können Sie das bestätigen?

Herr Hahn (Takeda): Ja, das ist selbstverständlich so; das wurde auch schon angesprochen. Die Operationalisierung entspricht genau der Rationale. Sie wissen ja selbst, dass Laborparameter sehr anfällig sind und nicht jede Veränderung auch eine klinische Bedeutung hat; insofern ist Ihre Interpretation richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu noch einmal von Herrn Kulig; dann geht es weiter mit Herrn Lenzen, Herrn Eyding, Frau Holtkamp und Frau Schwalm.

Herr Kulig: Noch einmal eine kurze Nachfrage zu den Hautveränderungen, also auch gemessen mittels mSWAT: Gibt es dort Unterschiede in den beiden Subentitäten, also Mycosis fungoides und dem kutanen anaplastischen Lymphom, beispielsweise dergestalt, dass bei dem einen oder anderen dann mehr Tumoren auftreten, also andere Hautveränderungen? Ich frage dies, weil wir jetzt insoweit nur die Gesamtzahl der Studienteilnehmer gefunden haben, aber diese Angaben nicht für die beiden Subentitäten.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Diese Subgruppenanalyse haben wir nicht erhoben. Das kann ich nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gern ganz kurz ergänzen wollen, dass wir zwar von einer für diese Indikation sehr großen, aber insgesamt rein numerisch doch relativ kleinen Patientenzahl ausgehen, und daher war definitiv nicht vorgesehen, dass hierzu noch einmal Subgruppenanalysen gemacht werden. Die Interpretation dieser Ergebnisse wäre auch mit größter Vorsicht zu genießen, weil wir hier definitiv ein Power-Problem bekommen, wenn wir da Einzelanalysen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch eine Nachfrage von Herrn Kulig.

Herr Kulig: Hintergrund war, dass für mich noch nicht klar ist, inwieweit es vom klinischen Bild zwischen diesen Entitäten ebenfalls diese Unterschiede gibt. Natürlich sind diese Subgruppen sehr klein. Aber sind sie denn so weit zu unterscheiden, dass da auch von der klinischen Expertise Unterschiede zu sehen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Herr Assaf.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Ja, vom klinischen Standpunkt gibt es große Unterschiede. Das anaplastische großzellige Lymphom präsentiert sich in der Regel als Knoten, hat also nicht typischerweise die Vorstufen wie bei der Mycosis fungoides, bei der Sie diese Flecken und diese Plaques haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich nur bestätigen. Das sind fast Welten für uns, auch das Risiko, dass es systemisch im Blut auftaucht. T-Zellveränderung ist typisch für Mycosis fungoides und Sézary und eben nicht für das ACL. Es ist überhaupt kein Zufall, dass auch in dieser Studie die ACL-Patienten relativ größere Tumoren hatten, die häufig gleich als T3-Tumore eingestuft wurden. Das sind biologisch völlig unterschiedliche Krankheiten. Deswegen machten die ersten Fragen, die kamen, ob unterschiedliche Subgruppen analysiert werden sollten, für uns durchaus Sinn, wobei dann 15 gegen 16 untersucht wird; das sind eben kleine Gruppen. Ich finde es ja trotzdem toll, dass hier eine randomisierte Studie gemacht worden ist, was bei diesen seltenen Krankheiten nicht selbstverständlich ist. Aber es gibt dann trotzdem Grenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lenzen bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich würde gern kurz erst einmal Herrn Eyding vorziehen lassen, habe dann aber gleich noch einmal eine wichtige Frage zur Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe jetzt auch noch eine Frage zum mSWAT generell. Die Frage der Patientenrelevanz finde ich kritisch. Dass das irgendwie für die Kliniker eine Beurteilung ist, gerade in den frühen Stadien, um den Krankheitsverlauf zu beurteilen, ist aus meiner Sicht unstrittig. Die Patientenrelevanz ist für mich nicht so unstrittig. Gerade in dem späten Stadium ist ja wahrscheinlich gar nicht unbedingt die Hautsymptomatik führend, sondern eher der Befall der anderen Organe, also der inneren Organe, was dann irgendwie letztlich zum Tode führt. Insofern ist die Frage, ob man den mSWAT in allen Krankheitsstadien als das patientenrelevante Maß heranziehen würde. Das wäre die eine Frage generell zur Patientenrelevanz nach Krankheitsstadium.

Dass die Symptomatik auch eine relevante Geschichte ist, ist ja auch etwas anderes als bei PFS, der Umstand, dass wir hier keine Bildgebung haben, sondern tatsächlich sichtbare Veränderungen, die die Patienten betreffen könnten. Da haben wir ja eben ganz analoge Auswertungen aus Patientensicht, nämlich mit dem Skindex. Darauf bezieht sich meine Frage: Sie haben für die Auswertung immer nur so eine Art Maximumauswertung gemacht. Das heißt, Sie haben einen Schnappschuss genommen zu dem Zeitpunkt, zu dem Sie eben a) Daten aus dem Rücklauf der Fragebögen hatten, und b) zu dem Zeitpunkt, da die maximale Verbesserung im Verlaufe der Behandlung erzielt worden ist. Warum haben Sie da nicht das Maß genommen, was Sie auch für den primären Endpunkt genommen haben, nämlich eine nachhaltige Veränderung über vier Monate? Das wäre für mich eine viel sinnvollere Auswertung gewesen, als einen auch in der Zeit völlig unklaren Schnappschuss zu haben, der möglicherweise auch verzerrt ist, weil Sie unterschiedliche Rücklaufquoten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den beiden Armen haben, worüber wir auch gar nichts wissen.

Ich stelle also noch einmal die Frage, warum Sie da nicht auch über die Mittelung über einen längeren Zeitraum die Nachhaltigkeit des Effektes sozusagen in die Operationalisierung dieses Endpunktes aufgenommen haben. – Vielleicht lassen wir es erst einmal dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Assaf.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Zuerst einmal zu den Punkten, die uns als Kliniker besonders interessieren. Wie gesagt, den mSWAT haben wir selbst international – mit den Amerikanern, mit den Europäern – als Standard festgelegt. Er spielt zum einen eine Rolle in der Prognose und zum anderen in der Symptomatik, und zwar der Symptomatik auch in den fortgeschrittenen Stadien. Man muss sich vorstellen: Die Patienten haben die Veränderung an der Haut, auch im Gesicht, mit all den möglichen Einschränkungen, die ulzerieren, die sind superinfiziert, sie haben Bakterien, sie haben Pilze darauf. Auch in den fortgeschrittenen Stadien spielt das für den Patienten eine Rolle, von seinen Symptomen her, zu denen auch der Juckreiz zählt, der sowohl in den Frühstadien als auch in den späten Stadien damit einhergeht.

Von daher korreliert der mSWAT durchaus mit den Symptomen, die der Patient hat. Wir als Kliniker sehen, wenn der Score im mSWAT geringer wird – in der Regel bedingt durch ein gewisses Ansprechen, reduzieren sich auch die Symptome, gemessen beispielsweise am Skindex-29 –, da durchaus eine Korrelation, absolut.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gerne auf den zweiten Teil der Frage eingehen und darstellen, dass es sich bei den Auswertungen, die wir zum Skindex präsentiert haben, nicht um einen Schnapsschuss handelt; vielmehr ist es die maximale Verbesserung sowie eine Auswertung der Mittelwerte der maximalen Verbesserung über den ganzen Zeitraum. Das heißt, wir betrachten wirklich den Zyklus von Baseline bis End-of-Treatment-Visite; es ist definitiv keine Schnapsschussauswertung.

Was die Nachhaltigkeit anbelangt, deren Fehlen an dieser Stelle kritisiert wird: Zum einen meine ich, dass wir ein sehr umfangreiches Paket zur Auswertung der Lebensqualität mit der jetzigen Stellungnahme nachgeliefert haben. Wir haben auch MID-Verbesserungen gezeigt und sie nach bestem Wissen und Gewissen und gemäß Studienprotokoll ausgewertet, in Abwesenheit einer vordefinierten MID, die als extern validiert gilt. Wir haben sie in einem absolut gleichgerichteten, signifikanten und klinisch relevanten Effekt, egal, welche Analyse wir hier vorzeigen. Außerdem ist die Nachhaltigkeit im Endpunkt ORR4 mit abgebildet, weil dort auch Hautaspekte berücksichtigt werden. Es ist klar, das geschieht in diesem Fall nicht patientenberichtet, aber arztberichtet. Da ist dieser Aspekt der Hautverbesserungen, die sich auf die Lebensqualität auswirken, über vier Monate mit abgebildet, und in den Zusatzanalysen war auch über sechs und über acht Monate die Response mit abgebildet. Da waren 50 bis 99 Prozent Hautresponse Teil des ORR4-, ORR6- oder ORR8-Endpunktes, also klar mit abgebildet und nachhaltig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Rancea? – Dann Herr Eyding.

Herr Eyding: Es ist ja klar, dass das mit dem ORR4 eine bessere Auswertung ist. Wir hätten es gerne auch aus Patientensicht so gesehen, dass die Patienten es auch selber als so

nachhaltig wahrnehmen. Sie haben ja jetzt mit Ihrer Stellungnahme auch Validierungen für den mSWAT als patientenrelevant nachgereicht.

Da gibt es eine einzige Publikation, in der Sie wirklich mit einem patientenberichteten Endpunkt versuchen, den mSWAT als patientenrelevant nachzuweisen, durch Korrelationsanalysen; das gelingt aber nicht. Das gelingt gerade nicht mit dem Skindex. Der patientenrelevante Anteil, den der mSWAT enthalten soll, wird durch den Skindex eben nicht besonders gut abgebildet. Sie kriegen da – ich meine, es ist eine kleine Studie – keine signifikanten Korrelationen mit dem Skindex; sie sind numerisch auch nicht besonders groß, sodass es eigentlich ein äußerst relevanter Aspekt gewesen wäre – nicht nur, was den Symptomteil des Skindex angeht, sondern auch die Emotion und die Funktion –, da analoge Analysen zu bekommen, die eben die patientenberichtete Wahrnehmung dieser Symptome mit berücksichtigt. Da gehen genau die Dinge ein, die Sie auch gerade genannt haben, Herr Assaf – das Jucken, Bluten, die emotionale Funktion oder die emotionale Bedeutung dieser sichtbaren Veränderungen auf der Haut, die Einschränkung im Alltag usw. –, und diese Daten haben wir in einer relativ unvollständigen Form oder in einer aus meiner Sicht sehr merkwürdigen Art der Auswertung.

Für mich ist das durchaus ein Snapshot, weil Sie nämlich immer nur einen Zeitpunkt, zu dem der Patient die stärkste Verbesserung hat, von dem Baseline-Wert abgezogen haben und dann die Mittelwertdifferenz zwischen den Armen haben. Das heißt, wann dieser Zeitpunkt war, wie lange es angehalten hat, dass der Patient diese Veränderung hatte, geht in Ihre Auswertung gar nicht mit ein.

Beim ORR4 haben Sie ja Bedingungen, über eine bestimmte Messdauer bestimmte Response-Kriterien erfüllen zu müssen, um einen positiven Endpunkt zu erzeugen. Das ist aus meiner Sicht eine völlig andere Auswertung. Das ist ein Snapshot, der zwar nicht fest ist in der Zeit, der aber für jeden Patienten einzeln an einem einzigen Zeitpunkt fest ist. Das ist für mich die Definition von Snapshot; und das ist, glaube ich, richtig verstanden, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Über den Snapshot möchte ich ja nicht streiten, und Ihre Anregung finde ich natürlich auch interessant, dass man vielleicht eine Art nachhaltige Skindex-Verbesserung hätte definieren können. Es liegt aber nicht in unserer Macht, das jetzt hier zu entscheiden. Das ist eine Absprache mit den Zulassungsbehörden. Dort hat man sich offensichtlich nicht für einen solchen wirklich sehr kreativen und sehr komplex zu definierenden Endpunkt entschieden; denn dann müsste man die Schwellenwerte festlegen: In welchem Bereich darf sich denn so eine Verbesserung noch bewegen, um überhaupt nachhaltig zu sein? Es wäre sehr wenig evidenzbasiert gewesen, dort eine Festlegung zu treffen. Wenn wir das jetzt hier post hoc präsentiert hätten, dann würden Sie uns sicherlich ebenfalls kritisieren, weil es dafür keinen Standard gibt. An dieser Stelle würde ich vielleicht auch um Nachsicht bitten.

Was diese sogenannte Schnappschussanalyse aber anbelangt, so hat der G-BA selber das Hedges'g für diese Symptomdomäne berechnet. Das ist ein relevantes Maß, wie man so etwas darstellt und wie man Verbesserungen messen kann. Analog dazu haben wir das für die anderen Domänen dann auch gemacht, weil wir gedacht haben, das ist das Instrument, was Sie auch brauchen, um das Ganze besser bewerten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, jetzt noch einmal Herr Eyding, dann Ergänzung von Herrn Rasch, der sich dazu noch gemeldet hatte, dann Herr Lenzen, Frau Holtkamp, Frau Schwalm und Frau Müller. Dann müssen wir einen Cut machen.

Herr Eyding: Ich würde gerne direkt an Herrn Lenzen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen bitte.

Herr Dr. Lenzen: Mir geht es auch noch einmal um die Rücklaufdaten zu den Lebensqualitätsdaten und auch um diese Snapshot-Frage. Wir haben ja einerseits in den Behandlungsarmen sehr unterschiedliche Behandlungsdauern; sie ist nämlich im BV-Arm deutlich länger. Davon ausgehend denke ich, dass diese Patienten einfach mehr Gelegenheit zu einer Messung hatten. Das ist dann insofern wichtig, wenn man sich einfach nur die maximale Differenz von einem Baseline-Wert aus anschaut. Vielleicht folgende Frage an die Kliniker: Was machen Sie mit einer solchen Snapshot-Information? Wenn Sie in einem so langen Behandlungsverlauf zu einem Zeitpunkt den maximalen Verbesserungswert hätten, Sie aber eigentlich gar nichts über den gesamten anderen Verlauf wüssten, wie würden Sie damit umgehen?

Die zweite Frage richtet sich aber noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. Es gibt ja deutliche Diskrepanzen in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Armen. Wir haben zum Beispiel bei Zyklus 4 im BV-Arm eine Rücklaufquote von 80 Prozent, aber im Vergleichsarm nur von 50 Prozent in den Lebensqualitätsdaten. Wie erklärt sich denn eigentlich dieser Unterschied, und was ist mit der Hälfte der Patienten passiert, von denen wir eigentlich überhaupt keine Daten haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Für uns ist das einfach. Für uns ist das eine artifizielle Diskussion; das ist Ihr Problem. Wir sehen die Patienten immer wieder, wir sehen sie über ein halbes Jahr, wir sehen, dass es jedes Mal ein bisschen besser wird, wir adjustieren die Dosis, wir fragen bezüglich Nebenwirkungen nach. Insofern darf Snapshot im guten klinischen Betreuungsalltag eines solchen Patienten nicht passieren. Das ist Ihr Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Assaf.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Der andere Punkt, den wir sehen: Die Anregungen sind sehr gut und führen sicherlich auch in Zukunft zu besseren Studien, aber gerade bei den kutanen Lymphomen – da sind wir noch nicht ganz so verwöhnt wie bei dem großen Bruder – gucken wir natürlich immer: Welche Art Vergleich haben wir bezüglich der Daten zu dem Standard, den wir im Augenblick haben? Wenn man sich dann die Skindex-29 anguckt, sieht man auch daran, dass wir da eine Besserung haben, und zwar eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu dem, was wir bisher als Standard haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich versuche es auch schnell zu machen. Wir haben ja viel über den mSWAT gesprochen. Es mag sein, dass es bei der Validierung diese Schwächen gegeben hat; so, wie wir das verstanden haben, ist es aber ein international bei den Fachgesellschaften anerkanntes Instrument. Man darf meines Erachtens auch Folgendes

nicht aus den Augen verlieren: Es handelte sich hier um einen so großen Effekt, es ist ein relatives Risiko von 17. Es ist also fast ein doppelter dramatischer Effekt, und irgendwo ist es aus meiner Sicht auch eine Frage der Verhältnismäßigkeit, wobei man einerseits die Berechnungssicherheiten bei der Validierung oder bei der Patientenrelevanz und andererseits diesen doppelt dramatischen Effekt bei der vollständigen Hautremission miteinander abwägen sollte. Aus Sicht des vfa empfanden wir es als etwas unglücklich, dass dieser Endpunkt, also Versiebzehnfachung des Effekts bei vollständiger Hautremission, in der Nutzenbewertung gar nicht erwähnt wurde, also nicht einmal ausgeschlossen, sondern gar nicht erwähnt. Das ist unglücklich und auch nicht nachvollziehbar. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Frau Schwalm, Frau Müller, Herrn Eyding. Dann müssen wir wirklich einen Cut machen. Es sitzen noch die Teilnehmer zweier Anhörungen vor der Tür. – Ergänzend dazu, Herr Ratsch?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ja, ich habe eine Ergänzung zur Rücklaufquote. Bei diesen komplexen Fragen vergisst man manchmal, die eine oder andere Antwort noch rechtzeitig zu liefern. Ich glaube, wir haben ein unterschiedliches Verständnis von den Rücklaufquoten. Für uns sind das die Patienten unter Therapie, die sich noch in der Studie befanden; denn unserer Meinung nach können – das ist auch das Verständnis der Studienstatistiker im globalen Team – auch nur diejenigen Patienten einen Fragebogen ausfüllen, die noch zur Visite kommen. Wenn ich mir da Zyklus 4 anucke, dann reden wir von 94,5 Prozent versus 94,4 Prozent. Das lässt definitiv eine ungebiaste Auswertung zu. Das heißt, in den Armen sind sie gleich, und sie bleiben auch bis zum Ende sehr hoch.

Auf Ihre 80 Prozent im Bexaroten-Arm eingehend, so steigen die Patienten natürlich frühzeitig aus, weil die Wirkung einfach ausbleibt, weil sie in einen Progress kommen. Dann kann ich von diesen Patienten auch nichts mehr erheben, weil sie ja aus der Studie ausgeschieden sind. Sie bekommen dann die nächste antineoplastische Therapie außerhalb der Studie und, weil es so gut wirkt, Brentuximab Vedotin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt Herr Eyding.

Herr Eyding: Dazu habe ich noch einmal eine Nachfrage. Ich habe das nämlich auch nicht ganz verstanden. Es ist richtig, Sie haben in der Nutzenbewertung durch den G-BA den gleichen Zähler, aber einen anderen Nenner; das ist der gleiche Zähler an Rückläufen zu den verschiedenen Zyklen. Aber es ist ja so, dass Sie auch nach End of Trial diesen Endpunkt weiter nachbeobachten. Zu diesen Patienten haben wir gar keine Rücklaufquoten, wenn ich das richtig sehe, weil Sie das zyklusbasiert machen und nicht zeitbasiert. Insofern ist die Frage: Wie sind die Rücklaufquoten derjenigen Patienten, die nach End of Trial nachbeobachtet worden sind? Das müssten dann einfach andere Zahlen sein als in den Zählern der beiden Auswertungen, einerseits der, die Sie im Dossier präsentieren, wo Sie immer nahe 100 Prozent sind, und andererseits derjenigen, die der G-BA präsentiert, wobei er einfach den Nenner der ITT als Nenner einsetzt, sodass Sie dann diese unterschiedlichen Rücklaufquoten bekommen. Aber von den Patienten, die nach End of Trial beobachtet worden sind, haben wir nach meinem Verständnis überhaupt keine Aussagen. Ist das richtig, und wie sieht das aus, sofern es richtig ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch. – Ich kündige an dieser Stelle nur Folgendes an: Mit sofortiger Wirkung werden alle Anhörungen auf zwei Stunden angesetzt. Wenn wir hier die Fragen so kleinteilig beantworten, dann müssen wir uns eben ein bisschen mehr Zeit nehmen. Ich halte das für unangemessen gegenüber denjenigen, die vor der Tür stehen. – So, jetzt können Sie antworten.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Im Longtime Follow-up werden auch die Fragebögen erhoben. Wir haben keine Analyse vorliegen, die sie irgendwie in Deckung bringt. Es ist auch schwierig, dies zyklusbasiert und monatsbasiert irgendwie in Einklang zu bringen. Also, das ist eine komplexe, umfangreiche Auswertung, die uns in dem Fall nicht vorliegt. Dann würde man außerhalb ein Bias in die Bewertung hineinbekommen, und zwar hat man dann Patienten darin, die möglicherweise unter Nebenwirkungen einer weiteren Therapie leiden. Es wird einfach unglaublich schwierig, dann noch den Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsarmen herauszubekommen, weil wir eine Verzerrung durch diverse Nachfolgetherapien bekommen. Also, ich sehe hier an der Stelle nicht, dass uns das am Ende in der Diskussion weiterbringen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Frau Schwalm, Frau Müller.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, ich habe jetzt leider auch noch vier Rückfragen. Ich hoffe aber, dass das schnell geht. Die erste Rückfrage geht an Herrn Assaf. Auf Methotrexat sind Sie jetzt nicht eingegangen. Können Sie zum Stellenwert von Methotrexat auch noch etwas sagen?

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Methotrexat ist bei uns traditionell häufig. Wir haben keine großen Studien, wir haben gar keine einzige randomisierte Studie, aber es wird traditionell eingesetzt, gerade bei Patienten mit Komorbiditäten. Weltweit wird es wahrscheinlich doch am häufigsten eingesetzt, auch gerade aufgrund dessen, dass es kostengünstig ist.

Frau Dr. Holtkamp: Oral oder i. v., was wird da bevorzugt eingesetzt?

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Meist oral, und zwar die Standarddosis von 15 mg pro Woche, also die Rheumadosis.

Frau Dr. Holtkamp: Dann die nächste Frage: Aus Patientensicht ist ja auch der Juckreiz ein wichtiges Symptom bei der Krankheit. Hatte Brentuximab denn da auch eine Wirkung?

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Ja, definitiv, das war gerade die Diskussion. Im Skindex-29 gemessen, wurde es verglichen zwischen Bexaroten und Methotrexat. Sie haben ungefähr 30 Punkte Verbesserung bei Brentuximab und ungefähr 10 Punkte Verbesserung bei Bexaroten im Vergleich zu MTX. Auch der Juckreiz bessert sich, ja.

Frau Dr. Holtkamp: Noch einmal zur Polyneuropathie: Diese Nebenwirkung ist aus Patientensicht auch besonders wichtig, weil die Patienten darunter sehr leiden. Deswegen interessiert es mich jetzt. Sie hatten geschrieben, es bilde sich zurück, teilweise vollständig. Haben Sie denn dazu auch Zahlen, bei wie vielen Patienten genau sich das zurückgebildet hat, und wenn ja, bei wie vielen vollständig und teilweise?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung bildete sich bei 82 Prozent der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm und bei 25 Prozent der Patienten im Methotrexat-Bexaroten-Arm die periphere Neuropathie vollständig zurück oder verbesserte sich. Man muss aber dazu sagen, die 82 Prozent beziehen sich auf die eingetretene Erkrankung – also 44 Prozent der Patienten hatten eine periphere Neuropathie; im Kontroll-Arm waren es vier –, das heißt die 25 Prozent.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Vielleicht dazu noch: Im klinischen Alltag gibt es die Möglichkeit der Dosisanpassung. Wenn man das frühzeitig klinisch erkennt, also den Patienten fragt, ob er etwas merkt, und wenn er dies verneint, trotzdem gezielt fragt, ob er zum Beispiel etwas spürt, wenn er die Knöpfe an seinem Hemd schließt, ob er da eine Gefühlsstörung hat, man das also frühzeitig erkennt und entsprechend rechtzeitig die Dosis anpasst, kann man das eigentlich weitgehend vermeiden. Dieser Punkt muss noch geschult werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Sie fassen das immer zusammen, vollständige Rückbildung und teilweise Rückbildung. Da würde mich interessieren, wie da der Unterschied ist.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Das kann ich Ihnen auch gerne sagen. Patienten mit kompletter Rückbildung aller peripheren Neuropathien waren im Brentuximab-Vedotin-Arm 50 Prozent, im Methotrexat-Bexaroten-Arm 25 Prozent, Patienten mit Verbesserung waren im Brentuximab-Vedotin-Arm 32 Prozent, und kein Patient im Methotrexat-Arm hatte eine Verbesserung. Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ohne komplette Rückbildung oder ohne Verbesserung waren, sind 18 Prozent im Brentuximab-Vedotin-Arm und 75 Prozent im Kontroll-Arm.

Frau Dr. Holtkamp: Wie haben Sie das gemessen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Das ist ganz normal im Rahmen der Erfassung der Sicherheitsendpunkte geschehen. Da gibt es das ganz normale CTCAE-Grading, also Schwere – das entscheidet der Arzt, so, wie sich der Patient präsentiert –, und das ist dann im Rahmen der Nachbeobachtung speziell beobachtet worden.

Frau Dr. Holtkamp: Letzte Frage an diesem Punkt: Wie erklären Sie sich, dass die Lebensqualität im FACT-G sich nicht so abgebildet hat? Gerade bei diesen schweren Hauterscheinungen sollte man ja meinen, dass es da Unterschiede gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Das kann ich Ihnen nicht erklären.

Frau Dr. Holtkamp: Danke, das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben in der Stellungnahme eine Neuberechnung der Patientenzahlen vorgelegt und schlagen vor, die Obergrenze von 57 auf 127 Patienten hochzusetzen. Im Unterschied zu den ersten Berechnungen haben Sie jetzt in dieser Neuberechnung weitere Subentitäten betrachtet. Des Weiteren haben Sie in der ersten Berechnung jeweils differenziert, wie die verschiedenen Subentitäten bestimmt sind, die Anzahl der Patienten, die im frühen oder auch im fortgeschrittenen Stadium eine systemische Therapie erhalten und einen Progress erleiden. In den Neuberechnungen haben Sie jetzt für alle Entitäten nur das fortgeschrittene Stadium betrachtet und gehen dabei davon aus, dass alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin infrage kommen. Das heißt, Sie gehen damit implizit davon aus, dass alle Patienten im fortgeschrittenen Stadium einen Progress erleiden.

Sie haben also auf der einen Seite jetzt natürlich deutlich mehr Patienten in den Berechnungen; auf der anderen Seite sind auch Patientengruppen herausgefallen oder könnten noch infrage kommen. Da gilt es für uns erst einmal Folgendes zu klären: Wie relevant sind diese Gruppen? Sind sie gegebenenfalls mit dem, was Sie jetzt an Mehr darin haben, vielleicht auch schon ausgeglichen? Das wären Patienten, die in frühen Stadien eine systemische Therapie erhalten und einen Progress erleiden. Das betrifft insbesondere die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom.

Daher meine Fragen an die Kliniker: Wie relevant bzw. wie häufig ist eine systemische Therapie in diesen frühen Stadien? Die andere Gruppe, die theoretisch noch hinzukommen könnte, ist – – Soweit ich es verstanden habe, gibt es ja mehrere Progresse in dieser Erkrankung, und das heißt, es gibt auch mehrere systemische Therapien. Es geht darum, wie viele Progresse die Patienten im Durchschnitt erleiden. Also, es geht um die Frage: Können Patienten, die in früheren Jahren einfach auch schon mehrere systemische Therapien erhalten haben, gegebenenfalls auch infrage kommen, und ist das eine relevante Gruppe? Beide Fragen richten sich an die Kliniker.

Noch einmal zusammenfassend: Es geht um die Bedeutung der systemischen Therapie in den frühen Stadien und die Häufigkeit der Progresse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Für uns entscheidet sich der Einsatz von Brentuximab nach der klinischen Symptomatik, nach dem Leidensdruck des Patienten. Das ist regelhaft eher in fortgeschrittenen Stadien so, wissend darum, dass eben die sensorische Neuropathie durchaus limitierend sein kann. Wir müssen das mit dem Patienten diskutieren. Da gibt es auch Patienten, die von vornherein nicht infrage kommen. Haben Patienten – das sind ja ältere Patienten – primär eine diabetische Polyneuropathie, wäre ich sehr zurückhaltend, ihnen auch noch Brentuximab zu geben. Wir tun uns ja immer schwer mit diesen Zahlen, weil darin ein hohes Maß an Unsicherheit enthalten ist. Ich glaube, dass wir uns auch darauf, ob erst ab 127 oder schon ab 65, nicht festlegen würden.

Wenn Sie fragen, wie viel Progresse es gibt: Es sind multiple bei diesen Patienten. Wir gehen durchaus auch so vor, dass wir Präparate aus den USA nehmen, die nicht zugelassen sind, wir setzen bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung CD52 weiter ein, Alemtuzumab, was in Deutschland gar nicht mehr verfügbar ist. Wir haben also durchaus Patienten, die drei, vier, fünf Progresse haben.

Herr PD Dr. Assaf (DDG/ADO): Vielleicht noch einmal in Zahlen, damit man so ein Gefühl für die Mycosis fungoides hat. 80 Prozent der Patienten sind im Frühstadium und bleiben in der Regel auch im Frühstadium. Das heißt, sie bekommen normalerweise die Standardtherapien, und das sind Lichttherapien, Fototherapie. Nur 20 Prozent dieser Patienten zeigen einen Progress. Sie wiederum haben immer wieder Progress, da wir bisher, mit den heutigen Therapien, keine langanhaltende Remission erreichen. Im Schnitt ist das Ansprechen ja gerade diese vier Monate; deswegen kam das. Sie haben natürlich wiederholt auch Therapiewechsel. Das ist dasjenige Patientenkollektiv, für das definitiv Brentuximab eine Rolle spielen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller bitte.

(Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück!)

– Danke. – Weitere Fragen? – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ja, es tut mir leid, dass es dieses Mal so lange dauert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das braucht Ihnen nicht leid zu tun; die Frage ist – –

Herr Eyding: Es gibt einfach so viele methodische Unklarheiten, dass man das einfach noch einmal nachfragen muss.

Eine Frage bezieht sich auf die CD30-Positivität. Sie schließen ja drei Patienten aus der ITT-Analyse aus, weil sie nach dem Ventana-Test nicht CD30-positiv waren. Sie waren offensichtlich nach dem ersten Test, als sie eingeschlossen wurden, doch positiv. Sie zeigen gleichzeitig, dass CD30-Positivität eigentlich für die Wirksamkeit gar nicht so relevant ist. Es gibt Patienten, die nicht CD30-positiv sind, die auf Brentuximab Vedotin ansprechen. Sie präsentieren selber in der Stellungnahme Analysen, wo auch mit 5 Prozent der Zellen – also für die CD30 Minimum, < 5 Prozent – die ORR4-Differenz noch sehr groß ist. Die Leitlinie sagt auch, dass die CD30-Positivität nicht unbedingt kritisch ist. Die Frage ist jetzt: Wieso sind Sie dennoch bei dem Ausschluss dieser Patienten aus der ITT-Population so kritisch, was das angeht? Das müsste aus meiner Sicht ja schon sehr, sehr klar CD30-negativ oder nicht positiv sein, und deswegen die ganz spezifische Frage: Ist denn bei diesen Patienten auch der CD30-max 0 Prozent, oder haben sie bei CD30-max durchaus noch irgendwelche Ergebnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rancea bitte.

Frau Dr. Rancea (Takeda): Der Grund, warum die drei Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, ist eben, dass sie gegen die Einschlusskriterien verstoßen haben. Deswegen wäre das nicht protokollkonform gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Das ist üblicherweise kein Grund, sie aus der ITT auszuschließen. Sie haben das ja mit einem Grund gemacht, nämlich mit dieser CD30-Positivität, dass die nicht CD30-positiv wären nach einem zweiten Test, nämlich nach diesem Ventana-Test; vorher ist offensichtlich ein anderer Test zum Einsatz gekommen, als sie eingeschlossen worden sind. Für mich ist das ein relativ kritisches Vorgehen. Noch einmal die Frage: Waren diese drei

Patienten auch in dem CD30-max bei 0 Prozent, oder hatten die noch irgendwelche CD30-Marker?

Frau Dr. Rancea (Takeda): Ich kann Ihnen nicht sagen, wie viel Prozent CD30-Zellen sie exprimiert haben. Sie wurden ausgeschlossen, weil sie weniger als die 10 Prozent exprimiert haben, zumindest in den zwei Biopsien, denen ihnen entnommen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding bitte.

Herr Eyding: Danke dafür. – Meine letzte Frage bezieht sich auf die Postprogressionstherapie. Mir ist da die Merkwürdigkeit aufgefallen, dass Sie im Testarm die Postprogressionstherapie im Median früher beginnen als der Progress eintritt. Auch wenn man die Kaplan-Meier-Kurven aufeinanderlegt, sieht man, dass im Schnitt die Postprogressionstherapie im Testarm mindestens zum Zeitpunkt oder sogar schon vor dem Progress auf dieser Kaplan-Meier-Kurve einsetzt, während Sie im Kontrollarm eine Differenz von zwei Monaten hatten, sodass man erwarten würde, dass Patienten erst eine gewisse Zeit nach dem Progress mit der Postprogressionstherapie anfangen. Welchen Grund gibt es dafür, dass Sie da solche Unterschiede haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Die Frage ist doch ziemlich komplex. Das mal so eben zu beantworten, wenn ich jetzt die Kurven und die Zahlen hier nicht genau vor mir liegen habe, ist schwierig. Ich glaube nicht, dass es sich hier um irgendwie falsche Zahlen handelt, sondern möglicherweise einfach um andere Populationen, sodass sich dieser Effekt auch leicht erklären lässt. Meines Erachtens müsste man ihn aus den Dokumenten ersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding. – Ich würde sonst vorschlagen, dass Sie uns noch einen Fünfzeiler schreiben, wenn Sie es sich angeschaut haben. Dann gucken wir, wie die Berechnungen sind.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Dann wäre es gut, wenn wir die Frage noch wortwörtlich aus Ihrer Protokollierung bekommen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Die naheliegendste Erklärung: Es sind keine unterschiedlichen Populationen, es ist die gleiche Auswertung. Wir legen die Kaplan-Meier-Kurven übereinander. Sie können also nicht für jeden einzelnen Patienten sagen, ob er vor dem Progress behandelt worden ist. Es fällt nur auf, dass im Testarm die Patienten sehr schnell auf eine Postprogressionstherapie gesetzt worden sind, im Kontrollarm nicht; da haben sie zwei Monate Pause gemacht. Das kann auch daran liegen, dass Sie die Patienten – es ist eine offene Studie – im Kontrollarm irgendwie anders behandelt haben, haben behandeln lassen als im Testarm. Das ist die Frage, die hier im Raum steht.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich glaube, dann brauchen wir hier nichts nachzureichen; da ist ja eine mögliche Erklärung, dass man natürlich nicht in allem Umfang verblindet. Das kann natürlich ein Effekt sein, den man hier beobachtet. Es kann sich aber auch einfach aus den

klinischen Charakteristika der Patienten ergeben, dass sie schneller behandelt werden. Ich glaube, das kann in dem Fall nur der behandelnde Arzt beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Ergänzung.

Frau Dr. Müller: Ich wollte auch noch einmal nachfragen: Es war jetzt nicht die Frage, ob möglicherweise die Ärzte bei den Patienten im Kontrollarm, obwohl sie deutlich klinisch belastenden und kritischen Progress hatten, die Folgetherapie verzögert hätten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Die Frage war, was der Grund dafür ist, dass wir im Kontrollarm zweimal eine Verzögerung des Einsatzes der Folgetherapie haben und im Testarm nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber da wird Herr Ratsch mit Sicherheit, ohne ihn jetzt auslegen zu wollen, nicht gesagt haben, dass es eine bewusste Verzögerung im Kontrollarm gegeben hat – also nur, damit wir das richtig protokolliert haben -, sondern Sie sagen: Der Arzt hat das entsprechend seiner Einschätzung gemacht, und wenn es sich so ergeben hat, okay. Das wäre ja doch ein relativ dramatischer Vorwurf.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Genau so habe ich das gemeint. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Gut. Dann dürfen Sie noch einmal, wenn Sie Lust haben, Frau Knierim. Fassen Sie noch einmal alles das zusammen, was wir jetzt in eineinhalb Stunden hatten, und dann sind wir alle glücklich und zufrieden.

Frau Knierim (Takeda): Ich habe große Lust, das hier zusammenzufassen, und werde mich auch kurz halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie dürfen ruhig; wir sind jetzt eh aus dem Plan.

Frau Knierim (Takeda): Wir konnten mit unserer ALCANZA-Studie für Brentuximab Vedotin bisher nicht da gewesene Wirksamkeitsergebnisse in einer qualitativ hochwertigen Studie – randomisiert, kontrolliert, was in diesem Indikationsgebiet nicht der Standard ist – nachweisen. Die Nebenwirkungen, insbesondere die peripheren Neuropathien, sind für Brentuximab als Nebenwirkung bekannt, aber auch in den meisten Fällen reversibel, und Ärzte können damit weitestgehend umgehen. Das Gesamtüberleben von Patienten mit Brentuximab Vedotin in der Studie war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verringert, und in dieser Indikation ist das Gesamtüberleben sicher auch nicht als Endpunkt der wichtigste. Das Ansprechen, gemessen mit dem mSWAT, gibt die Krankheitslast in der Indikation sehr valide wieder. Die Hautremission war unter Brentuximab-Vedotin-Behandlung 17-fach erhöht, was, wie heute schon mehrmals erwähnt, einem dramatischen Effekt entspricht.

Die Prognose der Patienten ist bei einem extrakutanen Befall stark herabgesetzt, womit auch die Gesamtbetrachtung des Ansprechens mittels ORR4 als höchst patientenrelevant zu erachten ist. Insgesamt schätzen wir dadurch den patientenrelevanten Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin nach wie vor als erheblich ein und hoffen, dass die heutige Diskussion hier, auch wenn sie etwas länger gedauert hat, zur Klärung dieser Frage beigetragen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank, dass Sie Frage und Antwort gestanden haben.

Zu dem, was jetzt hier aus dem Unterausschuss kam: Wir werden das selbstverständlich in die Entscheidung einbeziehen und es zu wägen haben. – Danke schön, dass Sie da waren. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:34 Uhr